

核准日期：2012年07月23日  
修改日期：2013年04月15日  
修改日期：2015年09月24日  
修改日期：2016年09月23日  
修改日期：2017年05月15日  
修改日期：2020年09月10日

佳乐多熙®

# 多西他赛注射液 说明书

## Docetaxel Injection

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 警告：中毒性死亡，肝毒性，中性粒细胞减少，超敏反应，体液潴留

1. 在具有肝功能异常的患者，接受高剂量治疗的患者，以及既往使用过铂类为基础的化疗再接受多西他赛单药 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 治疗的患者中，治疗相关死亡的发生率增加。
2. 对于出现胆红素  $>$  正常值 (ULN) 上限的患者,或者AST和/或ALT  $>$   $1.5 \times$  ULN合并碱性磷酸酶  $>$   $2.5 \times$  ULN的患者,应该避免使用多西他赛。存在胆红素升高或转氨酶异常伴碱性磷酸酶升高的患者发生4级的中性粒细胞减少,发热性中性粒细胞减少,感染,严重的血小板减少,严重胃炎,严重皮肤毒性以及中毒性死亡的风险更高。仅存在转氨酶  $>$   $1.5 \times$  ULN的患者4级的中性粒细胞减少发生率更高,但中毒性死亡的发生率不高。因此,在每个周期开始给予多西他赛之前应进行胆红素、AST或ALT以及碱性磷酸酶检查。
3. 中性粒细胞计数  $<$   $1500\text{cells}/\text{mm}^3$  的患者应避免给予多西他赛。为了监测中性粒细胞减少的发生以免其发展至严重程度导致感染,应对所有接受多西他赛治疗的患者进行频繁的血细胞计数。
4. 在接受了3天的地塞米松预治疗的患者,报道了严重过敏反应,表现为全身性皮疹/红斑,低血压和/或支气管痉挛,或非常罕见的致命性过敏症。一旦发生,应立即停药并给予适当的救治。既往有对多西他赛或其它含吐温-80制剂严重过敏史的患者应避免使用。
5. 在接受了3天的地塞米松预治疗的患者中有6.5% (6/92)报道严重的体液潴留。表现为以下一种或多种事件:不能耐受的外周水肿,全身性红斑,心脏压塞,需要积极引流的胸腔积液,呼吸困难,明显的腹部膨胀(因为腹水)。

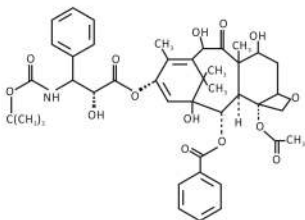
## 【药品名称】

通用名称：多西他赛注射液  
英文名称：Docetaxel Injection  
汉语拼音：Duoxitasai Zhushey

## 【成份】

本品主要成份为多西他赛，其化学名称为：[2aR-(2a $\alpha$ , 4 $\beta$ , 4a $\beta$ , 6 $\beta$ , 9 $\alpha$ ( $\alpha$ R',  $\beta$ S'), 11 $\alpha$ , 12 $\alpha$ , 12a $\alpha$ , 12b $\alpha$ )]- $\beta$ -[[[1, 1-二甲基乙氧基]氨基]- $\alpha$ -羧基苯丙酸[12b-乙酰氧-12-甲基酞氧-2a, 3, 4, 4a, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b-十二氧-4, 6, 11-三羟基-4a, 8, 13, 13-四甲基-5-氧代-7, 11-亚甲基-1H-环癸五烯并[3, 4]苯并[1, 2-b]氧杂丁环-9-基]酯。

其结构式为：



分子式：C<sub>33</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>14</sub>

分子量：807.88

辅料名称：聚山梨酯 80、枸橼酸、无水乙醇。

## 【性状】

本品为微黄色至黄色的澄明粘稠液体。

- 1 -

## 【适应症】

### 乳腺癌：

1. 适用于局部晚期或转移性乳腺癌的治疗；
2. 多西他赛联合曲妥珠单抗用于HER2基因过度表达的转移性乳腺癌患者的治疗，此类患者先期未接受过转移性乳腺癌症的化疗；
3. 多西他赛联合阿霉素及环磷酰胺用于淋巴结阳性的乳腺癌患者的术后辅助化疗。

### 非小细胞肺癌：

适用于局部晚期或转移性非小细胞肺癌的治疗，即使是在以顺铂为主的化疗失败后。

### 前列腺癌：

多西他赛联合强的松或强的松龙用于治疗激素难治性转移性前列腺癌。

【规格】(1) 1ml:20mg; (2) 4ml:80mg。

## 【用法用量】

多西他赛只能用于静脉滴注。

## 推荐剂量：

### 一般原则

多西他赛的推荐剂量为每3周75mg/m<sup>2</sup>，滴注1小时。为减轻体液滞留，除有禁忌外，所有病人在接受多西他赛治疗前都必须预服药物。此类药物只能包括口服糖皮质激素类，如地塞米松，在多西他赛滴注1天前服用，每日16mg（例如：每日2次，每次8mg），持续3天。只有医生才能修改治疗方案。多西他赛不能用于中性粒细胞数目低于1500/mm<sup>3</sup>的病人。多西他赛治疗期间，如果病人发生发热性中性粒细胞减少且中性粒细胞数目持续1周以上低于500/mm<sup>3</sup>，出现严重或蓄积性皮肤反应或外周神经症状，多西他赛的剂量应酌情递减。

治疗前列腺癌时，同时给予强的松或强的松龙，推荐化疗前用药剂量及方案为：患者在接受多西他赛治疗前12小时，3小时及1小时，口服地塞米松8mg（见【警告和注意事项】）。

预防性使用粒细胞集落刺激因子（G-CSF）以减轻药物血液毒性发生的风险。

### 乳腺癌

在可以手术的淋巴结阳性的乳腺癌辅助化疗中，推荐剂量为：给予阿霉素50mg/m<sup>2</sup>及环磷酰胺500mg/m<sup>2</sup>，1小时后，给予多西他赛75mg/m<sup>2</sup>，每3周1次，进行6个周期（见治疗中调整剂量）。

治疗局部晚期或转移性乳腺癌患者时，多西他赛单一用药的推荐剂量为 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 。一线用药时，多西他赛 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 联合阿霉素（ $50\text{mg}/\text{m}^2$ ）（见安全处置建议）。

与曲妥珠单抗联合用药时，多西他赛推荐剂量为： $100\text{mg}/\text{m}^2$ ，每3周1次，曲妥珠单抗每周1次。在关键性临床研究中，多西他赛首次静脉给药应于曲妥珠单抗第1次用药后1天。如果患者对前次曲妥珠单抗剂量耐受良好，多西他赛以后的用药应紧随曲妥珠单抗静脉输注之后给药。曲妥珠单抗的用法及用量见其产品说明书。

#### 非小细胞肺癌

治疗非小细胞肺癌时，对于前期未经治疗的患者治疗非小细胞肺癌推荐剂量为多西他赛 $75\text{mg}/\text{m}^2$ ，并立即给予顺铂 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉输注30-60分钟。对于前期铂类治疗失败的患者，多西他赛推荐剂量为单一用药 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 。

#### 前列腺癌

推荐剂量为多西他赛 $75\text{mg}/\text{m}^2$ ，每3周一疗程，连续口服强的松或强的松龙每日2次，每次5mg。

#### 治疗中调整剂量：

##### 一般原则

多西他赛应用于中性粒细胞计数 $\geq 1500\text{mm}^3$ 的患者。

多西他赛治疗期间，如果患者发生发热性中性粒细胞减少，且中性粒细胞数目 $< 500/\text{mm}^3$ 持续1周以上，出现重度或蓄积性皮肤反应或重度外周神经症状，多西他赛的剂量应由 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 减至 $75\text{mg}/\text{m}^2$ ，及/或由 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 减至 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 。若患者在 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 剂量时仍然出现以上症状，应停止治疗。

##### 乳腺癌辅助化疗

在关键的临床研究中，接受乳腺癌辅助化疗的患者，出现并发症中性粒细胞减少（包括中性粒细胞减少发生时间延长，发热性中性粒细胞减少，或感染），在所有以后的用药周期中，推荐预防使用G-CSF（如：第4天至第11天）。若患者持续出现以上反应，应坚持使用G-CSF，并将多西他赛剂量减少至 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 。

然而，临床实践中中性粒细胞减少可能较早出现。因此应权衡患者中性粒细胞减少的危险及当前使用的推荐剂量而使用G-CSF。如果未使用G-CSF，多西他赛剂量应由 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 减至 $60\text{mg}/\text{m}^2$ ，发生3级或4级口腔炎的患者应将剂量减至 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 。

##### 联合顺铂治疗

对于起始剂量为多西他赛 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 联合顺铂的患者，且前期疗程中曾出现血小板最低值

- 3 -

$< 25000/\text{mm}^3$ ，或曾出现发热性中性粒细胞减少，或曾出现严重的非血液学毒性，下一疗程的多西他赛剂量应减为 $65\text{mg}/\text{m}^2$ 。顺铂剂量调整，见其产品介绍。

对于曲妥珠单抗剂量调整，见其产品说明书。

##### 特殊人群：

肝功能有损害的患者：根据 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 多西他赛单药治疗的药代动力学数据，ALT和/或AST超过正常值上限1.5倍，同时碱性磷酸酶超过正常值上限2.5倍的患者，多西他赛的推荐剂量为 $75\text{mg}/\text{m}^2$ （见【警告和注意事项】及【药代动力学】）。对于血清胆红素超过正常值上限和/或ALT及AST超过正常值上限3.5倍并伴有碱性磷酸酶超过正常值上限6倍的患者，除非有严格的使用指征，否则不应使用，也无减量使用建议。无肝功能有损害患者接受多西他赛联合治疗的数据。

##### 配制说明：

在准备多西他赛注射液之前，应阅读全部内容。

- 本品只能用于静脉滴注。
- 若从冰箱中取出所需数目的多西他赛，需要在室温下放置5分钟。
- 本注射液含多西他赛浓度为 $20\text{mg}/\text{ml}$ 。根据计算的病人所需用药量的毫克数，用标有刻度带针头的注射器从药瓶中无菌抽出所需药量，如 $140\text{mg}$ 剂量多西他赛需抽取注射液 $7\text{ml}$ 。
- 将所抽取的预注射液注入 $250\text{ml}$ 装有5%葡萄糖液或0.9%生理盐水的注射袋或瓶中，如果要求多西他赛剂量超过 $200\text{mg}$ ，则选用容积大一些的注射容器，以使多西他赛的最终浓度不超过 $0.74\text{mg}/\text{ml}$ 。用手摇动注射袋或瓶以混合注射液。
- 配制好的多西他赛注射用溶液，应在室温及正常光照下，于4小时内使用，无菌静脉滴注1小时。
- 同其它注射用药一样，多西他赛预注射液及注射液要使用前都需目测，含有沉淀的注射液即废弃不用。
- 所有被用于稀释、注射用的物品全部按标准操作程序弃置。

##### 【不良反应】

与多西他赛很可能或可能相关的不良反应信息主要来自以下国外临床研究中单药及联合用药的患者：

- 1312名患者接受 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 以及121名患者接受 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 多西他赛单药治疗。

- 258名患者接受75mg/m<sup>2</sup>多西他赛联合阿霉素50mg/m<sup>2</sup>治疗。
- 406名患者接受75mg/m<sup>2</sup>多西他赛联合顺铂75mg/m<sup>2</sup>治疗。
- 92名患者接受多西他赛联合曲妥珠单抗治疗。
- 332名患者接受多西他赛联合强的松或强的松龙治疗。
- 744名患者接受多西他赛与阿霉素及环磷酰胺联合治疗。

主要根据NCI通用毒性标准（3级=G3，3-4级=G3/4，4级=G4）及COSTART术语来描述反应类型及严重程度。部分表格中“重度”系沿用较早完成的临床研究原始资料中的描述，是根据研究者的主观判定，其定义为3级和/或3-4级的不良事件。频率定义为：非常常见（>1/10），常见（>1/100，<1/10）；不常见（>1/1000，<1/100）；少见（>1/10000，<1/1000）；罕见（<1/10000）。在每个频度组按严重程度由高到低的顺序列出不良反应。

多西他赛单药治疗最常见报告的不良反应为：中性粒细胞减少[可逆转且不蓄积（见【用法用量】及【警告和注意事项】）：减少至最低点的中位时间为7天，发生重度中性粒细胞减少（<500/mm<sup>3</sup>）的中位持续时间为7天]，贫血、脱发、恶心、呕吐、口腔炎、腹泻和虚弱。当多西他赛与其他化疗药物联合使用时可增加多西他赛不良事件的严重程度。

在联合曲妥珠单抗治疗中，列出≥10%的不良事件（所有级别）报告。在曲妥珠单抗联合组对比多西他赛单药组，SAE发生率（40%比31%）及4级AE（34%比23%）的发生率增高。

#### 多西他赛常见不良反应如下：

##### 免疫系统异常

过敏反应大多发生在多西他赛开始输注的最初几分钟内，通常是轻度至中度的。最常报告的症状是伴或不伴瘙痒的皮疹及皮疹，胸闷，背痛，呼吸困难及药物性发热或寒颤。重度反应包括，低血压和/或支气管痉挛或全身皮疹/红斑，停止输注并进行对症治疗后即可恢复（见【警告和注意事项】）。

##### 神经系统异常

当出现重度外周神经毒性症状时，应减少多西他赛的剂量（见【用法用量】及【警告和注意事项】）。轻至中度感觉神经症状包括感觉异常，感觉障碍或疼痛包括烧灼痛。运动神经事件主要表现为无力。

##### 皮肤及皮下组织异常

观察到通常是轻至中度可逆转的皮肤反应，常表现为皮疹，包括主要见于手、足（包括严重的手-足综合征），或发生在臀部，脸部及胸部的局部皮疹，常伴有瘙痒。皮疹多发生于输注多西他赛最后一周

- 5 -

内。较少见的重度症状如：极少导致干扰或中断多西他赛治疗的皮疹继而脱皮的报道（见【用法用量】及【警告和注意事项】）。重度的指甲病变，以色素沉着或色素减退为特点，有时发生疼痛和指甲脱落。在有些病例中，可能是多种因素造成了以上这些结果，例如：患者伴随的感染，伴随的其他药物以及潜在的疾病。

##### 全身及注射部位异常

注射部位一般为轻度反应，包括色素沉着、炎症、皮肤发红或发干，静脉炎或渗出及肿胀。

体液滞留包括如外周水肿，也有少数报道发生胸膜腔积液，心包积液，腹水及体重增加。外周水肿通常开始于下肢并可能发展至全身伴体重增加3kg或以上。体液滞留的发生率及程度是可蓄积的（见【警告和注意事项】）。

#### 多西他赛100mg/m<sup>2</sup>单药：

MedDRA系统器官分类	非常常见不良反应 ≥10%患者	常见不良反应 1% - 10%患者
感染和感染性疾病	感染（20%，G3/4:5.7%，包括败血症及肺炎，致死性占1.7%）	感染合并G4中性粒细胞减少（G3/4:4.6%）
血液及淋巴系统异常	中性粒细胞减少（96.6%，G4:76.4%）； 贫血（90.4%，G3/4:8.9%）； 发热性中性粒细胞减少（11.8%）	血小板减少症（7.8%，G4:0.2%）
免疫系统异常	过敏反应（25.9%，G3/4:5.3%）	
代谢及营养异常	厌食（16.8%）	
神经系统异常	外周感觉神经症状（50%，G3:4.1%）； 外周运动神经事件（13.8%，G3:4%）	
心脏异常		心律失常（4.1%，重度：0.7%）
血管异常		低血压（3.8%）； 高血压（2.4%）； 出血

呼吸、胸腔及纵隔异常	呼吸困难 (16.1%, 重度2.7%)	
胃肠道不适	口腔炎 (41.8%, G3/4:5.3%); 腹泻 (40.6%, G3/4:4.4%); 恶心 (40.5%, G3/4:4.4%); 呕吐 (24.5%, G3/4:3%); 味觉异常10.1% (重度:0.07%)	便秘 (9.8%, 重度0.2%); 腹痛 (7.3%, 重度1%); 胃肠道出血 (1.4%, 重度0.3%)
皮肤及皮下组织异常	脱发 (79%, 重度0.5%); 皮肤反应 (56.6%, G3/4:5.9%); 指甲改变 (27.9%, 重度2.6%)。	
肌肉骨骼, 结缔组织及骨异常	肌痛 (20%, 重度1.4%)	关节痛 (8.6%)
全身及注射部位异常	体液滞留 (64.1%, 重度6.5%); 虚弱 (62.6%, 重度11.2%); 全身或局部疼痛 (16.5%, 重度0.8%)	注射部位反应 (5.6%); 无任何心脏或呼吸系统胸痛事件 (4.5%, 重度0.4%)
其它	G3/4血胆红素升高 (<5%); G3/4血碱性磷酸酶升高 (<4%); G3/4 AST升高 (<3%); G3/4 ALT升高 (<2%)	

#### 血液及淋巴系统异常

少见: 出血事件合并G3/4血小板减少症。

#### 神经系统异常

数据表明多西他赛100mg/m<sup>2</sup>单药治疗后, 35.3%具有神经毒反应患者是可逆转的。在3个月之内自行恢复。

#### 心脏异常

不常见: 心衰 (0.5%)。

- 7 -

#### 胃肠道不适

不常见: 食道炎 (1%, 重度0.4%)。

#### 皮肤及皮下组织异常

非常少见: 一例脱发, 在研究结束时未逆转。73%皮肤反应在21天之内逆转。

#### 全身及注射部位异常

至治疗中断的中位累积剂量为超过1,000mg/m<sup>2</sup>, 至体液滞留恢复的中位时间为16.4周 (范围0~42周)。发生中度及重度体液滞留的起始时间, 预防用药患者 (中位累积剂量: 818.9mg/m<sup>2</sup>) 比未预防用药患者 (中位累积剂量: 489.7mg/m<sup>2</sup>) 延迟; 然而, 有报道在某些患者中, 在治疗早期发生体液滞留。

#### 肝脏系统

在接受多西他赛单药 (100mg/m<sup>2</sup>) 治疗的患者中, 观察到有低于5%的患者出现了血清氨基转移酶AST, ALT, 胆红素和碱性磷酸酶水平的升高, 并超过正常值上限的2.5倍。

#### 多西他赛75mg/m<sup>2</sup>单药:

MedDRA系统器官分类	非常常见不良反应 ≥10%患者	常见不良反应 1%~10%患者
感染和感染性疾病	感染 (10.7%, G3/4:5%);	
血液及淋巴系统异常	中性粒细胞减少 (89.8%, G4:54.2%); 贫血 (93.3%, G3/4:10.8%); 血小板减少症 (10%, G4:1.7%)	发热性中性粒细胞减少 (8.3%)
免疫系统异常		过敏反应 (2.5%, G3/4:0%)
代谢及营养异常	厌食 (19%)	
神经系统异常	外周感觉神经症状 (24%, G3:0.8%);	外周运动神经事件 (9.9%, G3:2.5%)
心脏异常		心律失常 (2.5%, 重度0%)
血管异常		低血压 (1.7%)

胃肠道不适	恶心 (28.9%, G3/4:3.3%) ; 口腔炎 (24.8%, G3/4:1.7%) ; 呕吐 (16.5%, G3/4:0.8%) ; 腹泻 (11.6%, G3/4:1.7%)	便秘 (6.6%)
皮肤及皮下组织异常	脱发 (38%) ; 皮肤反应 (15.7%, G3/4:0.8%)	指甲改变 (9.9%, 重度0.8%)
肌肉骨骼, 结缔组织及骨异常		肌痛 (5.8%, 重度0%)
全身及注射部位异常	虚弱 (48.8%, 重度12.4%) ; 体液潴留 (24.8%, 重度0.8%) ; 疼痛 (10.7%)	
其它		G3/4血胆红素升高 (<2%)

#### 多西他赛75mg/m<sup>2</sup>联合阿霉素:

MedDRA系统器官分类	非常常见不良反应 ≥10%患者	常见不良反应 1% - 10%患者	不常见不良反应 0.1% - 1%患者
感染和感染性疾病	感染 (35.3%, G3/4:7.8%) ;		
血液及淋巴系统异常	中性粒细胞减少 (99.2%, G4:91.7%) ; 贫血 (96.1%, G3/4:9.4%) ; 发热性中性粒细胞减少 (34.1%) ; 血小板减少症 (28.1%, G4:0.8%)		
免疫系统异常		过敏反应 (4.7%, G3/4:1.2%)	
代谢及营养异常		厌食 (8.5%)	
神经系统异常	外周感觉神经症状 (30.2%, G3:0.4%)	外周运动神经事件 (2.3%, G3:0.4%)	

- 9 -

心脏异常		心力衰竭; 心律失常 (1.2%, 重度0%)	
血管异常			低血压 (0.4%)
胃肠道不适	恶心 (64%, G3/4:5%) ; 口腔炎 (58.1%, G3/4:7.8%) ; 腹泻 (45.7%, G3/4:6.2%) ; 呕吐 (45%, G3/4:5%) ; 便秘 (14.3%)		
皮肤及皮下组织异常	脱发 (94.6%) ; 指甲改变 (20.2%, 重度0.4%) ; 皮肤反应 (13.6%, G3/4:0%)		
肌肉骨骼, 结缔组织及骨异常		肌痛 (8.5%, 重度0%)	
全身及注射部位异常	虚弱 (54.7%, 重度8.1%) ; 体液潴留 (35.7%, 重度1.2%) ; 疼痛 (17.1%)	注射部位反应 (3.1%)	
其它		G3/4血胆红素升高 (<2.5%) ; G3/4血碱性磷酸酶升高 (<2.5%)	G3/4 AST升高 (<1%) ; G3/4 ALT升高 (<1%)

总之, 接受多西他赛单药治疗的患者与接受多西他赛联合阿霉素治疗的患者相比, 发生的不良反应是相似的。

#### 多西他赛75mg/m<sup>2</sup>联合顺铂:

临床上重要的治疗相关性不良事件显示如下。下表中的安全数据, 来自于一个随机, 开放, 3组方案对照的临床试验。在该临床试验中, 807例不能切除的ⅡB或者Ⅳ期非小细胞肺癌患者, 接受了多西他赛的联合治疗, 这些患者以前没有接受过化疗。采用美国的国立癌症研究所制订的常见毒性标准, 对这些不良反应进行了描述。除血液系统毒性或者另行注明以外, 这些不良反应被认为可能或很可能与治疗有关。

MedDRA系统器官分类	非常常见不良反应 ≥10%患者	常见不良反应 1% - 10%患者	不常见不良反应 0.1% - 1%患者
感染和感染性疾病	感染 (14.3%, G3/4:5.7%)。		
血液及淋巴系统异常	中性粒细胞减少 (91.1%, G3/4:74.8%; G4:51.5%); 贫血 (88.6%, G3/4: 6.9%); 血小板减少症 (14.9%; G3/4:2.7%; G4:0.5%)	发热性中性粒细胞减少 (4.9%)	
免疫系统异常	过敏反应 (10.6%, G3/4:2.5%)		
代谢及营养异常	厌食 (28.8%, 重度:4.9%)		
神经系统异常	外周感觉神经症状 (40.4%, G3/4:3.7%); 外周运动神经事件 (12.8%, G3/4:2.0%)		
心脏异常		心律失常(G3/4:0.7%)	心力衰竭
血管异常		低血压 (G3/4:0.7%)	
胃肠道不适	恶心 (G3/4:9.6%); 呕吐 (G3/4:7.6%); 腹泻 (41.1%, G3/4:6.4%); 口腔炎 (23.4%, G3/4:2.0%)	便秘 (9.4%)	
皮肤及皮下组织异常	脱发 (73.6%, G3:0.7%); 指甲改变 (13.3%, 重度0.7%); 皮肤反应 (11.1%, G3/4:0.2%)		
肌肉骨骼, 结缔组织及骨异常	肌痛 (13.8%, 重度0.5%)		
全身及注射部位异常	虚弱 (51.5%, 重度9.9%); 体液潴留 (25.9%, 重度0.7%); 非感染性发热 (17.2%, G3/4:1.2%)	注射部位反应(6.2%); 疼痛 (5.4%)	

- 11 -

其它		G3/4血胆红素升高 (2.1%); G3/4 ALT升高 (1.3%)	G3/4 AST升高 (0.5%); G3/4血碱性磷酸酶升高(0.3%)
----	--	---	--

#### 多西他赛100mg/m<sup>2</sup>联合曲妥珠单抗:

下面的表格显示了在接受多西他赛与曲妥珠单抗联合治疗的转移性乳腺癌患者中, 发生率≥10%的不良事件 (所有级别的)。

MedDRA系统器官分类	非常常见不良反应≥10%患者
血液及淋巴系统异常	中性粒细胞减少 (G3/4:32%); 发热性中性粒细胞减少 (包括中性粒细胞减少伴发热及应用抗菌素) 或中性粒细胞减少性败血症 (23%)
代谢及营养异常	厌食 (22%)
精神异常	失眠 (11%)
神经系统异常	感觉异常 (32%); 头痛 (21%); 味觉障碍 (14%); 感觉减退 (11%)
眼部异常	流泪增加 (21%); 结膜炎 (12%)
血管异常	淋巴水肿 (11%)
呼吸、胸腔及纵膈异常	鼻衄(18%); 咽喉痛(16%); 鼻咽炎(15%); 呼吸困难(14%); 咳嗽(13%); 鼻涕液 (12%)
胃肠道不适	恶心(43%); 腹泻(43%); 呕吐(29%); 便秘 (27%); 口腔炎 (20%); 消化不良 (14%); 腹痛 (12%)
皮肤及皮下组织异常	脱发(67%); 红斑(23%); 皮疹(24%); 指甲异常(17%); 指甲毒性(11%)
肌肉骨骼, 结缔组织及骨异常	肌痛(27%); 关节痛(27%); 肢端疼痛(16%); 骨痛(14%); 背痛(10%)
全身及注射部位异常	虚弱(45%); 外周水肿(40%); 发热 (29%); 疲劳 (24%); 粘膜炎 (23%); 疼痛(12%); 流感样虚弱(12%); 胸痛(11%); 寒战(11%)
其它	体重增加 (15%)

与接受多西他赛单药治疗相比,接受联合治疗的患者中,严重不良事件(40%比31%)和4度不良事件(34%比23%)的发生率较高。

#### 血液及淋巴系统异常

非常常见:在接受多西他赛联合曲妥珠单抗治疗患者中,比多西他赛单药治疗的血液学毒性增加(用NCI-CTC标准,G3/4中性粒细胞减少,32%比22%)。需要注意的是该反应可能被低估,因为单用多西他赛100mg/m<sup>2</sup>时的最低全血计数的检验结果显示,97%患者发生中性粒细胞减少症,其中76%为4级。发热性中性粒细胞减少/中性粒细胞减少性败血症的发生率也在多西他赛联合曲妥珠单抗治疗组患者中较高(23%比17%于多西他赛单药治疗组)。

#### 心脏异常

在接受多西他赛联合曲妥珠单抗组中报告有2.2%的患者发生症状性心衰,而多西他赛单药组为0%。在接受多西他赛联合曲妥珠单抗组,64%前期接受过蒽环类辅助治疗,在多西他赛单药组仅为55%。

#### 全身及注射部位异常

常见:嗜睡。

#### 多西他赛75mg/m<sup>2</sup>联合强的松或强的松龙:

以下数据来源于332例接受多西他赛(75mg/m<sup>2</sup>,每3周一疗程)联合强的松或强的松龙(5mg,口服,每日2次)治疗前列腺癌的患者(TAX327)。

MedDRA系统器官分类	非常常见不良反应 ≥10%患者	常见不良反应 1% - 10%患者
感染和感染性疾病	感染(12.0%, G3/4:3.3%)	
血液及淋巴系统异常	中性粒细胞减少(40.9%, G3/4:32%); 贫血(66.5%, G3/4:4.9%)	血小板减少症(3.4%, G3/4:0.6%); 发热性中性粒细胞减少(2.7%)
免疫系统异常		过敏反应(6.9%, G3/4:0.6%)
代谢及营养异常	厌食(12.7%, G3/4:0.6%)	
神经系统异常	外周感觉神经症状 (27.4%, G3/4:1.2%) 味觉异常(17.5%, G3/4:0%)	外周运动神经事件 (3.9%, G3/4:0%)

- 13 -

眼部异常		流泪增加(9.3%, G3/4:0.6%)
心脏异常		左室功能减退(3.9%, G3/4:0.3%)
呼吸,胸腔及纵膈异常		鼻衄(3.0%, G3/4:0.0%); 呼吸困难(4.5%, G3/4:0.6%); 咳嗽(1.2%, G3/4:0.0%)
胃肠道不适	恶心(35.5%, G3/4:2.4%); 腹泻(24.1%, G3/4:1.2%); 口腔炎/咽炎(17.8%, G3/4:0.9%); 呕吐(13.3%, G3/4:1.2%)	
皮肤及皮下组织异常	脱发(65.1%); 指甲改变(28.3%, G3/4:0.0%)	剥脱性皮炎(3.3%, G3/4:0.3%)
肌肉骨骼,结缔组织及骨异常		关节痛(3.0%, G3/4:0.3%); 肌痛(6.9%, G3/4:0.3%)
全身及注射部位异常	疲劳(42.8%, G3/4:3.9%); 体液潴留(24.4%, 重度0.6%)	

另一相关的数据来源于54例接受多西他赛(75mg/m<sup>2</sup>,每3周一疗程)联合强的松(5mg,口服,每日2次)治疗前列腺癌患者(中国注册研究),该结果与TAX327类似,未发现新的不良事件。

MedDRA系统器官分类	非常常见不良反应 ≥10%患者	常见不良反应 1% - 10%患者
感染和感染性疾病		感染(7.4%, G3/4:3.7%)
血液及淋巴系统异常	中性粒细胞减少 (42.6%, G3/4:31.5%); 贫血(14.8%, G3/4:0.0%)	
免疫系统异常		过敏反应(3.7%, G3/4:0.0%)
神经系统异常	外周感觉神经症状 (11.1%, G3/4:1.9%)	
心脏异常		心力衰竭(1.9%, G3/4:1.9%)



呼吸, 胸腔及纵膈异常		肺部感染 (5.6%, G3/4:5.6%); 咳嗽 (1.9%, G3/4:0%)
胃肠道不适	恶心 (22.2%, G3/4:1.9%); 腹泻 (11.1%, G3/4:0%)	口腔炎/咽炎(7.4%, G3/4:1.9%); 呕吐 (9.3%, G3/4:1.9%)
皮肤及皮下组织异常	脱发 (31.5%, G3/4:5.6%);	皮疹 (3.7%, G3/4:0%) 指甲改变 (3.7%, G3/4:0%)
肌肉骨骼, 结缔组织及骨异常		骨痛 (7.4%, G3/4:0%)
全身及注射部位异常	疲劳 (31.5%, G3/4:1.9%);	

#### 多西他赛75mg/m<sup>2</sup>联合阿霉素及环磷酰胺:

下表给出了在744例淋巴结阳性的乳腺癌患者治疗中出现的不良事件 (TEAEs), 这些患者接受了多西他赛75mg/m<sup>2</sup>联合阿霉素和环磷酰胺的治疗, 每3周为一个疗程。

MedDRA系统器官分类	非常常见不良反应 ≥10%患者	常见不良反应 1%~10%患者	不常见不良反应 0.1%~1%患者
感染和感染性疾病	感染 (29.2%, G3/4:3.2%); 中性粒细胞减少性感染(17.3%)		
血液及淋巴系统异常	贫血 (92.1%, G3/4:4.2%); 中性粒细胞减少 (71.8%, G3/4:65.3%); 血小板减少症 (39.5%, G3/4:2.0%); 发热性中性粒细胞减少(24.6%)		
免疫系统异常		过敏反应 (9.0%, G3/4:0.9%)	
代谢及营养异常	厌食 (19.9%, G3/4:2.2%)		
神经系统异常	味觉异常(27.3%, G3/4:0.7%); 外周感觉神经症状 (23.1%, G3/4:0%)	外周运动神经事件 (2.7%, G3/4:0%);	昏厥 (0.4%, G3/4:0%); 嗜睡 (0.3%, G3/4:0%)

- 15 -

眼部异常	流泪增多 (10.1%, G3/4:0.1%);	结膜炎 (3.8%, G3/4:0%)	
心脏异常		心律失常 (2.8%, G3/4:0.3%)	
血管异常	潮热 (21.4%, G3/4:0.9%)。	低血压 (1.5%, G3/4:0%)	静脉炎 (0.9%, G3/4:0%); 淋巴水肿(0.3%, G3/4:0%)
呼吸, 胸腔及纵膈异常		咳嗽 (3.0%, G3/4:0%)	
胃肠道不适	恶心 (80.4%, G3/4:5.1%); 口腔炎 (68.4%, G3/4:7.1%); 呕吐 (42.5%, G3/4:4.3%); 腹泻 (30.9%, G3/4:3.2%); 便秘 (24.5%, G3/4:0.4%)	腹痛 (6.5%, G3/4:0.5%)	大肠炎/肠炎/大肠穿孔
皮肤及皮下组织异常	脱发 (97.7%); 皮肤异常 (16.1%, G3/4:0.7%); 指甲异常 (18.4%, G3/4:0.4%)		
肌肉骨骼, 结缔组织及骨异常	肌痛 (22.8%, G3/4:0.8%); 关节痛 (15.1%, G3/4:0.4%)		
生殖系统及乳腺异常	闭经 (26.2%)		
全身及注射部位异常	虚弱 (79.2%, G3/4:11%); 非感染性发热 (36.6%); 外周水肿 (26.6%, G3/4:0.4%)		
其它	体重增加 (12.5%, G3/4:0%); 体重减少 (2.6%, G3/4:0.3%)		

接受TAC方案治疗的744例患者中, 与随访期前13.8%相比, 治疗期内36.7%的患者出现了严重不良事件。在1%的治疗周期中, 因为患者出现血液系统的毒性反应, 而减少了多西他赛的剂量。6%的患者因为出现不良事件而停止了多西他赛的治疗。非感染性和非过敏性发热, 是最为常见的停药原因。有2例患者在他们接受最后一次治疗后的30天内死亡: 其中1例患者的死亡被认为与研究药物多西他赛有关。

## 发热和感染

接受TAC方案治疗的患者研究期内36.6%患者出现了非感染性发热，29.2%（G3/4:3.2%）的患者出现了感染。研究期内没有出现因为败血症而引起的死亡。

## 胃肠道不良事件

除了上面表格中所反应的胃肠道不良事件之外，据报道，还有7例患者出现了结肠炎/肠炎/大肠穿孔。治疗期内，其中2例患者需要停药。没有因为这些事件而导致的死亡。

## 心血管异常

研究期内报告有下述治疗中出现的心血管事件：心律失常，所有等级（6.2%），低血压，所有等级（1.9%）和CHF（3.5%）。研究期内TAC组中26名患者出现CHF，大部分病例在随访期内报告。2名TAC患者由CHF导致死亡，4名FAC患者由CHF导致死亡。TAC组中第1年CHF风险较高。

## 急性髓细胞样白血病（AML）/骨髓异常增生综合症

发现：在744例接受多西他赛与阿霉素和环磷酰胺的患者中，有3例患者（0.4%）发生了急性髓细胞样白血病（AML），在736例接受氟尿嘧啶与阿霉素和环磷酰胺联合治疗的患者中，有1例患者（0.1%）发生了急性髓细胞样白血病（AML）。随访期内有一名TAC患者由于AML死亡。

## 其它持续存在的不良反应

TAC患者中随访期间持续的最常见的不良反应事件为脱发（92.3%），虚弱（31.7%）和闭经（27.2%），在这些随访期间持续的不良事件中>1%的患者大部分事件恢复；然而，TAC患者中闭经（59.9%）和淋巴水肿（54.5%）仍然继续。

## 上市后经验

### 良性及恶性肿瘤（包括囊肿和息肉）

当与其它化疗药物和/或放疗药物联合应用时，罕见与多西他赛相关的急性骨髓性白血病和骨髓增生异常综合症。

-17-

## 血液及淋巴系统异常

骨髓抑制及其他血液学不良反应有所报道。可见报道弥散性血管内凝血（DIC）常伴有败血症或多器官衰竭。

## 免疫系统异常

少见有报道过敏性休克病例，极罕见在已经接受了化疗前用药处理的患者中导致致命的结果。

## 神经系统异常

多西他赛治疗后少见惊厥或暂时性意识丧失病例。输注药物时有时出现此反应。

## 眼部异常

罕见报道一过性的视觉障碍（闪烁，闪光，盲点），特别在药物静脉输注时，并伴有过敏反应。停止输注后可逆转。特别是在同时接受其它抗癌药物的患者中，少见报道伴或不伴有结膜炎的流泪，罕见报道由于泪管阻塞导致的多泪。

## 耳及迷路异常

少见报道耳毒性、听力损伤和/或听觉丧失，包括其他耳毒性药物造成的病例。

## 心脏异常

少见心肌梗塞报道。

## 血管异常

较少报道静脉栓塞事件。

## 呼吸，胸腔及纵隔异常

少见报道急性呼吸窘迫综合征，间质性肺炎及肺纤维化。少见报道合并放射性化疗患者出现放射性肺炎。

## 胃肠道不适

少见胃肠道事件如胃肠道穿孔，缺血性肠炎，肠炎及中性粒细胞减少性小肠结肠炎引起的脱水。少见肠梗阻及肠绞痛报道。

## 肝胆系统异常

罕见肝炎报道，有时对先前存在肝脏疾患的患者是致命的。

## 皮肤及皮下组织异常

罕见报道多西他赛伴随的皮肤型红斑狼疮和大疱状皮疹如多样性红斑或Stevens-Johnson综合征，中毒性表皮坏死松懈症和硬皮病样的改变。有些病例中伴随因素可能导致此类事件发展。在某些情况下，其他联合因素例如：伴随感染，伴随用药和潜在疾病可能也作用于这些异常的发展过程。

## 全身及注射部位异常

少见报道放射回忆现象。

体液潴留不伴有急性少尿或低血压。少见报道脱水及肺水肿发生。

## 肾脏和泌尿系统不良反应

肾功能不全和肾衰可见报道，发生这些不良反应的病例大多为同时接受了其他肾脏毒性药物。

## 【禁忌】

- 对本活性物质或任何一种赋形剂过敏。
- 多西他赛不应用于基线中性粒细胞计数 $<1500/\text{mm}^3$ 的患者。
- 多西他赛不允许用于妊娠妇女。
- 由于没有相关数据，多西他赛不应用于肝功能有严重损害的患者（见〈警告和注意事项〉及〈用法用量〉）。

-19-

- 当其他药物与多西他赛联合用药时，应遵循其他药物的禁忌。

## 【警告和注意事项】

多西他赛必须在有癌症化疗药物应用经验的医生指导下使用。由于可能发生较严重的过敏反应，应具备相应的急救设施，注射期间建议密切监测主要功能指标。

治疗乳腺癌及非小细胞肺癌时，除非有禁忌症，患者在接受多西他赛治疗前需预防用药以减轻体液潴留的发生率和严重程度及减轻过敏反应的严重程度，预防用药包括口服皮质类固醇，如地塞米松每天16mg（8mg bid）。在多西他赛注射一天前开始服用，持续3天（见【用法用量】）。

治疗前列腺癌时，患者在接受多西他赛治疗前12小时，3小时及1小时，口服地塞米松8mg（见【用法用量】）。

## 血液学

中性粒细胞减少是多西他赛治疗量常见的不良反应。中性粒细胞减少至最低点的中位时间为7天，但此间隔在多次治疗的患者中可缩短。对所有多西他赛治疗的患者应经常进行全血细胞计数监测。当患者的中性粒细胞计数恢复至 $\geq 1500/\text{mm}^3$ 以上时才能接受多西他赛的治疗（见【用法用量】）。

多西他赛治疗期间如果发生重度的中性粒细胞减少（ $<500/\text{mm}^3$ 并持续7天或以上），推荐在下一个疗程中减少剂量或采用适当的对症处理（见【用法用量】）。

## 过敏反应

应密切注意患者的过敏反应，特别是在第1次及第2次输注时。在多西他赛开始输注的最初几分钟内有可能发生过敏反应，因此，应准备好治疗低血压及支气管痉挛的设备。已有报道，在接受过化疗前用药的患者中，也会发生重度过敏反应，如全身皮疹/红斑、重度低血压，支气管痉挛或罕见的致命的过敏反应，发生过敏反应需立即停止输注并进行对症治疗。对已发生重度过敏反应的患者不能再次应用多西他赛。

## 皮肤反应

观察到肢体末端（手掌及脚趾）发生局部皮肤红斑伴水肿继而脱皮现象。有报道因重度症状如皮疹

继而脱皮导致干扰或中断多西他赛治疗（见【用法用量】）。

### 体液潴留

患者可能发生重度体液潴留，应密切注意如胸膜积液，心包积液及腹水的发生。

### 肝功能有损害的患者

使用多西他赛单药治疗 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 剂量的患者，如果血清氨基转移酶(ALT和/或AST)超过1.5倍正常值上限，同时伴有碱性磷酸酶超过2.5倍正常值上限，发生重度不良反应的危险性升高，如因毒性死亡，包括致命的脓毒症和胃肠道出血，发热性中性粒细胞减少症，感染，血小板减少症，口腔炎和乏力。因此，这些肝功能化验值(LFTs)升高的患者，其多西他赛的推荐剂量为 $75\text{mg}/\text{m}^2$ ，并且在基线和每个周期前要检测肝功能(LFTs)（见【用法用量】）。

当患者血清胆红素 $>$ 正常值上限且/或ALT及AST $>3.5$ 倍正常值上限伴血清碱性磷酸酶 $>6$ 倍正常值上限，除非有严格的使用指征，否则不应使用，也无减量使用建议。

目前尚无严重肝功能损害患者使用多西他赛联合用药的资料。

### 肾功能有损害的患者

目前尚无严重肾功能损害患者使用多西他赛的资料。

### 神经系统

当观察到重度外周神经毒性症状时，应减少多西他赛的剂量（见【用法用量】）。

### 心脏毒性

在接受多西他赛联合曲妥珠单抗治疗的患者中，特别是在含蒽环类药物治疗（阿霉素或表阿霉素）后，观察到心力衰竭发生，可能是中度至重度的，并可能导致死亡（见【不良反应】）。

当患者准备接受多西他赛联合曲妥珠单抗治疗时，应对其基础心脏状况进行评估。在治疗期间应继续监测心脏功能（如：每3个月），有助于确诊患者是否发生心脏机能紊乱。更多的详情见曲妥珠单抗说明书。

- 21 -

### 乙醇含量

多西他赛注射液的配方中含有无水乙醇，国外有报道醉酒发生。在多西他赛注射液单药使用中，其乙醇成分有可能影响中枢神经系统，不能或不宜饮酒的患者应谨慎使用多西他赛。由于多西他赛含有乙醇成分，在注射给药后不应立即驾驶或操作器械。患者每次输注多西他赛注射液 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 即获得乙醇 $2.0\text{g}/\text{m}^2$ 。若某患者体表面积为 $2.0/\text{m}^2$ ，则单次注射多西他赛注射液后获得 $4.0\text{g}$ 乙醇。国内外多西他赛注射液所含乙醇含量或有差异。

### 其他

在治疗期间及治疗结束后至少三个月内应采取避孕措施。

### 乳腺癌辅助化疗时的其他注意事项

#### 并发中性粒细胞减少

并发中性粒细胞减少的患者（包括中性粒细胞减少发生时间延长，发热性中性粒细胞减少，或感染），应考虑使用G-CSF及减少剂量（见【用法用量】）。

#### 胃肠道反应

早期出现的症状包括：伴或不伴中性粒细胞减少的腹痛及胃肠道敏感，发热，腹泻。早期可能发生严重胃肠道毒性反应，应迅速诊断及治疗。

#### 充血性心力衰竭

在治疗及随访期间，应对患者充血性心衰的症状进行监测。在接受TAC治疗的淋巴结阳性乳腺癌患者中观察到治疗后第一年的CHF较高。

#### 白血病

接受多西他赛，阿霉素及环磷酰胺（TAC）的患者中，需要对发生迟发型骨髓发育不良或骨髓性白血病的危险性进行血液学随访。

#### 4个及以上淋巴结阳性的患者

在4个及以上淋巴结阳性患者中观察到的无病生存期（DFS）和总生存（OS）的获益未达到统计学显著性，因此TAC在4个及以上淋巴结阳性患者中的正收益/风险比在最终分析时未得到完全证实。

#### 老年

一项在首次接受化疗的非小细胞肺癌患者中进行的研究（TAX326），接受多西他赛和顺铂治疗的患者中，有148例的年龄大于等于65岁，15例患者的年龄大于等于75岁；年龄较大的患者与年轻患者进行比较后，发现二者在治疗效果上没有差异。

接受多西他赛和顺铂治疗的老年患者与接受长春瑞滨和顺铂的老年患者相比，前者腹泻和3/4度神经毒性的发生率有增多的趋势。

在一项333名前列腺癌患者接受多西他赛3周治疗方案的研究中，209名患者为65岁或以上，68名患者75岁以上。在老年患者和年轻患者中未显示疗效差异。在接受多西他赛3周治疗方案的患者中，与小于65岁的患者相比，65岁或以上患者的贫血、感染、指甲改变、厌食和体重减轻的发生率增高10%以上。

#### 安全处置建议：

##### 细胞毒类药物应按以下指导操作：

- 药物配制只能由受过培训的人员在指定地点操作。
- 多西他赛为一抗癌药物，当与其它有毒化合物同时使用时，在处理及配制药液时要格外小心。
- 工作台表面应覆以可丢弃的塑料覆膜纸。
- 穿戴防护手套及衣服。
- 如果多西他赛注射液，预注射液或注射液接触了皮肤，立即用肥皂和水彻底清洗。如果多西他赛注射液，预注射液或注射液接触了眼睛或粘膜，立即用水彻底清洗。
- 细胞毒药物不能由怀孕人员处置。
- 处置废弃药品时要格外小心。

-23-

#### 【药物相互作用】

尚无正式临床资料评估多西他赛与其他药物的相互作用。

体外研究表明多西他赛的代谢可能因合并用药而改变，这些能诱导、抑制或被细胞色素P450-3A代谢（从而可能竞争性抑制该酶）如环孢素，特非那定，酮康唑，红霉素及醋竹桃霉素。当患者合并使用以上药物时，因为潜在的显著药物间作用，应加以注意。

多西他赛的蛋白结合率高（>95%）。尽管尚未正式研究过多西他赛与其他药物的体内相互作用，体外试验显示易与蛋白结合的药物如红霉素，苯海拉明，普萘洛尔，普罗帕酮，苯妥英，水杨酸盐，磺胺甲恶唑及丙戊酸钠不影响多西他赛与蛋白的结合。此外，地塞米松不影响多西他赛的蛋白结合率。多西他赛不影响洋地黄毒苷的蛋白结合率。

多西他赛、阿霉素及环磷酰胺联合用药时，对它们的药代动力学特性没有影响。一项单药无对照研究的有限的资料提示在多西他赛与卡铂存在相互作用。当联合多西他赛时，卡铂的清除率比以前报道的单独应用卡铂的数据增高约50%。

在与强的松联合用药治疗转移性前列腺癌患者中，进行了一项多西他赛的药代动力学研究。多西他赛被CYP3A4代谢，而强的松为已知的CYP3A4诱导剂。未观察到强的松对多西他赛药代动力学有统计学意义的影响。

体内试验的结果显示：在同时给予患者酮康唑与多西他赛时，要小心谨慎，因为二者之间存在相互作用的可能性。

多西他赛与蛋白酶抑制剂（例如：利托那韦）同时应用时，要加以小心，因为蛋白酶抑制剂也是细胞色素P450-3A的抑制剂和底物。

#### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

尚无多西他赛用于妊娠妇女的资料。多西他赛在兔及鼠中显示有胚胎及胎儿毒性，及在鼠中降低其生育的能力。与其他细胞毒药物一样，当妊娠妇女使用多西他赛时可能对胎儿有损伤。因此，多西他赛不能用于妊娠妇女。应告诫育龄期妇女在接受多西他赛治疗时应避免怀孕，一旦怀孕应立即通知治疗医生。

多西他赛为亲脂性物质，但尚未未知是否能从人体乳汁中排出。

而且，由于其潜在的对哺乳婴儿的不良反应，在多西他赛治疗期间应停止母乳喂养。

## 【儿童用药】

多西他赛应用于儿童和青少年的经验有限。

## 【老年用药】

老年人：根据群体药代动力学数据结果，对老年人用药没有特殊指导。

尚无年龄 > 70 岁患者使用多西他赛联合阿霉素及环磷酰胺治疗的资料。

## 【用药过量】

过量使用的已知症状及处置方法：

有两例药物过量报道，1例患者接受了 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 。另一例接受了 $200\text{mg}/\text{m}^2$  1小时静脉输注。两例患者均经历了严重的中性粒细胞减少，轻度的衰弱，皮肤反应，和轻度的感觉异常，均得到恢复，未出现意外。

多西他赛过量时，尚无解毒药可用，应将患者移至特殊监护病房内并严密监测生命体征。过量情况下，可能出现不良事件。可预料到的过量主要并发症包括骨髓抑制，外周神经毒性及黏膜炎。发现患者用药过量后应尽快进行G-CSF治疗。如有需要，应采取其他对症治疗。

## 【临床药理学】

### 药效动力学

缺乏该部分信息。

### 药代动力学

在 I 期研究中，对癌症患者进行了剂量为 $20\text{--}115\text{mg}/\text{m}^2$ 的多西他赛药代动力学研究。多西他赛的药代动力学特点与剂量无关，符合三室药代动力学模型， $\alpha$ ， $\beta$ ， $\gamma$  半衰期分别为4分钟、36分钟及11.1小时。后一时相部分原因是由于药物从周边室相对缓慢地消除。在1小时内静脉输注给予多西他赛 $100\text{mg}/\text{m}^2$ ，平均峰浓度为 $3.7\mu\text{g}/\text{ml}$ 。AUC为 $4.6\text{h}\cdot\mu\text{g}/\text{ml}$ ，总体清除率和稳态分布容积分别为 $21\text{L}/\text{h}/\text{m}^2$ 与 $113\text{L}$ 。机体总清除率的个体差异约为50%。多西他赛的血浆蛋白结合率超过95%。

—25—

多西他赛及其代谢产物主要从粪便排泄。经粪便和尿排出的量分别约占所给剂量的75%和6%，仅有少部分以原型排出。体外研究表明，细胞色素P450-3A同功酶与多西他赛的代谢有关，多西他赛的蛋白结合率超过95%，地塞米松并不影响多西他赛与蛋白的结合。

在3名癌症患者中进行了 $^{14}\text{C}$ -多西他赛研究，多西他赛以细胞色素P450-介导的3-丁基酯氧化代谢产物从尿及粪便排泄。7日内，尿和粪便排出分别约占所给放射物的6%和75%，在前48小时约80%放射物在粪便中被发现，包括1种主要非活性代谢物及3种微量非活性代谢物以及极少量的原型药物。

多西他赛群体的药代动力学分析在577名患者中进行。通过模型评估的药代动力学参数与 I 期临床研究结果非常接近。

多西他赛的药代动力学与患者的年龄或性别无关。在少量患者 ( $n=23$ ) 的临床生化数据结果表明，轻至中度肝功能损伤 (ALT, AST  $\geq 1.5$  倍ULN伴有碱性磷酸酶  $\geq$  ULN 2.5倍) 时，总清除率平均降低27%。(见【用法用量】)。多西他赛清除率在轻至中度体液滞留的患者中无变化，尚无在重度体液滞留患者中用药的数据。

在联合用药中，多西他赛不影响阿霉素的清除率及阿霉素醇 (阿霉素的代谢产物) 的血浆浓度。在30名乳腺癌患者中研究发现，同时服用多西他赛、阿霉素和环磷酰胺不会影响它们药代动力学特性。

I 期研究评估了卡培他滨与多西他赛，结果显示卡培他滨不影响多西他赛 ( $C_{\text{max}}$ 及AUC) 药代动力学特性，多西他赛也不影响卡培他滨有关代谢物5-DFUR的药代动力学特性 (卡培他滨最主要的代谢产物)。

在联合顺铂或卡铂时，多西他赛清除率与单一用药时相似。当多西他赛输注后紧接顺铂治疗，顺铂的药代动力学特性与其单一用药时相似。

42名患者使用标准地塞米松预防用药，研究强的松对多西他赛药代动力学的影响。未观察到强的松对多西他赛药代动力学产生影响。

### 遗传药理学

未进行该项试验且无可靠参考文献。

## 【药理毒理】

### 药理作用

多西他赛为抗肿瘤药，通过促进小管聚合成稳定的微管并抑制其解聚从而使游离小管的数量显著减少。多西他赛与微管的结合不改变原丝的数目。

体外实验表明，多西他赛可以破坏微管网状结构，该结构对处于有丝分裂间期的细胞的功能具有重要作用。

体外实验证明，多西他赛对多种小鼠及人体肿瘤细胞株有细胞毒作用。另外，在克隆形成试验中，对新切除的人体肿瘤细胞也有细胞毒作用。多西他赛在细胞内浓度高且滞留时间长。此外，对过度表达P-糖蛋白（由多药耐药基因编码）的许多肿瘤细胞株具有活性。体内实验中，多西他赛抗癌谱广，对晚期小鼠和人移植性肿瘤均具有抗肿瘤活性，且与用药方案无关。

#### 毒理研究

##### 致癌作用

多西他赛的致癌性未进行研究。

##### 致突变作用

多西他赛在CHO-K1细胞的体外微核及染色体畸变实验中，及小鼠体内微核实验中表现出有致突变现象。然而，在Ames实验中或在CHO/HGPRT基因突变实验中没有致突变性。本结果与多西他赛的药理学活性是一致的。

##### 生殖毒性：

在大鼠静脉注射多西他赛0.3mg/kg（按体表面积折算，约为临床推荐剂量的1/50），未见对生育力的损伤，但可引起睾丸重量减轻。该结果与大鼠和犬10个周期（每21天给药1次，连续6个月）的重复给药试验结果有相关性；大鼠和犬静脉注射剂量分别为5mg/kg和0.375mg/kg时（按体表面积计算，分别约相当于临床推荐剂量的1/3和1/15），可见睾丸萎缩和变性，大鼠在低剂量时增加给药次数也表现出相似的作用。

怀孕时使用多西他赛可导致胎儿损伤。大鼠和家兔在器官形成期给予多西他赛 $\geq 0.3\text{mg/kg/日}$ 和 $0.03\text{mg/kg/日}$ （按体表面积折算，分别相当于临床日推荐剂量的1/50和1/300），可见胚胎毒性和胎仔毒性（表现为子宫内死亡、吸收胎增加、胎仔体重减轻和骨化延迟）。以上剂量亦可引起母体毒性。

##### 对生殖能力的损伤

啮齿动物毒性实验中的不良反应显示多西他赛可能减弱雄性的生育能力。

-27-

#### 【临床试验】

未进行该项试验且无可参考文献。

【贮藏】遮光，2-25℃保存。

【包装】玻璃瓶；药用丁基橡胶瓶塞。1瓶/盒。

【有效期】24个月。

【执行标准】国家食品药品监督管理局标准YBH02072012。

【批准文号】（1）1ml:20mg 国药准字H20123222

（2）4ml:80mg 国药准字H20123223

#### 【药品上市许可持有人】

名称：四川美大康佳乐药业有限公司

注册地址：成都高新区西部园区西芯大道15号

不良反应电话号码：（028）60233623

#### 【生产企业】

企业名称：四川美大康佳乐药业有限公司

生产地址：成都高新区西部园区西芯大道15号

电话号码：028-87825697

传真号码：028-87826739

邮政编码：611731

网 址：<http://www.medcalo.com>



**【药品上市许可持有人】**

名称：四川美大康佳乐药业有限公司  
注册地址：成都高新区西部园区西芯大道15号  
不良反应电话号码：（028）60233623

**【生产企业】**

企业名称：四川美大康佳乐药业有限公司  
生产地址：成都高新区西部园区西芯大道15号  
电话号码：028-87825697  
传真号码：028-87826739  
邮政编码：611731  
网 址： <http://www.medcalo.com>