

核准日期:

修改日期:

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: CAELYX[®] 楷莱[®]

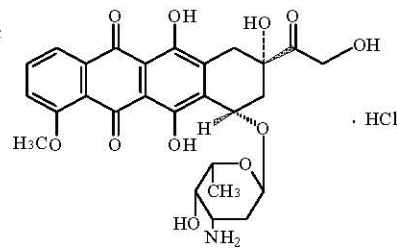
英文名称: Doxorubicin Hydrochloride Liposome Injection

汉语拼音: Yan Suan Duo Rou Bi Xing Zhi Zhi Ti Zhu She Ye

【成份】

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: $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$

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封装于脂质体中。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。

本品为无菌、半透明的红色混悬液, 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 (*Streptomyces 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

【用法与用量】

本品应为每 2~3 周静脉内给药 $20\text{mg}/\text{m}^2$ ，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 $4\text{mg}/\text{dl}$ ）给予 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $1.2\sim 3.0\text{mg}/\text{dl}$ ，用常用量的 1/2；大于 $3\text{mg}/\text{dl}$ 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】

对 AIDS-KS 病人的临床开放和对照研究显示,与本品相关的最常见的不良反应是骨髓抑制,几乎近一半病人发生。

白细胞减少是病人最常见的不良反应,也可见贫血和血小板减少。这些反应一般在治疗早期便可见,而且是暂时的。临床试验中很少因骨髓抑制而停药。出现血液学毒性反应可能需要减少用量或暂停及推迟治疗。当中性粒细胞计数 $<1,000/\text{mm}^3$ 或血小板计数 $<50,000/\text{mm}^3$ 时应暂停使用本品。当中性粒细胞计数 $<1,000/\text{mm}^3$ 时,可同时使用G-CSF或GM-CSF来维持血液细胞数目。

在临床研究中使用本品常见有临床意义的实验室检查异常($\geq 5\%$)包括碱性磷酸酶增加以及门冬酰胺转移酶和胆红素增加,这些反应被认为与基础疾病有关而与本品无关。据报道,血红蛋白和血小板减少的发生率较低($<5\%$),白细胞减少导致的脓毒病更为少见($<1\%$)。以上某些异常的产生可能与 HI 感染有关,而非本品造成。

其他发生率较高($\geq 5\%$)的不良反应有:恶心,无力,脱发,发热,腹泻,与滴注有关的急性反应和口腔炎等。

滴注反应主要有潮红,气短,面部水肿,头痛,寒战,背痛,胸部和喉部收缩感,低血压。在多数情况下,不良反应发生在第一个疗程。采用某种对症处理,暂停滴注或减缓滴注速率后经过几个小时即可消除这些反应。

据报道,连续滴注常规盐酸多柔比星的病人可见口腔炎,接受本品的病人亦时有报道。这并不影响病人完成治疗,一般无需调整剂量,除非口腔炎影响病人的饮食能力,此时可延长给药间期或减量。

本品临床研究中常发生呼吸系统不良反应($\geq 5\%$),这可能与 AIDS 病人的机会性感染有关。KS 病人使用本品后可见机会性感染,在 HIV 引起的免疫缺陷病人中常见发生。在临床研究中,最常见的机会性感染是念珠菌病,巨细胞病毒感染,单纯疱疹,卡氏肺囊虫肺炎及单纯鸟分支杆菌感染。

其他不很常见的不良反应($<5\%$)有手掌-足底红斑性感觉迟钝,口腔念珠菌病,恶心,呕吐,体重下降,皮疹,口腔溃疡,呼吸困难,腹痛,过敏反应包括过敏症,血管扩张,头晕,厌食,舌炎,便秘,感觉异常,视网膜炎和意识模糊。

手掌-足底红斑性感觉迟钝是一种有痛感的红色斑症。一般病人在治疗 6 周或更多时间后会出现这种反应。该反应似乎与剂量和用法有关,通过延长给药间期 1~2 周或减量后得以缓解。多数病人一两周后便会消除,可使用皮质激素。这种反应在一些病人身上显得严重

并使人十分衰弱，因而可能需要停药。

用常规多柔比星制剂治疗时充血性心衰的发生率高。虽然对 10 例接受本品累积用量 $>460\text{mg}/\text{m}^2$ 的 AIDS-KS 病人作心肌内膜活组织检查时，9 例并未显示蒽环类药物性心肌病，但进一步的证实，使用本品发生心肌病变的风险与多柔比星相近。建议 AIDS-KS 病人的用药剂量为每 2 或 3 周 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 。当累积剂量 $>400\text{mg}/\text{m}^2$ 时要注意心脏毒性，这要经过 20 个疗程，历时约 40~60 周。

虽然至今尚见由于本品外渗而造成局部坏死的报道，但本品仍被认为是一种刺激性药物。动物研究显示，盐酸多柔比星以脂质体形式给药减少了外渗伤害的可能。如果发生任何外渗的迹象（如：刺痛，红斑）都应立即中止滴注而从另一静脉重新开始。用冰敷外渗部位 30 分钟有助于减轻局部反应。本品不可用于肌肉和皮下注射。

由于先前的放疗而产生的皮肤不良反应在使用本品时偶见复发。

【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 病人，禁用本品。

【注意事项】

心脏损害：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 复合波减小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 $450\text{mg}/\text{m}^2$ 时必须在每次用药前考虑评定左室。

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，必须对继续治疗的益处与产生不可逆性心脏损害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害与使用本品有关时，应认真权衡继续治疗的益处与心脏损伤的利害关系。

对于有心血管病史的病人，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）使用的心脏毒性药物，如其他蒽环类/蒽醌类药物诸如氟尿嘧啶。

骨髓抑制：许多使用本品治疗的 AIDS-KS 病人均有艾滋病或许多合用药物等引起的基础骨髓抑制。对于这类病人，骨髓抑制看来是剂量限制性不良反应。由于可能发生骨髓抑制。故在用药期间应经常检查血细胞计数，至少在每次用药前作检查。

持续性骨髓抑制可导致重复感染和出血。

糖尿病人：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。

滴注有关的反应：见不良反应部分。

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。

【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可产生相互作用的药物，在合用时就注意。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，增强硫嘌呤的肝细胞毒性。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 $20\text{mg}/\text{m}^2$ ，历时 30 分钟。下表中列举了使用 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 本品（主要是脂质体包裹的盐酸多柔比星和少量的游离体）后得到的药动学参数。

用药患者的药代动力学参数 $20\text{mg}/\text{m}^2$ (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	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 $700\sim 1100\text{L}/\text{m}^2$ ），消除速率快（ $24\sim 73\text{L}/\text{m}^2$ ）。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 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 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】

未开封的药瓶应保存在 $2\sim 8^\circ\text{C}$ 环境下，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 $2\sim 8^\circ\text{C}$ 环境下，不超过 24 小时。

药液未用完的药瓶应丢弃。

远离儿童放置。

【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