

核准日期：2007 年 05 月 26 日

修改日期：2010 年 05 月 21 日

2011 年 04 月 26 日

2012 年 02 月 21 日

2013 年 07 月 18 日

盐酸多柔比星脂质体注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：盐酸多柔比星脂质体注射液

商品名称：楷莱[®] CAELYX[®]

英文名称：Doxorubicin Hydrochloride Liposome Injection

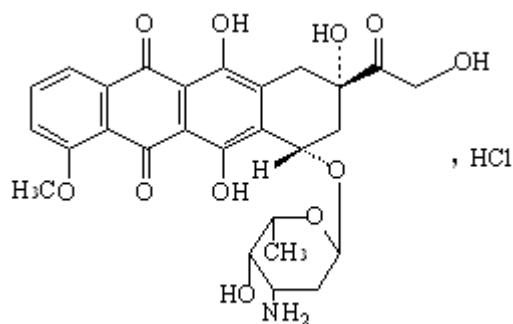
汉语拼音：Yansuan Duoroubixing Zhizhiti Zhusheye

【成份】

活性成份：盐酸多柔比星

化学名称：(1S,3S)-3-乙醇酰-1,2,3,4,6,11-六氧-3,5,12-三羟基-10-甲氧基-6,13-二氧并四苯-1-基-3-氨基-2,3,6-三去氧- α -L-来苏吡喃糖苷

化学结构式：



分子式：C₂₇H₂₉NO₁₁ · HCl

分子量：579.99

辅料：全氢化卵磷脂（HSPC），MPEG-DSPE，胆固醇，硫酸铵，组氨酸，蔗糖，盐酸，氢氧化钠，注射用水。

【性状】

本品是一种脂质体制剂，系将盐酸多柔比星通过与甲氧基聚乙二醇的表面结合包封于脂质体中。这种工艺被称作为空间稳定或隐匿，可以保护脂质体免受单核巨噬细胞系统（MPS）识别，从而延长其在血液循环中的时间。

本品为红色半透明混悬液，每瓶 10ml，含盐酸多柔比星 2mg/ml，是用于单剂量静脉滴注给药的浓缩液。本品的活性成分为盐酸多柔比星，是从一种波塞链霉菌表灰变种（*strep tomyces peucetius* var. *caesius*）培养液中提取得到的蒽环类细胞毒性抗生素。

【适应症】

本品可用于低CD₄（<200CD₄淋巴细胞/mm³）及有广泛皮肤粘膜内脏疾病的与艾滋病相关的卡波氏肉瘤（AIDS-KS）病人。

本品可用作一线全身化疗药物，或者用作治疗病情有进展的 AIDS-KS 病人的二线化疗药物，也可用于不能耐受下述两种以上药物联合化疗的病人：长春新碱、博莱霉素和多柔比星（或其他蒽环类抗生素）。

【规格】

10ml:20mg

【用法用量】

本品应为每 2~3 周静脉内给药 20mg/m²，给药间隔不宜少于 10 天，因为不能排除药物蓄积和毒性增强的可能。病人应持续治疗 2~3 个月以产生疗效。为保持一定的疗效，在需要时继续给药。本品用 250 毫升 5% 葡萄糖注射液稀释，静脉滴注 30 分钟以上。禁止大剂量注射或给用未经稀释的药液。建议本品滴注管与 5% 葡萄糖滴注管相连接以进一步稀释并最大限度地减少血栓形成和外渗危险。

本品禁用于肌肉和皮下注射。

肝功能不全病人：对少数肝功能不全病人（胆红素值达 4mg/dl）给予 20mg/m²本品，血浆清除率和清除半衰期未见变化。然而在取得进一步的经验之前，根据以往盐酸多柔比星的使用经验，对于肝功能不全的病人本品的给药量要减少。建议当胆红素高于以下数值时考虑减少用量：血清胆红素 1.2~3.0mg/dl，用常用量的 1/2；大于 3mg/dl 时用常用量的 1/4。

肾功能不全病人：由于多柔比星由肝脏代谢和经胆汁排泄，故使用本品时剂量不需作调整。

脾切除病人：目前尚无本品用于脾切除病人的经验，故不推荐使用。

使用和操作应注意以下事项：

禁止使用有沉淀物或其他杂质的器材。

根据推荐剂量和病人的体表面积确定本品的剂量。

用灭菌注射器吸取适量本品。

由于本品中未加防腐剂或抑菌剂，故必须严格遵守无菌操作。

在给药前须取出所需量用 250 毫升 5% 葡萄糖注射液稀释。

除 5% 葡萄糖注射液外的其他稀释剂或任何抑菌剂都可能使本品产生沉淀。

建议将本品滴注管与 5% 葡萄糖静脉滴注管相连通。

使用本品溶液时要谨慎，需戴手套。如果药液与皮肤或粘膜发生接触，应立即用肥皂水清洗。

本品的运送和处理的方法与其他抗癌药物相同。

配伍禁忌：不得与其他药物混合使用。

【不良反应】

临床试验数据：

每 2~3 周接受本品 20mg/m²治疗的 AIDS-KS 患者的开放对照临床研究显示，与本品相关的最常见不良反应是骨髓抑制，大约一半的患者会出现这种不良反应。

白细胞减少是该患者人群最常见的不良反应；已观察到中性粒细胞减少、贫血和血小板减少。这些作用可能在治疗早期出现。血液学毒性可能要求减少剂量或者暂停或者推迟治疗。当患者的 ANC 计数 < 1,000 /mm³ 和/或血小板计数 < 50,000 /mm³ 时需要暂停本品治疗。后续治疗周期中当 ANC 计数 < 1,000 /mm³ 时可能需要同时给予 G-CSF（或 GM-CSF）治疗，支持血细胞恢复。

其他常见的（≥5%）不良反应有恶心、无力、脱发、发热、腹泻、输液相关的急性反应和口腔炎。

本品临床研究中常见（≥5%）呼吸系统的不良反应，可能与 AIDS 人群的机会感染有关。AIDS-KS 患者在接受本品给药后可以观察到机会感染（OI），且在有 HIV 诱导的免疫缺陷患者中常见。临床研究中最常见的 OI 为念珠菌、巨细胞病毒、单纯性疱疹、卡氏肺囊虫性肺炎和鸟型分枝杆菌复合群。

其他不太常见的（<5%）不良反应包括手掌-足底红斑性感觉异常、口腔念珠菌病、恶心和呕吐、呕吐、体重减轻、皮疹、口腔溃疡、呼吸困难、腹痛、超敏反应（包括过敏反应）、血管扩张、眩晕、食欲减退、舌炎、便秘、感觉异常、视网膜炎和意识模糊。

本品临床研究中常见（≥5%）临床显著性实验室异常。这些异常包括碱性磷酸酶升高、AST 和胆红素升高，后者被认为与基础疾病有关，而不是本品所致。血红蛋白和血小板减少不太常见（<5%）。白细胞减少导致的败血症罕见（<1%）。这些异常可能与基础的 HIV 感染有关，而非本品所致。

AIDS-KS 患者中，输液相关反应的特点是面部潮红、气喘、面部水肿、头痛、寒颤、背痛、胸闷、喉咙憋胀和/或低血压，报告比例为 5%~10%。输液反应中惊厥非常罕见。所有患者的这些反应主要都发生在第一次输液期间。暂时停止输液通常就可以消除症状，无需进一步治疗。几乎所有患者在所有症状消失并且没有再发的情况下都能够继续本品治疗。第一个治疗周期之后很少再次出现输液反应。

接受本品治疗的患者已经报告了以贫血、血小板减少、白细胞减少和罕见的发热性中性粒细胞减少为特点的骨髓抑制。接受传统盐酸多柔比星连续输注的患者报告了口腔炎，在接受本品治疗的患者中也较为常见。口腔炎没有影响患者完成治疗，一般不需要调整剂量，除非它影响了患者的进食能力。这种情况下，可以将给药间隔延长 1~2 周或减少剂量。

手掌-足底红斑性感觉异常的特点是皮肤有红色斑疹，疼痛。发生该事件的患者中，一般是在 2 个或 3 个治疗周期后出现。无论是否使用了皮质类固醇治疗，大多数患者的症状在 1 周或 2 周内消失。吡多辛每日 50~150mg 已经用于 PPE 的预防和治疗。防治 PPE 的其他措施可以于本品治疗后 4~7 天开始，包括保持手脚凉爽、将手脚置于凉水中（浸泡、冲澡或游泳）、避免过热/热水、避免束缚（不穿袜子、不戴手套、不穿过紧的鞋）。该事件似乎与剂量和给药时间有关，可以通过延长给药间隔 1~2 周或减低剂量来减少发生。该反应在一些患者中是重度的，使人虚弱，可能需要停止治疗。

充血性心力衰竭发生率的增加与终生累积剂量 $>450\text{mg}/\text{m}^2$ 的多柔比星治疗有关，对于有心脏风险因素的患者剂量更低。有 10 名 AIDS-KS 患者的本品累积剂量 $>460\text{mg}/\text{m}^2$ ，其中 9 名的心内膜心肌活检未显示存在蒽环类抗生素诱导的心肌病迹象。对于 AIDS-KS 患者，本品的推荐剂量为 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 每 2~3 周。AIDS-KS 患者达到理论上的心脏毒性累积剂量 ($>400\text{ mg}/\text{m}^2$) 需要 20 余个疗程，相当于 40~60 周。

虽然非常罕见外渗后局部坏死的报告，但仍应将本品视为刺激性药物。动物研究显示，给予盐酸多柔比星脂质体可以降低外渗损伤的可能。如果出现外渗的症状或体征（如刺痛、红斑），应立即停止输注然后从另一侧静脉重新开始。冰敷外渗的部位大约 30 分钟可能有助于减轻局部反应。本品禁用于肌肉和皮下注射。

罕见因既往放疗导致的记忆性皮肤反应。

上市后数据

上市后经验中发现的药物不良反应描述如下。根据以下惯例将频率分为：

很常见	$\geq 1/10$
常见	$\geq 1/100$ ，且 $< 1/10$

少见	$\geq 1/1,000$, 且 $< 1/100$
罕见	$\geq 1/10,000$, 且 $< 1/1,000$
非常罕见	$< 1/10,000$, 包括个别病例

血管疾病

癌症患者患血栓栓塞性疾病的风险增加。接受本品治疗的患者中，不常见血栓性静脉炎和静脉血栓形成，罕见肺栓塞病例。

皮肤和皮下组织疾病

非常罕见严重的皮肤状况报告，包括多形性红斑、Stevens Johnson 综合征、中毒性表皮坏死松解症。

继发性口腔肿瘤：

长期暴露于本品（1 年以上）或接受累积剂量大于 720 mg/m^2 的患者报告了非常罕见的继发性口腔肿瘤（见【注意事项】）。

【禁忌】

本品禁用于对本品活性成份或其他成份过敏的病人。也不能用于孕妇和哺乳期妇女。对于使用 α 干扰素进行局部或全身治疗有效的 AIDS-KS 患者，禁用本品。

【注意事项】

心脏风险：所有接受本品治疗的病人均须经常进行心电图监测。发生一过性心电图改变如 T 波平坦，S-T 段压低和心律失常等时不必立即中止本品治疗。然而，QRS 复合波减低则是心脏毒性的重要指征。当出现这一改变时，应考虑采用检测蒽环类药物心脏损害最可靠的方法进行检查，如心肌内膜活检。

与心电图相比，考察和监测心脏功能更为特异的方法是通过超声心动描记术或多孔动脉造影术（MUGA）测定左室射血分数。在使用本品前应常规采用这些方法检测，在治疗期间应定期复查。当本品累积剂量超过 450 mg/m^2 时必须在每次用药前考虑评定左室功能。

在一项比较本品（ 50 mg/m^2 /每 4 周）与多柔比星（ 60 mg/m^2 /每 3 周）的 III 期临床试验中，通过蒽环类药物累积剂量函数得出本品导致心脏事件的风险明显低于多柔比星（HR [多柔比星/本品]=3.16, $p < 0.001$ ）。累积剂量在 $450 \text{ mg/m}^2 \sim 600 \text{ mg/m}^2$ 之间，本品没有出现心脏毒性风险的增加。对于之前没有暴露于蒽环类药物的患者，每次给予超过蒽环类药物终生累积剂量 600 mg/m^2 的本品之前，必须进行左室功能评估。对于之前接受过蒽环类药物（表柔比星或多柔比星）辅助治疗的患者，每次给予超过多柔比星相当的蒽环类药物终生累积剂量 450 mg/m^2 的本品之前，应进行 LVEF 评估。

每当怀疑出现心脏病变时，如左室射血分数低于治疗前和（或）低于预后相应值（ $< 45\%$ ），均

应进行心肌内膜活检，必须对继续治疗的获益与产生不可逆性心脏损伤的危险进行认真评价。

由于心肌病变而产生的充血性心衰可能会突然发生，事先未见心电图改变，亦可在停药后数周才出现。

在用蒽环类药物治疗期间，上述各种监测心脏功能的评定试验和方法应按以下次序使用：心电图监测，左室射血分数，心肌内膜活检。当测定结果显示心脏损伤与使用本品有关时，应认真权衡继续治疗的益处与心脏损伤的利害关系。

对于有心脏疾病的患者，只有当利大于弊时才能接受本品治疗。

心功能不全病人接受本品治疗时要谨慎。

对已经用过其他蒽环类药物的病人，应注意观察。盐酸多柔比星总剂量的确定亦应考虑先前（或同时）使用的的心脏毒性药物，如其他蒽环类/蒽醌类药物，以及 5-氟尿嘧啶。对于之前进行过纵膈照射或同时接受环磷酰胺治疗的患者，蒽环类药物累积剂量低于 450 mg/m²时也可能出现心脏毒性。

骨髓抑制：由于预先存在的 HIV 感染、伴随的或之前的药物治疗、或骨髓瘤相关等因素，许多接受本品治疗的患者在基线时即存在骨髓抑制。骨髓抑制对于 AIDS-KS 患者似乎是一种剂量限制性不良事件。由于存在骨髓抑制的可能，本品治疗期间必须定期多次进行血细胞计数，并且至少在每次给药前进行。

因为药代动力学和给药方案的不同，本品不能与盐酸多柔比星的其他制剂相互交替使用。

糖尿病患者：应注意本品每瓶内含蔗糖，而且滴注时用 5% 葡萄糖注射液稀释。

输液相关反应：严重时甚至是危及生命的输液反应，特点为过敏样或类过敏样反应，哮喘、潮红、荨麻疹皮疹、胸痛、发热、高血压、心动过速、皮肤瘙痒、出汗、呼吸急促、面部水肿、畏寒、背部疼痛、胸闷和喉咙紧张和/或低血压等症状可能在开始输注几分钟后出现。观察到的输液反应事件中，抽搐非常罕见。不采取进一步治疗而仅仅暂时性停止输液往往能解决这些症状。然而，应该备有治疗这些症状的药物（如抗组胺剂、皮质激素类和肾上腺素）和紧急设备，以便能够立即使用。对于所有症状消除后未再发的大多数患者，可以重新开始治疗。首个治疗周期后很少再发输液反应。为了减少输液反应的风险，首剂量的给药速度不应高于 1 mg/分钟（见【不良反应】）。

继发性口腔肿瘤：长期暴露于本品（1 年以上）或接受累积剂量大于 720 mg/m²的患者报告了非常罕见的继发性口腔肿瘤。该事件均在本品治疗期间或未次给药后 6 年内被诊断。应对患者常规检查口腔溃疡或任何可能提示继发性口腔肿瘤的口腔不适。

对驾车和操作机器的影响：虽然至今的研究中本品并不影响驾驶能力，但使用本品偶尔出现（<5%）头晕和嗜睡。所以有上述反应的病人应避免驾车和操作机器。

请置于儿童不易拿到处。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

本品对大鼠有胚胎毒性，对家兔有胚胎毒性和堕胎作用。不能排除致畸作用。目前尚无孕妇使用本品的经验。因此本品禁用于孕妇。建议育龄妇女或其配偶在使用本品治疗期间及停药后 6 个月内避孕。

目前尚不清楚乳汁中是否分泌本品，鉴于授乳婴儿可能因本品而导致严重不良反应，因而母亲在接受本品前应停止哺乳。

【儿童用药】

关于 18 岁以下病人使用本品的安全性和有效性尚未确定。

【老年用药】

60 岁以上病人使用本品的安全性和有效性尚未确定。

【药物相互作用】

未对本品正式进行相互作用研究。但对于已知与多柔比星产生相互作用的药物，在合用时应注意。虽无正式的研究报告，但本品与其他盐酸多柔比星制剂一样，会增强其他抗癌治疗的毒性。已有报道合用盐酸多柔比星会加重环磷酰胺导致的出血性膀胱炎，增强巯嘌呤的肝细胞毒性。所以同时合用其他细胞毒性药物，特别是骨髓毒性药物时需谨慎。

【药物过量】

盐酸多柔比星急性过量可加重粘膜炎，白细胞减少和血小板减少等毒性反应。严重骨髓抑制患者出现急性用药过量的治疗措施为住院、抗生素疗法、输注血小板和粒细胞，对症治疗粘膜炎。

【药理毒理】

多柔比星抗肿瘤的确切机理尚不清楚。一般认为它具有抑制 DNA、RNA 和蛋白合成的细胞毒作用。这是由于这种蒽环类抗生素能嵌入 DNA 双螺旋的相邻碱基对之间，从而抑制其解链后再复制。

用本品对动物进行多剂量给药的研究中所显示的毒性与人体长期滴注盐酸多柔比星的结果相近。本品是将盐酸多柔比星包封并隐匿于脂质体中，因而其毒性反应的程度有所不同：

心脏毒性：兔的研究表明，使用本品的心脏毒性低于使用一般盐酸多柔比星制剂。

皮肤毒性：在大鼠和狗进行的重复给药试验中，用相当于临床应用的剂量可见严重的皮肤炎症和溃疡形成。在狗的研究中，降低给药剂量或者延长给药间隔可减少这些损伤的发生率和减轻严重程度。在长期静脉滴注用药的病人中也可见近似的皮肤损害，如手掌-足底红斑性感觉迟钝。

过敏反应：在狗的重复给药毒理研究中，给予脂质体（安慰剂）可见以下急性反应：低血压、粘膜苍白、流涎、呕吐和活动过多而后活动减少及嗜睡。狗使用本品和多柔比星可见相似但不很严

重的反应，预给抗组胺药可以减轻低血压反应。然而这一反应并无生命危险，狗在停药后可迅速恢复正常。

局部毒性：皮下耐受性试验显示本品与盐酸多柔比星相比，在发生药液外渗下所产生的局部刺激或损害较轻。

致突变性和致癌性：虽然本品尚未进行该方面研究，但本品的药理活性成份盐酸多柔比星具有致突变作用和致癌作用。脂质体（安慰剂）无致突变作用和致癌作用。

生殖毒性：小鼠给予本品单剂量（36mg/kg）导致轻至中度的卵巢或睾丸萎缩。大鼠重复给药（ $\geq 0.25\text{mg/kg/天}$ ）会导致睾丸重量下降和精子减少。狗重复给药（1mg/kg/天）后观察到曲细精管弥散性变性和精子显著减少。

【药代动力学】

本品是一种长循环周期的盐酸多柔比星脂质体，它在卡波氏肉瘤中的浓度比正常皮肤高。脂质体表面含有亲水聚合物甲氧基聚乙二醇（MPEG）。这些线性排列的 MPEG 基团从脂质体表面扩散形成一层保护膜，后者可减少脂类双分子层与血浆组分之间的相互作用。这可以延长本品脂质体在血循环中的时间，这些脂质体很小（平均直径大约 100nm），足以通过肿瘤的给养血管完整地渗透出来。在对 C-26 结肠癌肿瘤小鼠卡波氏肉瘤样损害的转基因小鼠实验中，有证据表明脂质体从血管中渗出并进入和蓄积在肿瘤中。这种脂质体具有低渗透性类脂基质与内部水性缓冲系统，两者协同保持盐酸多柔比星在血循环中处于包裹状态。

在对本品进行药代动力学评价中，给 23 例卡波氏肉瘤患者一次滴注 20mg/m^2 ，历时 30 分钟。下表中列举了使用 20mg/m^2 本品（主要是脂质体包裹的盐酸多柔比星和少量的游离体）后得到的药代动力学参数。

用药患者的药代动力学参数 20mg/m^2 (n=23)，在滴注 30 分钟时测定。

参数	平均值±标准差
血浆峰浓度* (mg/ml.h)	8.34±0.49
血浆清除率 (l/h/m ²)	0.041±0.004
分布容积 (l/m ²)	2.72±0.120
AUC (mg/ml.h)	590.00±58.7
λ_1 半衰期 (小时)	5.2±1.4
λ_2 半衰期 (小时)	55.0±4.8

本品与文献报道的盐酸多柔比星常规制剂的人体药代动力学有显著差异。本品的药代动力学曲线呈线性，给药后呈二相分布，第一相时间较短（大约 5 小时），第二相时间较长（大约 55 小时），占曲线下面积（AUC）的大部分。盐酸多柔比星的组织分布广泛（分布容积 $700\sim 1100\text{L/m}^2$ ），消除速率快（ $24\sim 73\text{L/m}^2$ ）。相反，本品的药代动力学特征显示本品多半是在血液内，血中多柔比星的消

除依靠脂质体载体。在脂质体外渗进入组织后，多柔比星才开始起效。

在相同剂量下，本品中占绝大多数的是以脂质体包裹形式存在的盐酸多柔比星（约占测得量的90%~95%），本品的血药浓度和AUC值显著高于常规盐酸多柔比星制剂。在滴注给药后48~96小时，对卡波氏肉瘤和正常皮肤进行活组织检查：在接受20mg/m²本品的治疗的病人中，给药48小时后卡波氏肉瘤中多柔比星总浓度（脂质体包裹和未包裹的）比正常皮肤平均高19倍（范围3~53）。

【贮藏】

密闭，在2℃~8℃保存，避免冷冻。

本品用5%葡萄糖注射液稀释后供静脉滴注的药液应立即使用。稀释液不立即使用时应保存在2~8℃环境下，不超过24小时。

药液未用完的药瓶应丢弃。

【包装】

I型透明玻璃瓶，灰色硅化溴丁基瓶塞，铝圈密封并盖有聚丙烯瓶帽。1瓶/盒。

【有效期】

20个月

【执行标准】

JX20010300

【进口药品注册证号】

H20110209

【生产企业】

企业名称：Ben Venue Laboratories, Inc.

生产地址：300 Northfield Road, Bedford, OH 44146-0568, USA

国内联系方式：

名称：西安杨森制药有限公司

地址：陕西省西安市万寿北路34号

邮政编码：710043

电话号码：400 888 9988

传真号码：(029) 82576616