

力得微脂體注射劑2毫克/毫升 (鹽酸杜薩魯比辛)

LIPO-DOX LIPOSOME INJECTION 2MG/ML(DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE)

衛署藥製字 第 041037 號

限由醫師使用

版本日期 2025-08-29

版次 2

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每小瓶Lipo-Dox內含2mg/ml的pegylated liposomal doxorubicin HCl ; 10ml小瓶裝含有主成分20mg。

Lipo-Dox，為一種特殊的微脂粒劑型(Liposome formulation)，主成分doxorubicin HCl內包於表面連接methoxypoly-ethylene glycol(MPEG)的微脂粒中，此一處理方式稱為pegylation。它可避免微脂粒被單核吞噬球系統偵測到，因而可增加其在血液循環的時間。

Lipo-Dox中的活性成分doxorubicin HCl 是從Streptomyces peucetius var. caesius 取得的抗癌用蔥環類抗生素(cytotoxicanthracycline antibiotic)。

1.2 賦形劑

DSPC、MPEG-DSPE、cholesterol、sucrose、L-histidine hydrochloride monohydrate、ammonium sulfate、sodium hydroxide、ethanol anhydrous、water for injection

1.3 劑型

注射劑

1.4 藥品外觀

為單次靜脈點滴注射使用的無菌、深紅色液體。

2 適應症

用於治療CD4數量低下(<200 CD4, lymphocytes/mm³)和黏膜、皮膚或內臟有病變的AIDS related Kaposi's sarcoma 的病人。

用於治療曾接受第一線含鉑類藥物(PLATINUM-BASED)化學治療而失敗者或再復發之進行性或轉移性卵巢癌病人。

可用於單一治療有心臟疾病風險考量之轉移性乳癌病人。

可與bortezomib併用治療於曾接受過至少一種治療方式且已經接受或不適宜接受骨髓移植的進展性多發性骨髓瘤病人。

3 用法及用量

3.1 用法用量

Pegylated liposomal doxorubicin 具有獨特的藥物動力學特性，故不可與其他 doxorubicin HCl 配方製劑交換使用。

Pegylated liposomal doxorubicin需在具處理細胞毒性製劑(cytotoxic agents)專長的合格腫瘤

學專家監督之下給藥。

3.1.1 乳癌/卵巢癌

在病情沒有惡化及病人尚可耐受的情形下，Pegylated liposomal doxorubicin 以50 mg/m²的劑量靜脈注射給藥，每四週給藥一次。

給藥劑量在90 mg以下：以250 ml之5%葡萄糖溶液(Dextrose 5% in Water)稀釋

給藥劑量在90 mg(含)以上：以500 ml之5%葡萄糖溶液稀釋

為使輸注造成的不良反應降到最低，起始劑量的輸注速率應不超過1 mg/min。如果沒有發生輸注的不良反應，後來的Pegylated liposomal doxorubicin 輸注可在60分鐘的時間輸注完畢。在乳癌的試驗計劃中，對於出現輸注不良反應的病人，允許調整他們的輸注速率如下：

總劑量的5%以15分鐘慢慢輸注，如果可以耐受，則在下一個15分鐘將輸注速率加倍，如果又可以耐受，則可將剩餘的輸注液在一個小時輸注完畢，使得總輸注時間共為90分鐘。

之後，Pegylated liposomal doxorubicin 的輸注也可以在60分鐘的時間內完成。

3.1.2 多發性骨髓瘤

Pegylated liposomal doxorubicin在bortezomib 3週療法的第4天以30 mg/m²的劑量在bortezomib輸注後，立即以1小時輸注。Bortezomib療法的組成為1.3 mg/m²的劑量每3週之第1、4、8和11天給藥，在治療後反應良好且可耐受的病人須持續給藥。

劑量在90 mg以下：以250ml之5% (50mg/ml)葡萄糖溶液稀釋輸注。

劑量在90 mg(含)以上：以500ml之5% (50mg/ml)葡萄糖溶液稀釋輸注。

在二藥品投與間，應以5%葡萄糖溶液沖洗靜脈導管及輸液管，若醫療需求，第4天給與二藥品可延遲至多48小時。

Bortezomib給藥應至少間隔72小時，第一次Pegylated liposomal doxorubicin輸注時間應超過90分鐘，如下：

- 最先10分鐘給予10 ml
- 之後10分鐘給予20 ml
- 之後10分鐘給予40 ml
- 之後完成剩餘輸注，總輸注時間為90分鐘

Pegylated liposomal doxorubicin的後續劑量若病人可容忍，以1小時給與。若有輸注反應發生，停止輸注並在症狀緩解後，嘗試以90分鐘給與剩餘的劑量，如下：

- 最先10分鐘給予10 ml
- 之後10分鐘給予20 ml
- 之後10分鐘給予40 ml
- 之後完成剩餘輸注，總輸注時間為90分鐘

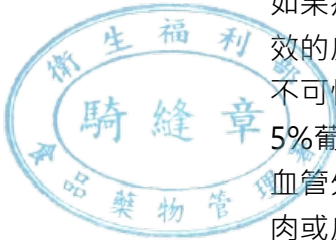
輸注可經由周邊靜脈或中央血管。

3.1.3 愛滋病相關的卡波西氏肉瘤(AIDS-KS)病人

Pegylated liposomal doxorubicin 以每2~3週 20 mg/m²的劑量靜脈點滴注射方式投與；給藥間隔請勿小於10天，以防可能的藥物蓄積和增加毒性。病人需使用2~3個月以達治療效果，如有需要，應繼續給藥以維持療效。

Pegylated liposomal doxorubicin 稀釋於 250ml的5%葡萄糖溶液以30分鐘的時間靜脈輸注完畢。

3.1.4 所有病人



如果病人出現輸注反應的早期症狀，應立即停止輸注，並投以適當藥物如抗組織胺及/或短效的皮質固醇，再以較緩慢的速率重新開始輸注。

不可快速注射(bolus)或未經稀釋注射。建議將 Pegylated liposomal doxorubicin 輸注管與 5% 葡萄糖溶液輸注管連接，進一步稀釋 Pegylated liposomal doxorubicin，以防血栓或血管外滲。輸注液可經由週邊靜脈血管注射。Pegylated liposomal doxorubicin 不得以肌肉或皮下注射。不可使用管線過濾器。

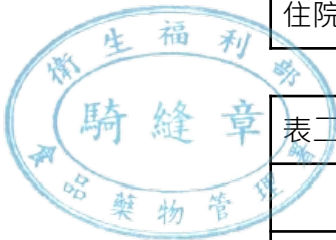
如發生不良反應如手足症候群(palmar-plantar erythrodysesthesia ; PPE)，口腔炎(stomatitis)或血液毒性，應降低劑量或延遲給藥。調整劑量的方法請見下表。表中的毒性分級是依據國際癌症組織常見毒性標準(National Cancer Institute Common Toxicity Criteria ; NCI-CTC)。

下列手足症候群(表一)和口腔炎(表二)的劑量調整表是依照乳癌或卵巢癌的臨床試驗劑量調整(以四星期之建議治療週期作調整)：如果這些毒性作用發生在愛滋病相關的卡波西氏肉瘤(AIDS-related KS)病人，可將建議的二至三週療程以相似的方式作劑量調整。

而有關血液學毒性的劑量調整表(表三)只是依照乳癌或卵巢癌的臨床試驗劑量調整，AIDS-KS病人的劑量調整請見副作用/不良反應(8)。

Pegylated liposomal doxorubicin 劑量調整準則 (依文獻記載)

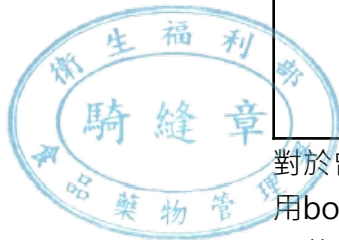
| 表一、手足症候群 PALMAR PLANTAR ERYTHRODYSESTHESIA | | | |
|--|--|--|--------------------|
| | 前次投以 PEGYLATED LIPOSOMAL DOXORUBICIN 後之週數 | | |
| 目前評估的毒性反應等級 | 投藥後第四週 | 投藥後第五週 | 投藥後第六週 |
| 第1級 (輕微皮膚紅腫或脫屑，並不干擾日常活動) | 可再次開始給藥，除非病人曾經歷第三級或第四級毒性反應。如有此情形則再等一週再予給藥。 | 可再次開始給藥，除非病人曾經歷第三級或第四級毒性反應。如有此情形則再等一週再予給藥。 | 劑量降低25%，回復四週的給藥間隔。 |
| 第2級 (輕微皮膚紅腫或脫屑，會干擾但並不妨礙日常活動，出現直徑小於兩公分的小水泡或潰瘍) | 等一週後再評估 | 等一週後再評估 | 劑量降低25%，回復四週的給藥間隔。 |
| 第3級 (水泡、潰瘍或腫脹干擾步行或正常生活，無法正常穿衣) | 等一週後再評估 | 等一週後再評估 | 停藥 |
| 第4級 (病灶擴散或局部反應引起感染併發症，或導致臥床不起或 | 等一週後再評估 | 等一週後再評估 | 停藥 |



| | | | |
|-----|--|--|--|
| 住院) | | | |
|-----|--|--|--|

| 表二、口腔炎 | | | |
|----------------------------|--|--|------------------------------------|
| 目前評估的毒性反應等級 | 自前次給藥後之週數 | | |
| | 第四週 | 第五週 | 第六週 |
| 第1級 (無痛的潰瘍、發紅或輕微瘡痛) | 可再次開始給藥，除非病人曾經歷第三級或第四級毒性。如有此情形則等一週後再予給藥。 | 可再次開始給藥，除非病人曾經歷第三級或第四級毒性。如有此情形則等一週後再予給藥。 | 降低劑量25%，回復四週的給藥週期。如果醫師評估應予停藥，即予停藥。 |
| 第2級 (疼痛的紅腫、水腫或潰瘍，但尚可進食) | 等一週後再評估 | 等一週後再評估 | 降低劑量25%，回復四週的給藥週期。如果醫師評估應予停藥，即予停藥。 |
| 第3級 (疼痛的紅腫、水腫或潰瘍，但不能進食) | 等一週後再評估 | 等一週後再評估 | 停藥 |
| 第4級 (需灌食) | 等一週後再評估 | 等一週後再評估 | 停藥 |

| 表三、血液學毒性 (ANC or Platelets) –對乳癌或卵巢癌病人的劑量調整 | | | |
|---|-----------------|-------------------|-------------------------------------|
| 等級 | ANC | PLATELETS | MODIFICATION |
| 第1級 | 1,500 – 1,900 | 75,000 – 150,000 | 不需調整劑量 |
| 第2級 | 1,000 – < 1,500 | 50,000 – < 75,000 | 待ANC ≥1500並且血小板 ≥75,000後可再次給藥，不需減量。 |
| 第3級 | 500 – < 1,000 | 25,000 – < 50,000 | 待ANC ≥1500並且血小板 ≥75,000後可再次給藥，不需減量。 |
| 第4級 | < 500 | < 25,000 | 待ANC ≥1500並且血小板 ≥75,000後 |



· 降低25%劑量給藥
或
· 使用全劑量並給予
血球生長因子。

對於曾有手足症候群或口腔炎之多發性骨髓瘤病人以Pegylated liposomal doxorubicin併用bortezomib治療時，Pegylated liposomal doxorubicin應劑量調整如上述表一及表二，若需更詳盡bortezomib給藥及劑量調整資訊，請參見bortezomib仿單。

| 表四、Pegylated liposomal doxorubicin與bortezomib*合併治療之劑量調整 - 多發性骨髓瘤病人 | | |
|--|---|-------------------------------------|
| 病人狀況 | Pegylated liposomal doxorubicin | Bortezomib |
| 發燒38°C(含)以上及 ANC < 1,000/mm ³ | 若第4天前則此週期不要給藥；若第4天後則降低下個劑量25%。 | 降低下個劑量25%。 |
| 每個週期第一天後給藥的任何一天： Platelet count < 25,000/mm ³ Hemoglobin < 8g/dl ANC < 500/mm ³ | 若第4天前則此週期不要給藥；若第4天後則在接下來的週期如bortezomib因血液毒性降低劑量，而降低下個劑量25%。 | 不給藥；若在一週期中未給藥二次或以上，則在接下來的週期降低劑量25%。 |
| 第3或4級非血液藥品相關的毒性 | 不要給藥直到回復至第2級以下，而所有隨後之劑量皆減少25%。 | 不要給藥直到回復至第2級以下，而所有隨後之劑量皆減少25%。 |
| 神經性疼痛或周圍神經病變 | 不調整劑量。 | 參見bortezomib仿單說明。 |

*欲知bortezomib給藥及劑量調整更多資訊，請參見bortezomib仿單

3.2 調製方式

(依文獻記載)

不可與其他藥品混合使用。

若產品出現沉澱或微粒物質時，則不可使用。

使用Pegylated liposomal doxorubicin時必需特別小心，操作時必需戴手套。若皮膚或黏膜接觸到Pegylated liposomal doxorubicin應立即用肥皂和水充份沖洗。Pegylated liposomal doxorubicin的處理、棄置與其他抗癌藥品使用原則相同。

Pegylated liposomal doxorubicin使用劑量依據建議劑量及病人的體表面積來決定。抽取適量之Pegylated liposomal doxorubicin置於無菌注射器內，因Pegylated liposomal doxorubicin中無任何防腐劑或抑菌劑，其過程需嚴格遵守無菌操作技術。

在投予前需以5%葡萄糖溶液(Dextrose 5% in Water)稀釋。給藥劑量在90 mg以下，用5%葡萄糖溶液250 ml 稀釋；給藥劑量在90 mg及以上，用5%葡萄糖溶液500 ml 稀釋。

使用其他稀釋液或含有抑菌劑如benzyl alcohol之溶液，會使Pegylated liposomal doxorubicin沉澱，所以不可使用。

建議Pegylated liposomal doxorubicin輸注管也可以與另一條5%葡萄糖溶液的靜脈點滴注射管連接，可經由週邊靜脈輸注，不可使用管線過濾器。

3.3 特殊族群用法用量

3.3.1 肝功能損傷的病人

在少數總膽紅素上升的病人所作的研究發現其藥物動力學特性與總膽紅素正常的病人並無不同。然而，在獲得進一步用藥經驗之前，Pegylated liposomal doxorubicin用於肝損傷的病人應依照乳癌及卵巢癌病人的臨床試驗中的用藥經驗給予降低劑量：投以起始劑量之時，如果膽紅素值介於1.2-3.0 mg/dl，第一次給藥劑量應降低25%；如果膽紅素值大於3.0 mg/dl，第一次給藥劑量應降低50%。如果病人對第一次給藥的耐受度良好，血清膽紅素及肝臟酵素值均未上升，則可將第二次劑量增加一級，即第一次投藥降劑量25%者，第二次應調回全劑量；第一次投藥降劑量50%者，第二次投藥為全劑量之75%。此後，如果可以耐受，即應投以全劑量。在肝轉移的病人同時有膽紅素及肝臟酵素升高達正常值上限四倍以內者，可投以Pegylated liposomal doxorubicin。在Pegylated liposomal doxorubicin給藥之前，應先以傳統方法評估病人的肝功能指數，如ALT/AST、alkaline phosphatase及膽紅素等。

3.3.2 腎功能受損病人

doxorubicin是由肝臟代謝，經由膽汁排除，故不必調整劑量。依據用藥群體所作的藥物動力學分析已確認在肌酸酐廓清率介於30-156 ml/min之間的病人，其Pegylated liposomal doxorubicin的藥物動力學特性並未改變。對於肌酸酐廓清率小於30 ml/min之病人，尚無藥物動力學資料。

3.3.3 脾臟切除之AIDS-KS病人

未曾有Pegylated liposomal doxorubicin使用於脾臟切除病人的經驗，因此不建議使用。

3.3.4 孩童病人

有限的第一期臨床安全性試驗資料指出兒童病人每四週使用劑量高達60mg/m²之Pegylated liposomal doxorubicin具有良好耐受性，然而十八歲以下病人使用本藥之有效性仍未建立。

3.3.5 老年病人

依據群體分析顯示在所測試的年齡層(21-75歲間)的病人，其Pegylated liposomal doxorubicin的藥物動力學特性並無顯著改變。

4 禁忌

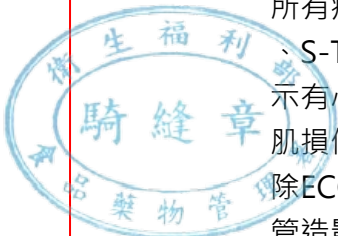
(依文獻記載)

若對doxorubicin HCl或本製劑的賦形劑過敏者禁用Pegylated liposomal doxorubicin。哺乳期不應該使用Pegylated liposomal doxorubicin。AIDS-KS若可以局部治療或全身性 α -interferon治療而達到療效者，不應接受Pegylated liposomal doxorubicin治療。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 心臟毒性



所有病人在 Pegylated liposomal doxorubicin 治療期間應定期監測 ECG。當出現 T 波變平、S-T 抑制、良性心律不整時不一定要停止治療。但若出現 QRS complex 下降時，通常表示有心臟毒性發生。此時可以考慮心肌內膜切片檢查，以確定是否由 anthracycline 造成心肌損傷 [參見副作用/不良反應(8)]。

除 ECG 外還有很多特別方法可以來監測心臟的功能，如以心臟超音波或更好的多閘門式血管造影(MUGA)方法，測量左心室排水分量。這些監測方法需在 Pegylated liposomal doxorubicin 治療前及治療期間定期來作，在一個第 III 期臨床試驗，Pegylated liposomal doxorubicin (50mg/m²/每4週)比上傳統的 doxorubicin (60mg/m²/每3週)，在由 anthracycline 類化療累積劑量所引起的心臟毒性方面，Pegylated liposomal doxorubicin 顯著地低於傳統的 doxorubicin (HR=3.16, p<0.001)。Pegylated liposomal doxorubicin 累積劑量在 450 mg/m² 到 600 mg/m² 之間，並不會增加心臟毒性的危險性。對於之前未曾使用過 anthracycline 類化療的病人，當 Pegylated liposomal doxorubicin 一生中累積劑量達到 600 mg/m²，且仍需再給藥時，必須強制作左心室功能評估。對於之前曾使用輔助性 anthracycline 類化療(如 epirubicin 或傳統的 doxorubicin) 的病人，當超過一生中相當 doxorubicin 之 anthracycline 類化療累積劑量達到 450 mg/m²，而仍需再給予 Pegylated liposomal doxorubicin 時，必須作左心室功能 (LVEF) 評估，並且以後 Pegylated liposomal doxorubicin 累積劑量每增加 100 mg/m²，在下次給藥前必須再作 LVEF 的評估。

病人在接受 anthracycline 類藥物治療期應作心臟功能的評估與檢測，監測的先後次序為：ECG、左心室排水分量，心肌內膜切片。若檢查結果指出 Pegylated liposomal doxorubicin 治療可能使心臟受損，為了避免心肌損傷危險性，則需要仔細評估是否繼續治療。

對患有心臟血管疾病而需要治療者，在治療利多於弊時才可使用。

心臟功能不全的病人應小心使用。

當懷疑心肌病變時，例如：出現左心室射出分量顯著低於治療前的基礎值時，或/且左心室射出分量低於預期相關值(例如 <45%)時，可以考慮做心肌切片檢查，而且小心評估繼續治療的益處以及發展出不可逆心肌損害的危險性。

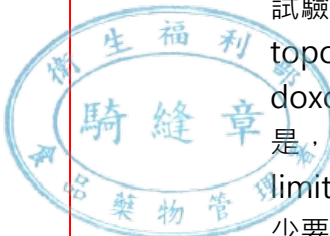
由心臟病變引起的鬱血性心衰竭，可能發生的非常突然，之前可能沒有出現心電圖的改變，且可能發生於停止治療數週之後。

病人若曾接受其它 anthracycline 類藥物治療時要特別注意。Doxorubicin HCl 總量需和先前(或同時)使用具有心臟毒性的藥物如其他 anthracyclines/anthraquinones，或 5-fluorouracil 合併計算。在 anthracycline 累積劑量未超過 450 mg/m² 的病人，但先前曾接受縱隔放射線照射，或正在接受 cyclophosphamide 治療的病人，仍有可能出現心臟毒性。

關於心臟安全性特性對於乳癌及和卵巢癌之建議劑量(50 mg/m²/每4週)和愛滋病相關的卡波西氏肉瘤病人 20 mg/m²/每2週劑量的安全特性是相似的 [參見副作用/不良反應(8)]。

5.1.2 骨髓抑制

許多接受 Pegylated liposomal doxorubicin 治療的病人，因 HIV 引起，或同時或過去曾接受的藥物治療，甚或腫瘤已侵犯骨髓的作用，在開始使用 Pegylated liposomal doxorubicin 之前即已出現骨髓抑制。在卵巢癌病人的臨床試驗中，Pegylated liposomal doxorubicin 劑量 50 mg/m² 所出現的骨髓抑制大多為輕到中度，可回復，而且與嗜中性白血球減少導致的感染或敗血症沒有關聯。除此之外，以 topotecan 作對照組的卵巢癌臨床



試驗結果也顯示，與治療相關的敗血症，Pegylated liposomal doxorubicin組比topotecan組發生率為低。相同低的骨髓抑制發生率也出現在以Pegylated liposomal doxorubicin作為第一線治療的轉移性乳癌臨床試驗中。與乳癌及卵巢癌的臨床經驗相反的是，在愛滋病相關的卡波西氏肉瘤病人，骨髓抑制似乎是它的劑量限制不良反應 (dose-limiting adverse event)。由於可能出現骨髓抑制，在治療期間應定期進行血球數檢測，至少要在每次Pegylated liposomal doxorubicin給藥之前進行。

長期嚴重的骨髓抑制，雖然在乳癌及卵巢癌病人並未見到，可能導致重覆感染或出血情形。

由於不同的藥物動力學特性及劑量表，Pegylated liposomal doxorubicin不可以和其他劑型配方的doxorubicin HCl製劑互相置換。

與Pegylated liposomal doxorubicin併用的合併化療，在實體腫瘤的病人群中曾被廣泛的研究過，Pegylated liposomal doxorubicin曾經被安全地與經常使用於晚期乳癌及卵巢癌之標準劑量的化療併用，然而這種合併治療的效益，尚未被建立。

5.1.3 糖尿病人

因每瓶Pegylated liposomal doxorubicin含有蔗糖且用5%葡萄糖溶液稀釋作為靜脈注射，故要小心。

5.1.4 輸注相關的反應

嚴重、有時威脅生命的輸注反應，具有像過敏或擬過敏般的反應，其症狀包括氣喘、潮紅、蕁麻疹、胸痛、發燒、高血壓、心跳快速、搔癢、流汗、呼吸短促、面部水腫、寒顫、背部疼痛、胸及喉嚨緊繃和/或低血壓，可能發生於開始輸注Pegylated liposomal doxorubicin的幾分鐘之內，全身痙攣也曾被觀察到與輸注反應有關，但極為少見。通常暫時停止輸注即可緩解症狀，不需要施予任何治療。然而治療這些症狀的藥品(如組織胺、類固醇、腎上腺素及抗痙攣劑)以及急救設備應準備妥當，以便必要時可立即使用。大部份病人在全部症狀均緩解後，皆可以恢復Pegylated liposomal doxorubicin治療，且沒有任何復發症狀。在第一週期Pegylated liposomal doxorubicin治療之後，輸注反應很少再發。為了減少輸注反應的危險，第一次的起始劑量應該以不超過1 mg/min的速度輸注 [參見副作用/不良反應(8)]。

多發性骨髓瘤病人因不良反應需要調整劑量或停藥之症狀，請參見副作用/不良反應(8)。

5.2 藥物濫用及依賴性

目前尚無資訊。

5.3 操作機械能力

雖然Pegylated liposomal doxorubicin不應該會影響病人開車，但到目前為止的臨床試驗顯示，仍有少數人(<5%)會出現暈眩、昏昏欲睡的情形，所以出現這種情形的病人應避免開車和操作機械。

5.4 實驗室檢測

目前尚無資訊。

5.5 其他注意事項

目前尚無資訊。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

(依文獻記載)

Pegylated liposomal doxorubicin對老鼠有胚胎毒性，對兔子也具有胚胎毒性和引起流產，其導致畸形的可能性未被排除，目前沒有懷孕婦女使用Pegylated liposomal doxorubicin的經驗，因此懷孕婦女不建議使用。生育期婦女或其配偶在使用Pegylated liposomal doxorubicin或停止治療後6個月之內應避免懷孕。

6.2 哺乳

(依文獻記載)

雖不知Pegylated liposomal doxorubicin是否會分泌於母乳中，但因可能會造成嬰兒嚴重副作用，應停止哺乳。醫學專家建議，HIV感染的婦女在任何情況下不應哺育幼兒，以避免HIV感染。

6.3 有生育能力的女性與男性

生育期婦女或其配偶在使用Pegylated liposomal doxorubicin或停止治療後6個月之內應避免懷孕。

6.4 小兒

目前尚無資訊。

6.5 老年人

目前尚無資訊。

6.6 肝功能不全

目前尚無資訊。

6.7 腎功能不全

目前尚無資訊。

6.8 其他族群

目前尚無資訊。

7 交互作用

(依文獻記載)

雖然目前已有併用傳統化療劑治療婦女惡性腫瘤的第二期臨床試驗，但目前並無正式的 Pegylated liposomal doxorubicin的藥物交互作用研究。併用已知與傳統的doxorubicin HCl 有交互作用的藥物，在使用時就要特別注意。Pegylated liposomal doxorubicin如同其他 doxorubicin製劑，可能增強其它抗癌藥的毒性。Pegylated liposomal doxorubicin曾被使用於230位實體腫瘤病人(包括卵巢癌或乳癌)的合併療法，在這些試驗中與 Cyclophosphamide、taxanes或vinorelbine併用。在 AIDS-KS病人，曾有報告指出傳統的doxorubicin HCl會增強cyclophosphamide 引起的出血性膀胱炎及6-mercaptopurine的肝毒性。若要與其它抗癌製劑同時使用，尤其是骨髓抑制的抗癌製劑時更要特別小心。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

參閱臨床試驗經驗(8.2)。

8.2 臨床試驗經驗

(依文獻記載)

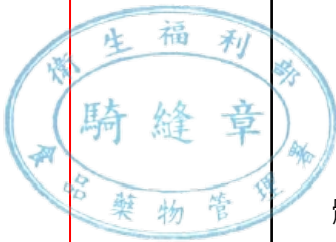
8.2.1 乳癌病人

在一個第III期臨床試驗(I97-328)中，254位未曾接受過化療治療轉移疾病的晚期乳癌病人，以Pegylated liposomal doxorubicin 50mg/m²的劑量每4週給藥一次，最常被報告與治療相關的不良反應包括手足症候群(palmer-planter erythrodysesthesia; PPE)(48.0%)以及噁心(37.0%) (參見表五)。這些反應大部份是輕度且可逆的；達到重度(第三級)的比率分別為17%與3%，且在PPE及噁心中都沒有達到威脅生命(第四級)的程度，也很少出現治療的永久中斷(分別為7%與0%)。嚴重的落髮(或全髮脫落)只出現在7%接受Pegylated liposomal doxorubicin治療的病人，而接受傳統doxorubicin的病人則會有54%。血液不良反應很少被報告，嚴重度多為輕度至中度，並且是可以處理的。貧血、嗜中性白血球減少症、白血球減少以及血小板減少症很少見，比率分別為5.0%、4.0%、2.0%以及1.0%，威脅生命(第四級)的血液性反應，其發生率為< 1.0%，其中需補充血球生長因子(growth factor)或需要輸血的病例很少(分別為5.1%與5.5%) [參見用法及用量(3)]。臨床有意義的實驗數據異常(第三級和第四級)在乳癌病人中包括 Total bilirubin (2.4%)及AST (1.6%) 升高，ALT升高則較少見(<1%)。臨床有意義的血液數值變化也很少發生：白血球減少(4.3%)，貧血(3.9%)，嗜中性白血球減少症(1.6%)以及血小板減少症(1.2%)。敗血症出現的比率為1%，目前沒有臨床有意義的血清肌酸酐(serum creatinine)增加被報告過。

在另一個第III期臨床試驗(C/I96-352)，150位晚期乳癌病人在第一線或第二線含Taxane化學治療失敗之後，接受Pegylated liposomal doxorubicin 50 mg/m²的劑量每4週給藥一次，其安全性資料相當於先前使用相同劑量的臨床試驗(參見表五)，病人出現臨床實驗數據異常的比率很低，且在數字上除了白血球減少為20%之外，其他數據都和先前254位乳癌病人以Pegylated liposomal doxorubicin作為第一線治療時相似。

表五：與治療相關的不良反應來自乳癌臨床試驗 (編號I97-328及I96-352)
(在Pegylated liposomal doxorubicin 治療病人中，發生機率≥5%) 依嚴重度、人體系統
專有名詞分類

| 發生不良反應的人體系統 | I97-328 所有不良反應 % | I97-328 第三及第四級不良反應 % | C / I96-352 所有不良反應 % | C/ I96-352 第三及第四級不良反應 % |
|---------------|------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| 自主神經系統 | | | | |
| 熱潮紅 | 3% | <1% | 5% | <1% |
| 全身性 | | | | |
| 無力 | 10% | 1% | 9% | 1% |
| 紅斑 | 7% | <1% | 6% | 2% |



| | | | | |
|----------------|-----|-----|-----|-----|
| 疲勞 | 12% | <1% | 20% | 4% |
| 發燒 | 8% | 0% | 4% | <1% |
| 虛弱 | 6% | <1% | 0% | 0% |
| 體重減輕 | 3% | <1% | 5% | 0% |
| 胃腸道系統 | | | | |
| 腹部疼痛 | 8% | 1% | 4% | <1% |
| 食慾缺乏 | 11% | 1% | 11% | 0% |
| 便秘 | 8% | <1% | 5% | 0% |
| 腹瀉 | 7% | 1% | 10% | <1% |
| 消化不良 | 3% | 0% | 5% | 0% |
| 口腔潰爛 | 5% | <1% | <1% | 0% |
| 鼻黏膜炎 | 23% | 4% | 14% | 3% |
| 噁心 | 37% | 3% | 31% | 3% |
| 口腔炎 | 22% | 5% | 21% | 5% |
| 嘔吐 | 19% | <1% | 19% | 4% |
| 紅血球疾病 | | | | |
| 貧血 | 5% | 1% | 2% | 0% |
| 呼吸系統 | | | | |
| 呼吸困難 | 2% | 1% | 6% | 3% |
| 皮膚及其附屬物 | | | | |
| 禿頭症 | 20% | 0% | 3% | 0% |
| 皮膚乾燥 | 2% | 0% | 5% | 0% |
| PPE* | 48% | 17% | 37% | 19% |
| 色素沉澱不正常 | 8% | <1% | <1% | 0% |
| 搔癢症 | 3% | <1% | 5% | 0% |
| 紅疹 | 10% | 2% | 15% | 2% |
| 皮膚脫色 | 2% | 0% | 5% | <1% |

*PPE為palmar-plantar erythrodysesthesia 即手足症候群。在C/I96-352臨床試驗中有一個第四級(有生命威脅性)的手足症病例報告。然而在I97-328臨床試驗中並無這樣的病例

在這404位接受Pegylated liposomal doxorubicin治療的乳癌病人，不良反應發生率在1%~5%之間，且在先前的臨床試驗未曾被報告($\geq 1\%$)的不良反應包括：乳房疼痛、腳痙攣、水腫、腳水腫、末梢神經病變、口痛、心室心律不整、瀰泡/毛囊炎、骨疼痛、肌肉骨骼疼痛、血小板缺乏、感冒瘡/唇疱疹(非疱疹性)、黴菌感染、鼻出血、上呼吸道感染、大水泡冒出、皮膚炎、紅斑性紅疹、指甲異常、鱗屑皮膚、流淚、以及視覺模糊。

8.2.2 卵巢癌病人

在臨床試驗中，512位卵巢癌病人(來自876位實體腫瘤病人中的一個子群)，接受Pegylated liposomal doxorubicin 50 mg/m²的劑量治療，最常被報告與治療相關的不良反應包括手足症候群(palmer-planter erythrodysesthesia; PPE) (46.1%) 以及口腔炎(stomatitis)(38.9%)(參見表六)。這些反應多為輕度；其中達到重度(第三級)的比率分別為19.5%與8.0%，達到威脅生命(第四級)程度的比率分別為0.6%與0.8%。這些作用並不常導致治療永久中斷(分別為小於5%與小於1%)。

| 發生不良反應的人體系統 | 第三級 % | 第四級 % | 全部 % |
|---------------|-------|-------|-------|
| 全身性 | | | |
| 無力 | 6.6% | - | 34.0% |
| 黏膜異常 | 3.1% | - | 14.5% |
| 發燒 | 0.4% | - | 9.4% |
| 腹部疼痛 | 1.8% | - | 8.2% |
| 疼痛 | 1.0% | - | 7.4% |
| 消化系統 | | | |
| 口腔炎 | 8.0% | 0.8% | 38.9% |
| 噁心 | 4.1% | 0.2% | 38.1% |
| 嘔吐 | 4.3% | 0.6% | 24.4% |
| 便秘 | 0.4% | - | 12.9% |
| 食慾缺乏 | 0.6% | - | 12.1% |
| 腹瀉 | 1.6% | - | 11.7% |
| 消化不良 | 0.4% | - | 5.5% |
| 血液淋巴系統 | | | |
| 白血球減少 | 7.0% | 1.6% | 33.2% |



| | | | |
|----------------|-------|------|-------|
| 貧血 | 5.5% | 0.4% | 32.2% |
| 嗜中性白血球減少 | 9.0% | 2.9% | 31.6% |
| 血小板減少 | 1.2% | 0.2% | 10.7% |
| 神經系統 | | | |
| 感覺異常 | 0.2% | - | 7.6% |
| 嗜睡 | 0.4% | - | 5.1% |
| 呼吸系統 | | | |
| 咽喉炎 | 0.6% | - | 6.4% |
| 皮膚及其附屬物 | | | |
| 手足症* | 19.5% | 0.6% | 46.1% |
| 紅疹 | 3.3% | 0.2% | 25.0% |
| 禿頭症 | 1.2% | - | 17.4% |
| 皮膚脫色 | - | - | 6.1% |
| 皮膚乾燥 | - | - | 5.9% |

手足症*=PPE

其骨髓抑制多為輕度到中度，且皆能給予醫療處理。最常被報告的血液學不良反應為白血球減少，其次為貧血，嗜中性白血球減少症，以及血小板減少症。威脅生命(第四級)的血液學作用比率分別為白血球缺乏1.6%，貧血：0.4%，嗜中性白血球減少：2.9%以及血小板減少：0.2%，需補充血球生長因子(growth factor)的比例少於5%，以及需要輸血補充的病人約15% [參見用法及用量(3)]。

其他較少被報告的(1-5%)不良反應為：周邊水腫、口腔串珠菌病、血管擴張、口腔潰爛、搔癢、過敏反應、脫水、呼吸困難、水疱性紅疹、發冷、感染、體重減輕、食道炎、皮膚異常、剝落性皮膚炎、心血管異常、胸痛、暈眩、斑丘疹、胃炎、肌肉疼痛、背痛、沮喪、失眠、吞嚥困難、咳嗽加劇、流汗、噁心及嘔吐、身體不適、味覺失常、尿道感染、結膜炎、面皰、齒齦炎、帶狀疱疹、低血色素貧血、焦慮、陰道炎、頭痛、胃腸脹氣、口乾、惡病質、神經病變、高血壓、皮膚潰爛及排尿困難。

在410位卵巢癌病人的資料分析結果顯示，在臨床試驗中具臨床顯著意義的檢驗值異常包括總膽紅素增加(通常為發生肝轉移的病人)(5%)，及血清肌酸酐值增加(5%)。以第三級和第四級標準衡量的臨床顯著改變如嗜中性白血球減少(11.4%)、貧血(5.7%)和血小板減少(1.2%)均不頻繁。其中少有AST 值增加的例子(<1%)。與白血球缺乏相關的敗血症也很少見(<1%)。

8.2.3 實體腫瘤(Solid tumor)病人

在一個較大病人群含有929位實體腫瘤(包含乳癌及卵巢癌)病人的資料顯示，大部份病人接受50 mg/m²的劑量每4週給藥一次，其藥品的安全性特性以及不良反應發生率與前述重要的乳癌及卵巢癌臨床試驗的結果相近。

8.2.4 多發性骨髓瘤病人

一項第III期的臨床試驗，有646位曾接受過至少一種治療方式的多發性骨髓瘤病人，其中有318位以bortezomib 1.3 mg/m²的劑量每3週之第1、4、8和11天給藥，於第四天同時給與Pegylated liposomal doxorubicin 30mg/m² 1小時靜脈輸注合併治療；或以bortezomib單一治療。參見表七為≥5%之病人使用Pegylated liposomal doxorubicin與bortezomib合併治療引起的不良反應報告。

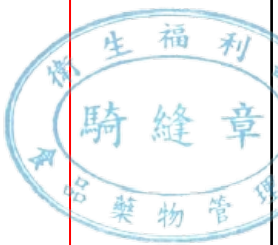
嗜中性白血球減少症、血小板減少症和貧血在Pegylated liposomal doxorubicin與bortezomib合併治療和bortezomib單一治療中皆為最常被報告之血液不良事件。第3和4級嗜中性白血球減少症的發生率在合併治療病人群高於單一治療群(28%比14%)。第3和4級血小板減少症的發生率在合併治療病人群高於單一治療群(22%比14%)。而貧血的發生率在二治療群中是相似的(7%比5%)。

口腔炎較常被報告發生在合併治療病人群(16%)，高於單一治療群(3%)；且多數個案為第2級或更不嚴重。合併治療病人群有2%被報告第3級口腔炎。無第4級口腔炎之報告。

噁心及嘔吐較常被報告發生在合併治療病人群(40%和28%)，高於單一治療群(32%和5%)；且多數個案嚴重度為第1和2級。

有38%病人因為不良反應停止使用一或二者藥物的治療，導致bortezomib和Pegylated liposomal doxorubicin停藥常見之不良事件包括手足症、神經痛、周圍神經病變、周圍感覺神經病變、血小板減少症、減少心臟輸出率(ejection fraction)和疲勞。

| 表七、多發性骨髓瘤治療相關不良反應報告 MMY-3001臨床試驗 (Pegylated liposomal doxorubicin 30 mg/m ² I.V. on day 4 併用 bortezomib) (在Pegylated liposomal doxorubicin治療病人中，發生機率≥1%)依嚴重度、 MedDRA系統器官分類及優先的專有名詞 | | |
|---|---------------------------------|---------------------------------|
| 發生不良反應的人體系統 | 多發性骨髓瘤 所有嚴重度 n=318 (%) | 多發性骨髓瘤 第3/4級 n=318 (%) |
| 感染和寄生蟲 | | |
| 單純皰疹 | 8 | 0 |
| 帶狀皰疹 | 6 | 1 |
| 鼻咽炎 | 3 | 0 |
| 口腔念珠菌症 | 1 | 0 |
| 肺炎 | 3 | 2 |
| 上呼吸道感染 | 4 | <1 |
| 血液和淋巴系統疾病 | | |
| 貧血 | 18 | 7 |



| | | |
|----------------|----|----|
| 發燒之嗜中性白血球減少症 | 3 | 3 |
| 白血球減少症 | 8 | 5 |
| 淋巴球減少症 | 2 | <1 |
| 嗜中性白血球減少症 | 33 | 28 |
| 血小板減少症 | 29 | 22 |
| 代謝和營養疾病 | | |
| 食慾缺乏 | 16 | 1 |
| 降低食慾 | 8 | <1 |
| 脫水 | 3 | <1 |
| 高血鉀 | 2 | <1 |
| 低血鈣 | 1 | <1 |
| 低血鉀 | 3 | 2 |
| 低血鎂 | 2 | 0 |
| 低血鈉 | 1 | <1 |
| 精神疾病 | | |
| 焦慮 | 2 | <1 |
| 失眠 | 5 | 0 |
| 神經系統疾病 | | |
| 暈眩 | 6 | 1 |
| 感覺喪失 | 1 | 0 |
| 味覺不良 | 5 | 0 |
| 頭痛 | 10 | <1 |
| 感覺降低 | 2 | 0 |
| 昏睡 | 3 | <1 |
| 神經痛 | 14 | 3 |
| 神經病變 | 8 | 1 |
| 感覺異常 | 9 | <1 |
| 周圍神經病變 | 9 | 2 |
| 周圍感覺神經病變 | 10 | <1 |



| | | |
|--------------------|----|----|
| 多重神經病變 | 6 | 0 |
| 暈厥 | 1 | <1 |
| 眼睛疾病 | | |
| 結膜炎 | 3 | 0 |
| 血管疾病 | | |
| 潮紅 | 2 | 0 |
| 高血壓 | 1 | <1 |
| 低血壓 | 4 | 1 |
| 姿勢性低血壓 | 3 | <1 |
| 靜脈炎 | 1 | 0 |
| 呼吸、胸腔和橫膈膜疾病 | | |
| 咳嗽 | 3 | 0 |
| 呼吸困難 | 5 | <1 |
| 鼻出血 | 2 | <1 |
| 費力的呼吸困難 | 2 | <1 |
| 腸胃疾病 | | |
| 腹部疼痛 | 7 | <1 |
| 潰瘍性口腔炎 | 1 | 0 |
| 便秘 | 22 | <1 |
| 腹瀉 | 35 | 7 |
| 口乾 | 2 | 0 |
| 消化不良 | 5 | <1 |
| 吞嚥困難 | 2 | <1 |
| 口腔潰爛 | 1 | 0 |
| 噁心 | 40 | 2 |
| 口腔炎 | 16 | 2 |
| 上腹部疼痛 | 4 | <1 |
| 嘔吐 | 28 | 4 |
| 皮膚和皮下組織疾病 | | |



| | | |
|--------------------|----|----|
| 過敏性皮膚炎 | 1 | 0 |
| 禿頭症 | 2 | 0 |
| 藥物發疹 | 2 | 0 |
| 皮膚乾燥 | 5 | 0 |
| 紅斑 | 3 | 0 |
| 普通疹子 | 3 | 0 |
| 瘀斑 | 2 | 0 |
| 手足症* | 16 | 5 |
| 搔癢 | 3 | <1 |
| 疹子 | 11 | <1 |
| 皮膚色素沉著 | 3 | 0 |
| 骨骼肌肉和結締組織疾病 | | |
| 關節痛 | 4 | <1 |
| 肌肉痙攣 | 2 | 0 |
| 肌肉無力 | 2 | 0 |
| 骨骼肌肉胸痛 | 1 | 0 |
| 骨骼肌肉疼痛 | 1 | 0 |
| 肌痛 | 3 | 0 |
| 四肢疼痛 | 5 | 0 |
| 生殖系統和乳房疾病 | | |
| 陰囊紅斑 | 1 | <1 |
| 一般疾病和注射部位狀態 | | |
| 無力 | 16 | 5 |
| 寒顫 | 4 | 0 |
| 疲勞 | 27 | 5 |
| 體溫過高 | 2 | <1 |
| 流感症狀 | 3 | <1 |
| 抑鬱 | 3 | 0 |
| 末梢水腫 | 4 | 0 |



| | | |
|------------------------------|----|----|
| 發燒 | 18 | <1 |
| 研究調查 | | |
| Alanine aminotransferase增加 | 1 | 0 |
| Aspartate aminotransferase增加 | 3 | 0 |
| Blood creatinine增加 | 2 | 0 |
| Ejection fraction降低 | 3 | 0 |
| 體重降低 | 8 | 0 |

*Palmar-plantar erythrodysesthesia (手足症候群)

8.2.5 愛滋病相關的卡波西氏肉瘤病人

以Pegylated liposomal doxorubicin劑量20 mg/m²治療的AIDS-KS病人之開放性對照試驗顯示，最常見的副作用為骨髓抑制，大約一半的病人都會發生。

在這些病人中，最常發生的不良反應為白血球減少，嗜中性白血球減少、貧血及血小板減少也可預見。這些症狀可能在治療的早期發生。有血液毒性出現時應降低劑量或停用或延緩治療。當絕對嗜中性球計數(absolute neutrophil count, ANC)少於1000/mm³且/或血小板少於50,000/mm³時，應暫停Pegylated liposomal doxorubicin治療。若ANC小於1000/mm³時，可用G-CSF(或GM-CSF)加入日後的治療週期，以增加血球數目。以Pegylated liposomal doxorubicin治療乳癌及卵巢癌病人所引發的血液學毒性，其程度較AIDS-KS病人輕微。(請參見上述關於卵巢癌治療的部份)

其他較常見的副作用(≥5%)有：嘔心、無力感、禿頭、發燒、腹瀉、注射引起的急性反應及口腔炎。

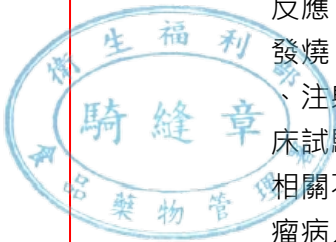
呼吸道方面的副作用也常見(≥5%)，可能與AIDS-KS病人的伺機感染有關。KS病人以Pegylated liposomal doxorubicin治療出現的伺機感染，常見於HIV引起免疫不全的病人。最常見的伺機感染有：念珠菌病(candidiasis)，巨細胞病毒(cytomegalovirus)，單純皰疹(herpes simplex)，肺囊腫肺炎(Pneumocystis carinii pneumonia)以及禽結核桿菌(myco bacterium avium complex)。

其他較少見的不良反應(<5%)為：手足症候群、口腔串珠菌病、噁心及嘔吐、體重減少、紅疹、口腔潰瘍、呼吸困難、腹部疼痛，**過敏反應包括：**急性過敏反應、血管擴張、頭暈、食慾缺乏、失眠、舌炎、便秘、感覺異常、視網膜炎、精神混亂。

在Pegylated liposomal doxorubicin 的臨床試驗中，具臨床顯著意義的實驗室檢驗數據異常中常見者(發生率≥5%)包括：alkaline phosphatase升高、AST升高、膽紅素升高，皆與疾病本身有關，而非Pegylated liposomal doxorubicin 導致。血紅素和血小板減少較少發生(<5%)。因白血球減少而引起敗血症的情形更少見(<1%)。這些不正常現象，可能與HIV感染有關，而非Pegylated liposomal doxorubicin所引起。

8.2.6 所有病人

929位實體腫瘤病人中的100位(10.8%)，被描述在使用Pegylated liposomal doxorubicin治療期間發生與輸注相關之下列反應，以Costart的專有名詞來定義為：過敏



反應、擬過敏反應、氣喘、面部水腫、低血壓、血管擴張、蕁麻疹、背痛、胸痛、寒顫、發燒、高血壓、心跳快速、消化不良、噁心、眩暈、呼吸困難、咽炎、紅疹、搔癢、流汗、注射部位反應及藥物交互作用，治療永久中斷的比率不常見約佔2%，這和重要的乳癌臨床試驗中，發生輸注反應的比率(12.4%)相當，治療永久中斷的比率也相似約為1.5%。輸注相關不良反應在以Pegylated liposomal doxorubicin併用bortezomib治療之多發性骨髓瘤病人為3%。在AIDS-KS病人，輸注引起的反應，特徵為潮紅、呼吸短促、臉部水腫、頭痛、寒顫、背部疼痛、胸及喉嚨緊繃和/或減低血壓，其預期發生率為5-10%；曾經觀察到全身痙攣與輸注反應有關，但極為少見，在所有的病人，與輸注有關的反應大多是出現在第一次治療時，這些情形大多是出現在第一次治療時。通常暫時停止注射或降低輸注速率即可達到症狀緩解，不需要施予任何治療，幾乎所有的病人在全部症狀均緩解後，皆可以恢復Pegylated liposomal doxorubicin治療，且沒有任何復發症狀。在第一週期Pegylated liposomal doxorubicin治療結束之後，輸注引起的反應很少再發。

有報告指出以Pegylated liposomal doxorubicin治療的病人，會發生骨髓抑制相關的貧血、血小板減少症、白血球減少和罕見的發燒性嗜中性白血球減少症。

持續給予傳統的doxorubicin HCl製劑輸注治療時曾有口腔炎的報告，而在給予Pegylated liposomal doxorubicin治療時，也常有口腔炎的報告。它不會干擾病人的療程，通常不需調整劑量；除非影響病人進食的能力，則需延長給藥間隔1-2個禮拜或降低劑量。

手足症候群的特徵為疼痛性、皮膚出現斑點狀皮疹，通常在治療兩或三週期後出現。不論是否經過corticosteroid治療，多數會在1-2週後消失。過去曾以 pyridoxine 劑量 50-150mg/day 用來預防及治療PPE。其他預防及治療PPE的方法可在Pegylated liposomal doxorubicin治療開始後4-7天開始將手、腳浸浴在冷水中(浸泡、洗澡或游泳)，以保持手腳涼爽，避免接觸熱源或熱水，並保持手、腳可自由活動(不要穿襪子、戴手套或穿過緊的鞋)。此項作用與劑量及療程有關，延長投藥間隔1-2星期或降低劑量可以改善。若情況嚴重或病人感到非常虛弱，則需停止治療。

以傳統的doxorubicin HCl治療時，當一生的累積劑量達到450 mg/m²，或對有心臟危險因子的病人在更低的劑量時，通常會增加鬱血性心衰竭的發生率。然而10位接受Pegylated liposomal doxorubicin治療其累積劑量大於460 mg/m²之AIDS-KS病人中，有9位的心肌膜切片未出現anthracycline引起的心肌病變，由於Pegylated liposomal doxorubicin治療AIDS-KS病人的建議劑量為每2-3週投予20 mg/m²，因而要累積到讓AIDS-KS病人擔憂心臟毒性的地步(>400 mg/m²)，需要在40-60週內治療超過20個療程。此外，8位實體腫瘤病人在Pegylated liposomal doxorubicin累積劑量達到509 mg/m²-1680 mg/m²時，進行了心肌內膜切片研究，其Billingham心臟毒性級數的範圍為0-1.5級，這些數值顯示沒有或輕微的心臟毒性。

在一個重要、與傳統doxorubicin比較的第III期臨床試驗中，10/254位隨機分派到Pegylated liposomal doxorubicin (劑量50 mg/m²，每4週一次)以及48/255位隨機分派到傳統doxorubicin治療的病人，在治療或追蹤期間出現符合試驗計劃書所定義的心臟毒性。心臟毒性的定義為：如果休息時的左心室射出分量(left ventricular ejection fraction, LVEF)保持在正常範圍內，其點數相較於基礎值下降超過20點以上，或如果左心室射出分量LVEF) 變為不正常(小於最低正常值下限)時，其點數相較於基礎值下降超過10點以上，使用Pegylated liposomal doxorubicin因anthracycline劑量蓄積而產生心臟問題的風險明顯地低於使用doxorubicin (HR [doxorubicin/Pegylated liposomal doxorubicin] = 3.16, p < 0.001)。病人並且被評估是否有鬱血性心衰竭徵兆或症狀，這10位接受 Pegylated liposomal doxorubicin治療並符合LVEF心臟毒性定義的病人，沒有一個發展出鬱血性心衰

竭；相反地，48位接受傳統doxorubicin治療且符合LVEF心臟毒性定義的病人，有10位同時也都發展出鬱血性心衰竭的症狀。

在實體腫瘤(含括乳癌及卵巢癌)病人，以每週期50 mg/m²的劑量治療，達到一生中累積的蒽環類化療(anthracycline)劑量至1532 mg/m²時，其發生臨床上有意義的心臟功能損壞的機率是很低的。在這929位接受每週期50 mg/m² Pegylated liposomal doxorubicin治療的病人中，有418位接受左心室射出分量(left ventricular ejection fraction, LVEF)的基礎值以及至少一次追蹤測量，以MUGA 掃描為評估方式。在這418位病人中，有88人的anthracycline累積量超過400 mg/m²；在傳統doxorubicin劑型的治療時，這個劑量已足夠引起心臟的毒性增加。而在這88位病人之中，只有13位 (15%) 發生至少一次的 LVEF值有臨床意義地改變(這改變定義為LVEF值少於45%，或相較於基礎值下降超過20點以上)。而且，只有一位病人(累積量達944 mg/m²)因鬱血性心衰竭症狀而退出臨床試驗。

Pegylated liposomal doxorubicin 血管外滲後，雖然局部壞死的報告極少，但其刺激性仍要注意。動物實驗顯示包覆在微脂粒中的doxorubicin HCl，可減少血管外滲後引起之傷害。但若外滲或徵兆出現(刺痛，紅斑)，應立刻停止注射，由另外一條靜脈給藥，並在外滲部位加以冰敷30分鐘以降低局部反應。Pegylated liposomal doxorubicin絕不可肌肉注射或皮下注射。

再度出現之前作放射線治療時的皮膚反應情況，很少出現於投與本藥品時。

隨著Pegylated liposomal doxorubicin之上市，嚴重之皮膚狀況包括多樣性紅斑、史蒂芬強森症候群和表皮細胞壞死則很少被報告。

癌症病人處於血栓栓塞疾病之高危險性。在Pegylated liposomal doxorubicin治療之病人中不常見到血栓性靜脈炎和靜脈血栓個案，肺栓塞也為罕見個案。

8.3 上市後經驗

目前尚無資訊。

9 過量

(依文獻記載)

Doxorubicin HCl急性過量時，會使黏膜炎、白血球減少、血小板減少的情形惡化。對急性過量引起嚴重的骨髓抑制，其治療方法包含：住院、投與抗生素、輸入血小板或粒性血球、及對黏膜炎做症狀治療。

10 藥理特性

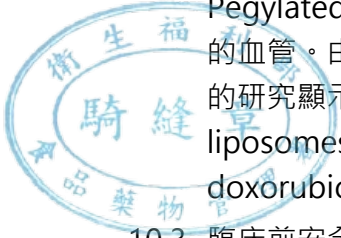
10.1 作用機轉

Doxorubicin抗腫瘤之詳細作用機轉仍未被確知，但相信其細胞毒性的作用與其抑制DNA、RNA及蛋白質合成有關。這可能是由於anthracycline會插入DNA雙股螺旋結構中鄰近的兩個鹽基對之間，使其不能分開而無法複製。

10.2 藥效藥理特性

(依文獻記載)

Lipo-Dox是doxorubicin HCl經由Pegylated處理的微脂粒配方，它具有延長藥物在血液循環時間的特性，使其在卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)中的濃度較正常皮膚高。Pegylated liposome表面接有hydrophilic polymer methoxypolyethylene glycol (MPEG)，這些線狀排列的MPEG基團突出於微脂粒表面並形成一層保護膜，它可降低微脂粒脂肪膜與血漿成分的相互作用，因此可延長Pegylated liposomal doxorubicin微脂粒在血液中循環的時間。此外



Pegylated liposome的粒子很小(平均直徑100 nm)·因此可穿透提供腫瘤養份那種較不緊密的血管。由C-26小鼠結腸癌及以類卡波西氏肉瘤的基因轉殖小鼠(transgenic mice)為動物模型的研究顯示·pegylated liposome由血管滲出後可穿透並積蓄於腫瘤中。而Pegylated liposomes含有具低滲透性的脂質基質和內在液體緩衝系統·使其在血液循環期間·其中的doxorubicin可穩定的包覆在微脂粒中。

10.3 臨床前安全性資料

(依文獻記載)

在多次重覆給藥之動物試驗中·Pegylated liposomal doxorubicin 的毒性反應類別與人體長期輸注傳統的doxorubicin HCl引起的毒性類別非常相似。但經由Pegylated處理包覆於微脂粒中的doxorubicin HCl與一般傳統的doxorubicin HCl毒性反應的強度不同·如下：

心臟毒性：

在兔子的實驗顯示·Pegylated liposomal doxorubicin的心臟毒性比傳統的doxorubicin HCl 製劑小。

皮膚毒性：

Pegylated liposomal doxorubicin以臨床相當的劑量重複投予大鼠和狗·有嚴重的皮膚發炎和潰瘍的現象。在狗的研究顯示·降低劑量或延長投藥間隔·可減低皮膚損傷的發生率與嚴重性。在長時間靜脈輸注的病人也可觀察到相似的皮膚損傷·被描述為手足症候群(palmar-plantar erythrodysesthesia) [參見副作用/不良反應(8)]。

擬過敏反應：

對狗之重複投予毒性試驗中·在投予Pegylated liposomes(安慰劑)後·一個急性反應包括：低血壓·黏膜蒼白·流涎·嘔吐·活動過度·而後出現活動降低與嗜睡情形被觀察到。在狗投以Pegylated liposomal doxorubicin或傳統doxorubicin時也會出現類似情形·但反應程度較輕微。在治療前先給予抗組織胺藥物·可減輕其低血壓的程度；不過此反應並無生命威脅·且小狗在停止給藥後不久即迅速恢復正常。

局部毒性：

皮下耐受性研究顯示·若血管外滲後Pegylated liposomal doxorubicin對局部的刺激或組織傷害較傳統的doxorubicin HCl小。

突變性與致癌性：

目前Pegylated liposomal doxorubicin無這方面的研究·但其藥理活性成分doxorubicin HCl 已知具有突變性與致癌性。而其安慰劑Pegylated liposomes 則無突變性與遺傳毒性。

生殖系統毒性：

對小鼠投予單劑量36 mg/kg之Pegylated liposomal doxorubicin會造成卵巢·睪丸輕至中度萎縮。以 $\geq 0.25\text{mg/kg/day}$ 劑量重複給予大鼠·會造成睪丸重量減低和精子過少。對狗重複投予 1mg/kg/day ·則有細精管瀰漫性退化和精子生成顯著減少的現象。

腎臟毒性：

一研究顯示使用Pegylated liposomal doxorubicin單一靜脈注射超過二倍臨床劑量於猴子會產生腎臟毒性·較低單一劑量的doxorubicin HCl注射於老鼠及兔子身上也會產生腎臟毒性·在一上市後安全性資料庫評估使用Pegylated liposomal doxorubicin的病人·並未發現有導致腎毒性的明顯傾向·因此於猴子身上的這些發現可能與病人風險評估無關聯。

11 藥物動力學特性

(依文獻記載)

Pegylated liposomal doxorubicin在人體血液中的藥物動力學與傳統的doxorubicin HCl製劑有很明

顯的不同。在低劑量(10 mg/m²-20 mg/m²)給藥時，Pegylated liposomal doxorubicin具有線性動力學模式，但在10 mg/m²-60 mg/m²範圍間整體的藥物動力學呈現非線性模式。傳統的doxorubicin HCl會廣泛的分佈於組織中(分佈體積有700-1100 L/m²)，且有快速的清除率(為24-73 L/h/m²)。相反的，Pegylated liposomal doxorubicin的藥物動力學特性顯示其主要分佈限於血液之中，且doxorubicin的清除率與微脂粒攜帶體有關。在微脂粒滲入組織之後，doxorubicin才可發揮效用。

在相同治療劑量下，Pegylated liposomal doxorubicin的血中濃度和曲線下面積均顯著地高於傳統的doxorubicin HCl製劑。但Pegylated liposomal doxorubicin的doxorubicin大部份以內包於微脂粒的形式存在(約佔所測得doxorubicin HCl的90~95%)。

群體藥物動力學資料：

Pegylated liposomal doxorubicin 的群體藥物動力學資料來自10個不同臨床試驗中的120位病人。Pegylated liposomal doxorubicin的給藥劑量在10 mg/m²-60 mg/m² 範圍之內可以非線性二室模式描述其藥物動力學，其吸收相為零級模式(zero order)，排除相則適用Michaelis-Menten公式。Pegylated liposomal doxorubicin的平均內部清除率(mean intrinsic clearance)為0.030 L/h/m² (0.008-0.152 L/h/m²，平均中央分佈體積(central volume of distribution)為1.93 L/m²(0.96-3.85 L/m²)，約相當於人體血漿的體積，半衰期為24-231小時，平均為73.9小時。

乳癌病人：

Pegylated liposomal doxorubicin得自18位乳癌病人的藥物動力學資料與得自較多人數(120位不同種類之癌症病人)的藥物動力學資料類似。平均內部清除率(mean intrinsic clearance)為0.016 L/h/m²(範圍0.009-0.027 L/h/m²)，平均中央分佈體積(central volume of distribution)為1.46 L/m²(範圍1.10-1.64 L/m²)，平均半衰期為71.5小時(範圍45.2-98.5小時)。

卵巢癌病人：

Pegylated liposomal doxorubicin得自11位卵巢癌病人的藥物動力學資料也與得自120位不同種類癌症病人的資料類似。平均內部清除率(mean intrinsic clearance)為0.021 L/h/m² (0.009-0.041 L/h/m²)，平均中央分佈體積(central volume of distribution)1.95 L/m²(1.67-2.40 L/m²)，半衰期為75.0小時(36.1-125小時)。

愛滋病相關的卡波西氏肉瘤(AIDS-KS)病人：

評估23位卡波西氏肉瘤病人(Kaposi's sarcoma)接受單一劑量 Pegylated liposomal doxorubicin 20 mg/m²輸注30分鐘的藥物動力學，得到Pegylated liposomal doxorubicin (主要為微脂粒包覆的doxorubicin HCl和少量未包覆的doxorubicin HCl) 20 mg/m²給藥劑量的動力學參數如表八：

表八、接受Pegylated liposomal doxorubicin治療之AIDS-KS病人的藥物動力學參數

| Parameter | Mean ± Standard Error 20 mg/m ² (n=23) |
|--|--|
| Maximum Plasma Concentration* (µg/ml.h) | 8.34±0.49 |
| Plasma Clearance (L/h/m ²) | 0.041±0.004 |
| Volume of Distribution (L/m ²) | 2.72±0.120 |
| AUC(µg/ml.h) | 590.00±58.7 |
| λ ₁ half-life (hours) | 5.2±1.4 |
| λ ₂ half-life (hours) | 55.0±4.8 |

*在30分鐘輸注終點時測得

12 臨床試驗資料

(依文獻記載)

乳癌：

在一個有509位轉移性乳癌病人完成第III期隨機分派臨床試驗中，達到了試驗計劃書設定要顯現

Pegylated liposomal doxorubicin 不差於Doxorubicin 的目的：其對無惡化存活期(progression-free survival, PFS)的危險比值(HR)是1.00(95%CI for HR=0.82- 1.22)。而當以預後因子來調整時，其結果也和整體治療病人(ITT)的無惡化存活期一致。

301位曾接受過含Taxane治療處方而失敗的晚期乳癌病人，隨機分派到一個第III期的比較性試驗，比較Pegylated liposomal doxorubicin及另一個經核准的救援性處方(Vinorelbine或Mitomycin+ Vinblastine)二者的療效，結果：無惡化存活期(PFS)在二組相似。

卵巢癌：

在一個第III期臨床試驗，比較Pegylated liposomal doxorubicin和topotecan對於曾接受第一線含platinum化學治療而卻失敗的上皮細胞卵巢癌病人的療效，有474位病人完成試驗。以Pegylated liposomal doxorubicin治療之病人總存活率(overall survival, OS)較topotecan治療病人為佳，其危險比(hazard ratio, HR)為1.216 (95% CI ; 1.000, 1.478) · P=0.050。使用Pegylated liposomal doxorubicin第一、二、三年之存活率分別為56.3% · 34.7%及20.2%。相較於使用topotecan為54.0% · 23.6%及13.2%。

對platinum治療有反應的疾病病人群而言，二者間的差異性更大，危險比為1.432 · (95% CI ; 1.066, 1.923) · P=0.017。使用Pegylated liposomal doxorubicin第一、二、三年之存活率分別為74.1% · 51.2%及28.4%。相較於使用topotecan為66.2% · 31.0%及17.5%。

對platinum無法治療的疾病病人群治療結果為相似的，危險比為1.069 (95% CI ; 0.823, 1.387) · P=0.618。使用Pegylated liposomal doxorubicin第一、二、三年之存活率分別為41.5% · 21.1%及13.8%。相較於使用topotecan為43.2% · 17.2%及9.5%。

多發性骨髓瘤：

在一項646位病人參與的第III期隨機、平行、開放、多中心的臨床試驗，比較Pegylated liposomal doxorubicin和bortezomib合併治療與bortezomib單一治療於曾接受過至少一種治療方式的多發性骨髓瘤病人之安全性和有效性，其中以407件疾病惡化時間(TTP)的評估中得知，以Pegylated liposomal doxorubicin和bortezomib合併治療較bortezomib單一治療之病人有顯著的改善，即35%風險降低率(95% CI ; 21-47%) · P<0.0001。而bortezomib單一治療的病人其疾病惡化時間中位數為6.9個月，相較於Pegylated liposomal doxorubicin和bortezomib合併治療病人為8.9個月。依據計畫書設定的期中分析(根據249件TTP案例)，此試驗得以因療效顯著提前結束。期中分析顯示疾病惡化時間風險降低率為45%(95% CI ; 29-57%) · P<0.0001。Bortezomib單一治療的病人其TTP中位數為6.5個月，相較於Pegylated liposomal doxorubicin和bortezomib合併治療病人為9.3個月。此結果雖非最後分析報告，但依計畫書設計已可當做最後分析報告。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

每小瓶Lipo-Dox內含2 mg/ml的Pegylated liposomal Doxorubicin HCl ; 10 ml小瓶裝含有主成分20 mg · 僅供單次使用。10 ml/vial x 10 vials盒裝。

13.2 效期

請見藥品包裝及瓶身標示。

13.3 儲存條件

儲存於攝氏2°C~8°C，不可冷凍。已用Dextrose 5% in Water稀釋後應立即使用或置於2°C~8°C，不可超過24小時。未用完應丟棄。

請勿放置於小孩能拿到的地方。

有關藥品本身進一步資料，請洽醫師或藥師。

114.08.29

13.4 儲存注意事項

目前尚無資訊。

14 病人使用須知

目前尚無資訊。

15 其他

15.1 臨床試驗之參考文獻

1. BMC Cancer (2015) 15:423. doi: 10.1186/s12885-015-1433-4.

15.2 本文修訂日期

2025年3月

製造廠

台灣東洋藥品工業股份有限公司中
壢廠

桃園市中壢區中華路一段838號

藥商

台灣東洋藥品工業股份有限公司

台北市南港區園區街3之1號3樓

藥商電話

0800-086-288