**第二部分　各系统肿瘤的药物临床**

**应用指导原则**

**消化系统肿瘤用药**

一、索拉非尼 Sorafenib

**制剂与规格：**片剂：200mg

**适应证：**治疗无法手术或远处转移的肝细胞癌。

**合理用药要点：**

1.用药期间最常见的不良反应有腹泻、乏力、脱发、感染、手足皮肤反应、皮疹。

2.推荐服用剂量为每次0.4g，每日两次，空腹或伴低脂、中脂饮食服用，必须整片吞服，如果漏服或呕吐同一天内不得补服。对疑似不良反应的处理包括暂停或减少用量，如需减少剂量，索拉非尼的剂量减为每日一次，每次0.4g，口服。

3.与通过UGT1A1途径代谢/清除的药物（如伊立替康、多西他赛）联合应用时需谨慎。与华法林合用时应定期检测INR值。

4.目前缺乏在晚期肝细胞癌患者中索拉非尼与介入治疗如肝动脉栓塞化疗（TACE）比较的随机对照临床研究数据，因此尚不能明确本品相对介入治疗的优劣，也不能明确对既往接受过介入治疗后患者使用索拉非尼是否有益。

5.TACTICS研究（NCT01217034）证实首次TACE联合索拉非尼较索拉非尼组获益更佳。

二、瑞戈非尼 Regorafenib

**制剂与规格：**片剂：40mg

**适应证：**

1.既往接受过索拉非尼治疗的肝细胞癌患者。

2.既往接受过伊马替尼及舒尼替尼治疗的局部晚期的、无法手术切除的或转移性胃肠间质瘤患者。

3.既往接受过氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗，以及既往接受过或不适合接受抗VEGF治疗、抗EGFR治疗（RAS野生型）的转移性结直肠癌患者。

**合理用药要点：**

1.用药前无需进行基因检测。

2.药品说明书推荐剂量为160mg口服，每日一次，建议与食物同服，用药3周停药1周。基于个人的安全及耐受性考虑，可能需要中断或降低剂量，也可以考虑采用80～120mg起始剂量逐渐递增。必须整片吞服，如果漏服或呕吐同一天内不得补服。

3.亚洲人群最常见不良反应为手足皮肤反应、肝功能异常（高胆红素血症、丙氨酸氨基转移酶升高、门冬氨酸氨基转移酶升高）和高血压，同时，还要注意疼痛、乏力、腹泻、食欲下降及进食减少等不良反应；最严重的不良反应为重度肝功能损伤、出血、胃肠道穿孔及感染；有血栓、栓塞病史者应谨慎使用。

4.对瑞戈非尼任一活性物质或辅料有超敏反应的患者禁用。

5.避免联用CYP3A4强效抑制剂和诱导剂，联用伊立替康可能增加UGT1A1和UGT1A9底物的全身暴露量。

三、仑伐替尼 Lenvatinib

**制剂与规格：**胶囊：4mg、10mg

**适应证：**既往未接受过全身系统治疗的不可切除的肝细胞癌患者。

**合理用药要点：**

1.用药期间最常见的不良反应有高血压、疲乏、腹泻、食欲下降、体重降低、关节痛/肌痛、腹痛、掌跖红肿综合征、蛋白尿、出血事件、发音困难、甲状腺功能减退症、恶心，严重的不良反应包括肝衰竭、脑出血、呼吸衰竭。

2.与甲状腺癌和肾癌不同，仑伐替尼在肝癌的药代动力学在临床上受到体重的显著影响：对于体重＜60kg的患者，推荐日剂量为8mg，每日一次；对于体重＞60kg的患者，推荐日剂量为12mg，每日一次。

3.仑伐替尼应在每天固定时间服用，空腹或与食物同服均可。如果患者遗漏一次用药且无法在12小时内服用，无需补服，应按常规用药时间进行下一次服药。

四、卡瑞利珠单抗Camrelizumab

**制剂与规格：**粉针剂：200mg/瓶

**适应证：**

1.既往接受过一线化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性食管鳞癌患者治疗。

2.既往接受过索拉非尼治疗和/或含奥沙利铂系统化疗的晚期肝细胞癌患者的治疗。

**合理用药要点：**

1.本品采用静脉输注的方式给药，静脉输注的推荐剂量为200mg，每2周或3周给药一次，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

2.只要观察到临床获益，应继续卡瑞利珠单抗治疗，直至患者不能耐受，有可能观察到非典型反应。如果患者临床症状稳定或持续减轻，即使考虑有疾病进展的可能，但基于总体临床获益的判断，可考虑继续应用本品治疗，直至证实疾病进展。

3.根据患者个体安全性和耐受性的程度不同，可暂停给药或停药，不建议剂量调整。

4.发生4级或复发性3级不良反应，虽然进行治疗调整但仍持续存在2级或3级不良反应，应永久性停用卡瑞利珠单抗。

5.本品在≥65岁的老年患者中应用数据有限，建议在医师的指导下慎用，如需使用，无需进行剂量调整。不建议在妊娠期间使用本品治疗。目前本品尚无针对中重度肾功能损伤患者的研究数据，中重度肾功能损伤患者不推荐使用，轻度肾功能损伤患者应在医师指导下慎用本品，如需使用，无需进行剂量调整。目前本品尚无针对中重度肝功能损伤患者的研究数据，中重度肝功能损伤患者不推荐使用，轻度肝功能损伤患者无需进行剂量调整。

6.在使用本品之前应避免使用全身性糖皮质激素或其他免疫抑制剂，因为这些药物可能会影响本品的药效学活性及疗效。但在本品开始给药后，可使用全身性糖皮质激素或其他免疫抑制剂治疗免疫介导性不良反应。

7.如出现免疫相关性不良反应，根据个体患者的安全性和耐受性，可能需要暂停给药或永久停药。不建议增加或减少剂量。有关暂停给药和永久停药的指南，请参考本指导原则附表1免疫相关性不良反应及药物调整方案。

8.反应性毛细血管增生症的处理：在接受本品治疗的患者中，70%～80%发生反应性毛细血管增生症。反应性毛细血管增生症，大多发生在体表皮肤，少数可见于口腔黏膜、鼻腔黏膜以及眼睑结膜。发生于皮肤的反应性毛细血管增生症，初始多表现为体表鲜红色点状物，直径≤2mm，随着用药次数增加，病变范围可逐渐增大，多为结节状，也有斑片状，颜色鲜红或暗红，需观察临床症状和体征，可按照附表2反应性毛细血管增生症分级标准和治疗建议进行处理。

当患者出现该不良反应时，应避免抓挠或摩擦，易摩擦部位可用纱布保护以避免出血，同时应联系主管医师，获得恰当的处理建议。破溃出血者可采用局部压迫止血，或采取如激光或手术切除等局部治疗；并发感染者应给予抗感染治疗。反应性毛细血管增生症可能在皮肤以外的其他组织发生（包括睑结膜、内外眦、口腔黏膜、咽喉等黏膜或其他脏器），应根据自查症状和体征，必要时进行相应的医学检查，如大便潜血、内窥镜及影像学检查（具体相关内容详见《反应性毛细血管增生症信息收集及风险管理计划》）。

9.卡瑞利珠单抗是一种人单克隆抗体，因单克隆抗体不经CYP450或其他药物代谢酶代谢，因此，合并使用的药物对这些酶的抑制或诱导作用预期不会影响卡瑞利珠单抗的药代动力学性质。

五、帕博利珠单抗 Pembrolizumab

**制剂与规格：**注射液：100mg（4ml）/瓶

**适应证：**由国家药品监督管理局批准的检测评估为PD-L1综合阳性评分（CPS）≥10、既往一线全身治疗失败的局部晚期或转移性食管鳞状细胞癌。

**合理用药要点：**

1.帕博利珠单抗基于KEYNOTE-181研究结果，获批的剂量是200mg固定剂量，通过静脉注射给药，每3周一次，每次持续至少30分钟。

2.只要观察到临床获益，应继续帕博利珠单抗治疗，直至患者不能耐受，有可能观察到非典型反应。如果患者临床症状稳定，即使考虑有疾病进展的可能，但基于总体临床获益的判断，可考虑继续应用本品治疗，直至证实疾病进展。

3.根据个体患者的安全性和耐受性，可能需要暂停给药或停药，不建议增加或减少剂量。

4.发生4级或复发性3级不良反应，虽然进行治疗调整但仍持续存在2级或3级不良反应，应永久性停用帕博利珠单抗。

5.老年患者（≥65岁）无需调整剂量。轻中度肾功能损伤患者无需调整剂量，重度肾功能损伤患者的数据有限。轻度肝功能损伤患者无需调整剂量，尚未在中重度肝功能损伤患者中进行本品的相关研究。

6.在使用本品之前应避免使用全身性糖皮质激素或其他免疫抑制剂，因为这些药物可能会影响本品的药效学活性及疗效。但在本品开始给药后，可使用全身性糖皮质激素或其他免疫抑制剂治疗免疫介导性不良反应。在患者接受免疫抑制剂量的糖皮质激素或其他免疫抑制剂治疗期间，不可重新使用帕博利珠单抗治疗。

7.帕博利珠单抗可引起免疫相关性不良反应。因为不良反应可能在帕博利珠单抗治疗期间或帕博利珠单抗治疗停止后的任何时间发生，应持续进行患者监测（至少至末次给药后5个月）。

8.对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以确认病因或排除其他病因。根据不良反应的严重程度，应暂时停用帕博利珠单抗，并应用糖皮质激素治疗。当免疫相关的不良反应改善至≤1级时，需逐步减量至停药。基于有限的临床研究数据，发生糖皮质激素无法控制的免疫相关性不良反应时可以考虑使用其他全身性免疫抑制剂。如果不良反应保持在≤1级，且糖皮质激素剂量已降至每天≤10mg泼尼松或等效剂量，则可在最后一次帕博利珠单抗给药后12周内重新开始帕博利珠单抗治疗。

9.如果出现任何重度、复发的免疫相关性不良反应以及任何危及生命的免疫相关性不良反应，必须永久停止帕博利珠单抗治疗。

10.帕博利珠单抗是一种人单克隆抗体，因单克隆抗体不经CYP450或其他药物代谢酶代谢，因此，合并使用的药物对这些酶的抑制或诱导作用预期不会影响帕博利珠单抗的药代动力学性质。

六、曲妥珠单抗 Trastuzumab

**制剂与规格：**注射剂：440mg（20ml）/瓶

**适应证：**本品联合卡培他滨或氟尿嘧啶和顺铂适用于既往未接受过针对转移性疾病治疗的HER2阳性的转移性胃腺癌或胃食管交界腺癌患者，对于顺铂和氟尿嘧啶类进展，而未使用过曲妥珠单抗的HER2阳性的转移性胃癌患者，可以考虑曲妥珠单抗联合其他有效的化疗药物治疗；曲妥珠单抗只能用于HER2阳性的转移性胃癌患者，HER2阳性的定义为使用已验证的检测方法得到的IHC3+或IHC2+/FISH+结果。

**合理用药要点：**

1.在本品治疗前，应进行HER2检测，相关检测应使用国家药品监督管理局批准的检测方法。

2.曲妥珠单抗开始治疗前应进行左室射血分数（LVEF）的检测，治疗期间须经常密切监测LVEF。LVEF较治疗前绝对数值下降≥16%，或LVEF低于该检测中心正常范围并且LVEF 较治疗前绝对数值下降≥10%，需应停止曲妥珠单抗治疗至少4周，并每4周检测1次LVEF。4～8周内LVEF回升至正常范围或LVEF较治疗前绝对数值下降≤15%，可恢复使用曲妥珠单抗。LVEF持续下降（＞8 周），或者3次以上因心脏毒性而停止曲妥珠单抗治疗，应永久停止使用曲妥珠单抗。

3.胃癌治疗过程中患者出现充血性心力衰竭、左心室功能明显下降、严重的输注反应和肺部反应时，要中断或停止曲妥珠单抗的治疗。

七、阿帕替尼 Apatinib

**制剂与规格：**片剂：0.25g、0.375g、0.425g

**适应证：**既往至少接受过2种系统化疗后进展或复发的晚期胃腺癌或胃食管结合部腺癌患者，且患者接受阿帕替尼治疗时一般状况良好。

**合理用药要点：**

1.药品说明书推荐剂量为850mg，每日一次。对于体力状态评分ECOG≥2、四线化疗以后、胃部原发癌灶没有切除、骨髓功能储备差、年老体弱或瘦小的女性患者，为了确保患者的安全性和提高依从性，可以适当降低起始剂量，先从250mg开始服药，服用1～2周后再酌情增加剂量。

2.使用过程中出现3～4级不良反应时，建议暂停用药，并对症处理，待症状缓解恢复到1级以内，随后降低剂量服用。

3.用药期间必须特别关注血压升高、蛋白尿、手足皮肤反应、出血、心脏毒性、肝脏毒性等不良反应。

4.慎与延长QT间期的药物同时使用。

八、纳武利尤单抗 Nivolumab

**制剂与规格**：注射液：40mg（4ml）/瓶、100mg（10ml）/瓶

**适应证**：既往接受过两种或两种以上全身性治疗方案的晚期或复发性胃或胃食管连接部腺癌患者。

**合理用药要点：**

1.纳武利尤单抗基于ATTRACTION-2研究，获批的剂量是3mg/kg，每2周一次，60分钟输注。

2.只要观察到临床获益，应继续纳武利尤单抗治疗，直至患者不能耐受，有可能观察到非典型反应。如果患者临床症状稳定或持续减轻，即使考虑有疾病进展的可能，但基于总体临床获益的判断，可考虑继续应用本品治疗，直至证实疾病进展。

3.根据个体患者的安全性和耐受性，可暂停给药或停药，不建议增加或减少剂量。

4.发生4级或复发性3级不良反应，虽然进行治疗调整但仍持续存在2级或3级不良反应，应永久性停用纳武利尤单抗。

5.老年患者（≥65岁）无需调整剂量。轻中度肾功能损伤患者无需调整剂量，重度肾功能损伤患者的数据有限。轻中度肝功能损伤患者无需调整剂量，没有对重度肝功能损伤患者进行本品的相关研究，重度（总胆红素、ALT或AST＞3倍正常值上限）肝功能损伤患者慎用本品。

6.在使用本品之前应避免使用全身性糖皮质激素或其他免疫抑制剂，因为这些药物可能会影响本品的药效学活性及疗效。但在本品开始给药后，可使用全身性糖皮质激素或其他免疫抑制剂治疗免疫介导性不良反应。

7.纳武利尤单抗可引起免疫相关性不良反应。因为不良反应可能在纳武利尤单抗治疗期间或纳武利尤单抗治疗停止后的任何时间发生，应持续进行患者监测（至少至末次给药后5个月）。

8.对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以确认病因或排除其他病因。根据不良反应的严重程度，应暂停纳武利尤单抗治疗并给予糖皮质激素。若使用糖皮质激素免疫抑制疗法治疗不良反应，症状改善后，需逐渐减量至停药，快速减量可能引起不良反应恶化或复发。如果虽使用了糖皮质激素但仍恶化或无改善，则应增加非糖皮质激素性免疫抑制剂治疗。

9.在患者接受免疫抑制剂量的糖皮质激素或其他免疫抑制剂治疗期间，不可重新使用纳武利尤单抗治疗。

10.如果出现任何重度、复发的免疫相关性不良反应以及任何危及生命的免疫相关性不良反应，必须永久停止纳武利尤单抗治疗。

11.纳武利尤单抗是一种人单克隆抗体，因单克隆抗体不经CYP450或其他药物代谢酶代谢，因此，合并使用的药物对这些酶的抑制或诱导作用预期不会影响纳武利尤单抗的药代动力学性质。

九、伊马替尼 Imatinib

**制剂与规格：**（1）片剂：100mg、400mg；（2）胶囊：50mg、100mg

**适应证：**

1.用于治疗不能切除和/或发生转移的胃肠间质瘤成人患者。

2.用于C-Kit（CD117）阳性胃肠间质瘤手术切除后具有明显复发风险的成人患者的辅助治疗。

**合理用药要点：**

1.用药期间必须注意常见的不良反应，例如：体液潴留、恶心、腹泻、皮疹、中性粒细胞减少、血小板减少、贫血、疼痛性肌痉挛以及肝功能损伤。

2.密切关注肝功能。

3.治疗后若未能获得满意疗效，如果没有严重药物不良反应，剂量可增加到每天0.6～0.8g；若患者从本药持续获益，可持续接受本药治疗。

4.对于潜在可切除的胃肠间质瘤患者，伊马替尼新辅助治疗也可令患者获益。

5.本品是CYP3A4的底物，同时给予CYP3A4诱导剂后伊马替尼的血浆浓度降低，从而导致疗效减低，应避免伊马替尼与CYP3A4诱导剂同时服用。

6.伊马替尼应在进餐时服用，并饮一大杯水。使用胶囊剂型时，对于不能吞咽胶囊的患者（包括儿童），可以将胶囊内药物分散于水或苹果汁中。使用片剂时，可以将药片分散于不含气体的水或苹果汁中(100mg片约用50ml，400mg约用200ml)。应搅拌混悬液，一旦药片崩解完全应立即服用。（2）如果接受伊马替尼治疗过程中出现严重非血液学不良反应（如严重体液潴留），应停药，直到不良反应消失，然后再根据该不良反应的严重程度调整剂量。（3）对于3岁以上儿童使用伊马替尼的研究，主要来自国外儿童研究数据，中国儿童人群用药安全有效性数据有限。尚无3岁以下儿童用药经验。（4）已有报告显示接受伊马替尼的儿童和青春前期青少年出现发育迟缓。暂不知伊马替尼延长治疗对儿童发育的长期影响。因此，建议对使用伊马替尼的儿童的发育情况进行密切监测。

十、舒尼替尼 Sunitinib

**制剂与规格：**胶囊：12.5mg、25mg、37.5mg、50mg

**适应证：**

1.伊马替尼治疗失败或不能耐受的胃肠间质瘤患者。

2.不可切除的、转移性高分化进展期胰腺神经内分泌瘤成年患者。

**合理用药要点：**

1.每日推荐最高剂量50mg，服药4周、停药2周，与进食无相关性；若必须与CYP3A4抑制剂联合使用，剂量可减至37.5mg；若必须与CYP3A4诱导剂联合使用，最大剂量不超过87.5mg。

2.用药期间必须注意常见的不良反应，例如：白细胞减少、腹泻、乏力、手足综合征；潜在严重的不良反应为肝毒性、左心室功能障碍、QT间期延长、出血、高血压、甲状腺功能不全。

3.若出现充血性心力衰竭的临床表现，建议停药；无充血性心力衰竭临床证据但射血分数＜50%以及射血分数低于基线20%的患者也应停药和/或减量。

4.可延长QT间期，且呈剂量依赖性。应慎用于已知有QT间期延长病史的患者、服用抗心律失常药物的患者或有相应基础心脏疾病、心动过缓和电解质紊乱的患者。

5.使用期间如果发生严重高血压，应暂停使用，直至高血压得到控制。

6.本品具有肝毒性，可能导致肝脏衰竭或死亡。已在临床研究中观察到肝脏衰竭的发生（发生率＜1%）。在治疗开始前、每个治疗周期、以及临床需要时应监测肝功能（ALT，AST，胆红素）。当出现3级或4级药物相关的肝功能不良反应中断用药，若无法恢复应终止治疗。

十一、依维莫司 Everolimus

**制剂与规格：**片剂：2.5mg、5mg、10mg

**适应证：**不可切除的、局部晩期或转移性的、分化良好的（中度分化或高度分化）进展期胰腺神经内分泌瘤成人患者。无法手术切除的、局部晩期或转移性的、分化良好的、进展期非功能性胃肠道或肺源神经内分泌肿瘤（NET）成人患者。

**合理用药要点：**

1.用药期间必须注意常见的不良反应，包括口腔炎、皮疹、疲劳、腹泻、感染、恶心、食欲下降、贫血、味觉障碍、周围水肿、高血糖和头痛。

2.非感染性肺炎是雷帕霉素衍生物（包括本品）的类效应。对本品有效成分、其他雷帕霉素衍生物或本品中任何辅料过敏者禁用。使用依维莫司和其他雷帕霉素衍生物患者中观察到的过敏反应表现包括但不限于：呼吸困难、潮红、胸痛或血管性水肿（例如：伴或不伴呼吸功能不全的气道或舌肿胀）。

3.同时使用血管紧张素转换酶抑制剂的患者，可能发生血管性水肿的风险升高。

4.在本品治疗期间应避免接种活疫苗，例如流感、麻疹、腮腺炎、风疹、口服脊髓灰质炎、卡介苗、黄热病、水痘和TY21a伤寒疫苗等，避免与接种过活疫苗的人密切接触。

5.对所有患者都应逬行常规的依维莫司全血谷浓度监测。≥65岁老年患者用药的死亡率及发生严重不良反应而终止治疗的发生率明显增高。因此，老年患者使用依维莫司，必须监测不良反应的发生，并且及时调整用药剂量。

6.应避免合并使用强效CYP3A4或P-糖蛋白抑制剂、CYP3A4强效诱导剂。

十二、西妥昔单抗Cetuximab

**制剂与规格：**注射液：100mg（20ml）/瓶

**适应证：**用于治疗RAS、BRAF基因野生型的转移性结直肠癌：与FOLFOX或FOLFIRI方案联合用于一线治疗；与伊立替康联合用于经含伊立替康治疗失败后的患者。

**合理用药要点：**

1.用药前必须使用经过验证的方法检测RAS基因状态，RAS基因野生型是接受西妥昔单抗治疗的先决条件，本品不用于治疗RAS基因突变型或RAS状态不明的患者。

2.转化性治疗：结直肠癌患者合并肝转移和/或肺转移，潜在可切除，可选择西妥昔单抗联合化疗（RAS野生型）。

3.姑息治疗：转移性结直肠癌患者（RAS野生型）一、二线治疗，尤其是左半肠癌患者，可选择西妥昔单抗+化疗。对一、二线治疗中没有使用西妥昔单抗的患者（RAS野生型），可选择西妥昔单抗联合伊立替康化疗。

4.如果初始使用西妥昔单抗治疗有效（CR/PR/SD），进展后接受不含西妥昔单抗的二线或后线治疗并再次发生进展时，如RAS基因仍为野生型，可考虑西妥昔单抗联合伊立替康进行再挑战治疗。

5.本品常可引起不同程度的皮肤毒性反应，主要表现为痤疮样皮疹，此类患者用药期间应注意避光。轻中度皮肤毒性反应无需调整剂量，发生重度皮肤毒性反应者，应酌情减量。

6.严重的输液反应发生率为3%，致死率低于0.1%。其中90%发生于第一次使用时，以突发性气道梗阻、荨麻疹和低血压为特征。首次滴注本品之前，患者必须接受抗组胺药物和糖皮质激素类药物的治疗，建议在随后每次使用本品之前都对患者进行这种治疗。

7.仅对肝肾功能正常的患者（血清肌酐≤正常值上限的1.5倍，转氨酶≤正常值上限的5倍，胆红素≤正常值上限的1.5倍）进行过本品的相关研究。

8.本品应储存在2～8℃，禁止冷冻，开启后应立即使用。

十三、贝伐珠单抗 Bevacizumab

**制剂与规格：**注射液：100mg（4ml）/瓶

**适应证：**

1.转移性结直肠癌。

2.[贝伐珠单抗](http://www.4ge4.com/aizheng/xinyao/49323.html" \t "_blank)联合以氟尿嘧啶为基础的化疗适用于转移性结直肠癌患者的治疗。

**合理用药要点：**

1.转移性结直肠癌患者的一、二线治疗，可选择贝伐珠单抗+化疗。

2.一线接受含贝伐珠单抗方案治疗疾病控制后，随后给予贝伐珠单抗+氟尿嘧啶类药物维持直至疾病进展。

3.一线使用贝伐珠单抗治疗疾病进展的患者，二线转换化疗方案后可继续联用贝伐珠单抗治疗直至疾病再次进展。

4.转移性结直肠癌贝伐珠单抗静脉输注的推荐剂量为：联合化疗方案时，5mg/kg体重，每两周给药一次，或7.5mg/kg体重，每3周给药一次。不推荐降低贝伐珠单抗的使用剂量。

5.贝伐珠单抗稀释后采用静脉输注的方式给药，首次静脉输注时间需持续90分钟。如果第一次输注耐受性良好，则第二次输注的时间可以缩短到60分钟。如果患者对60分钟的输注也具有良好的耐受性，那么随后进行的所有输注都可以用30分钟的时间完成。贝伐珠单抗不能采用静脉内推注或快速注射。

6.在老年患者中应用时不需要进行剂量调整。

7.出现以下情况，停止使用贝伐珠单抗：胃肠道严重不良反应（胃肠道穿孔、胃肠道瘘形成、腹腔脓肿），涉及到内脏瘘形成；严重出血（例如需要干预治疗）；严重动脉血栓事件；高血压危象或高血压脑病；可逆性后部白质脑病综合征；肾病综合征；危及生命（4级）的静脉血栓栓塞事件。

8.如果出现以下状况，需暂停使用贝伐珠单抗：择期手术前4周；药物控制不良的严重高血压；中度到重度的蛋白尿需要进一步评估；严重输液反应；需要干预治疗的伤口裂开以及伤口愈合并发症（暂停用药至伤口完全愈合）。

9.不能将贝伐珠单抗输注液与右旋糖或葡萄糖溶液同时或混合给药。

10.贝伐珠单抗配制，用0.9%的氯化钠溶液稀释到需要的给药容积。贝伐珠单抗溶液的终浓度应该保持在1.4～16.5mg/ml之间。

11.贝伐珠单抗禁止冷冻储存，禁止摇动。应避光，2～8℃在原包装中储存和运输。

12.在2～30℃条件下，0.9%的氯化钠溶液中，贝伐珠单抗在使用过程中的化学和物理稳定性可以保持48个小时。产品在无菌条件下配制后在2～8℃条件下的储存时间不宜超过24小时。

十四、呋喹替尼 Fruquintinib

**制剂与规格：**硬胶囊剂：1mg、5mg

**适应证**：本品单药适用于既往接受过氟尿嘧啶类、奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗，以及既往接受过或不适合接受VEGF治疗、EGFR治疗（RAS野生型）的转移性结直肠癌（mCRC）患者。

**合理用药要点：**

1.用药前无需进行基因检测。

2.推荐剂量为每次5mg，每日一次；连续服药3周，随后停药1周（每4周为一个治疗周期）。持续按治疗周期服药，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。呋喹替尼可与食物同服或空腹口服，需整粒吞服。建议每日同一时段服药，如果服药后患者呕吐，无需补服；漏服剂量，不应在次日加服，应按常规服用下一次处方剂量。

3.中国人群常见的不良反应（发生率≥20%）为高血压、蛋白尿、手足皮肤反应、发声困难、出血、转氨酶升高、甲状腺功能检查异常、腹痛/腹部不适、口腔黏膜炎、疲乏/乏力、腹泻、感染、血胆红素升高以及食欲下降。目前尚未有药物性肝功能损伤的报告。

4.严重活动性出血、活动性消化性溃疡、未愈合的胃肠穿孔、消化道瘘患者禁用。重度肝肾功能损伤患者禁用。妊娠、哺乳期妇女禁用。

5.对本品任何成分过敏者禁用。

6.目前尚无本品药物相互作用的临床资料。