本說明書僅含基本處方資料
本藥限由醫師使用
衛署藥製字第 041037 G-5739 號

LIPO-DOX
liposome injection (2mg/mL)
(doxorubicin hydrochloride)
力得 微脂體注射劑 2公絲/公撮
鹽酸杜薩魯比辛
僅供單次靜脈注射投予

【說明】

Lipo-Dox，為一種特殊的微脂粒劑型(Liposome formulation)，主成份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。每小瓶Lipo-Dox內含2mg/ml的pegylated liposomal doxorubicin HCl；10ml小瓶裝含有主成分20mg。為單次靜脈點滴注射使用的無菌、深紅色液體。Lipo-Dox中的活性成份doxorubicin HCl 是從Streptomyces peucetius var. caesius 取得的抗癌用蒽環類抗生素(cytotoxicanthracycline antibiotic)。

非活性成份：每小瓶含有以下之賦形劑：
Cholesterol,
Sucrose,
Water for Injection.

【作用】

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。可能是由於它會插入DNA雙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。

【前臨床毒性試驗】

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palmar-plantar erythrodysesthesia。(參見『不良反應』)

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。在狗投予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，但其藥理活性成份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36mg/kg之 Pegylated liposomal doxorubicin 會造成卵巢、睪丸輕至中度萎縮。以≧0.25mg/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。

【臨床藥理】

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份的相互作用，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100nm)因此可穿透過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。

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(10mg/m^2-20mg/m^2)給藥時，Pegylated liposomal doxorubicin 具有線性動力學模式，但在10mg/m^2-60 mg/m^{2}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700-1100L/m^2)，且有快速的清除速率(為24-73L/h/m^2)。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 的清除速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10mg/m^2-60 mg/m^2 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0.030L/h/m^2，(0.008-0.152 L/h/m^2，平均中央分佈體積(central volume of distribution)為1.93 L/m^2(0.96-3.85L/m^2)，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。

乳癌病患：得自18位乳癌患者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患)的藥物動力學資料類似。平均內部清除率(mean intrinsic clearance)為0.016L/h/m^2(範圍0.009-0.027L/h/m^2)，平均中央分佈體積(central volume of distribution)為1.46L/m^2(範圍1.10-1.64L/m^2)，平均半衰期為71.5小時(範圍45.2-98.5小時)。

卵巢癌病患：得自11位卵巢癌患者的藥物動力學資料也與得自120位不同種類癌症病患的資料類似。平均內部清除率(mean intrinsic clearance)為0.021 L/h/m^2 (0.009-0.041 L/h/m^2)，平均中央分佈體積(central volume of distribution)1.95 L/m^2(1.67-2.40 L/m^2)，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)病患：評估23位卡波西氏肉瘤病患(Kaposi's sarcoma)接受單一劑量 Pegylated liposomal doxorubicin 20mg/m^{2}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)20mg/m^{2}給藥劑量的動力學參數如表一：

表一、接受Pegylated liposomal doxorubicin 治療之AIDS-KS病患的藥物動力學參數

Parameter	Mean ± Standard Error 20 mg/m^2 (n=23)
Maximum Plasma Concentration* (μ g/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(μ g/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

【臨床療效】

在一個有509位轉移性乳癌病患完成試驗的第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患 (ITT)的無惡化存活期一致。

301位曾接受過含有Taxane 之治療組合而失敗的晚期乳癌病患，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治療組合(Vinorelbine 或 Mitomycine+ Vinblastin)二者的療效，結果：無惡化存活期(PFS)在二組相當。

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患的療效，有474位病患完成試驗。對可評估的病人所評估的結果顯示：對於試驗計劃指定之主要治療指標-至疾病惡化的時間(Time to progression)，Pegylated liposomal doxorubicin 較 topotecan 優越(危險比值1.262, 90% CI 1.062-1.500, P=0.026)。對整體治療病患而言，Pegylated liposomal doxorubicin 組的整體存活期至少相當於 topotecan 組，其危險比值1.121 (90% CI 0.920-1.367, P=0.34)。

依試驗計劃書定義在整體治療病患中，對platinum 敏感的病人群，其在至疾病惡化時間及整體存活期兩者皆有意義的較偏好Pegylated liposomal doxorubicin (至疾病惡化時間：危險比值1.349, P=0.037, 90%CI 1.065-1.709, 中間值=202天相對於163天；整體存活期：危險比值 1.720, 90%CI 1.222-2.422, P<0.01, 中間值：756天相對於498天)。

當考慮生活品質如毒性及疾病惡化，在經生活品質調整的存活期分析中，Pegylated liposomal doxorubicin 一直都較 topotecan 優越。雖然用 Pegylated liposomal doxorubicin 治療的病人對於 palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE) 引起的疼痛較常出現，但很少因此而停止試驗。對療效指標及不同預後的病患群而言，Pegylated liposomal doxorubicin 在臨床試驗中顯現一致的優越性。

【適應症】

用於治療CD$_4$數量低下(<200CD$_4$ lymphocytes/mm^3)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 platinum 及 Paclitaxel 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患者。

【劑量及用法】

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。

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/m^{2}的劑量靜脈注射給藥，每四週給藥一次。

給藥劑量在90mg以下：以25ml Dextrose 5% in Water 稀釋

給藥劑量在90mg(含)以上：以500ml Dextrose 5% in Water 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1mg/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患，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。

AIDS-KS病患：

Pegylated liposomal doxorubicin 以每2~3週20mg/m^{2}的劑量靜脈點滴注射方式投予；給藥間隔請勿小於10天，以防可能的藥物蓄積和增加毒性。病患需使用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 Dextrose 5% in Water 以30分鐘的時間靜脈輸注完畢。

所有病患：

如果患者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/或短效的皮質類固醇，再以較緩慢的速率重新開始輸注。

不可直接注射(bolus)或未經稀釋注射。建議將 Pegylated liposomal doxorubicin 輸注管與Dextrose 5% in Water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 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National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC)。

表二、PALMAR PLANTAR ERYTHRODYSESTHESIA

目前評估的毒性反應等級	前次投予Lipo-Dox後之週數 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，或導致臥床不起或住院)	等一週後再評估。	等一週後再評估。	停藥。

表三、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、發紅或輕微疼痛)	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。

表四、血液學毒性(ANC or Platelets)-對乳癌或卵巢癌病患的劑量調整

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≧1,500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≧1,500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≧1,500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。

肝功能損傷的病患：

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1.2-3.0mg/dl，第一次給藥劑量應降低25%；如果膽紅素值大於3.0mg/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患的肝功能指數，如ALT/AST、alkaline phosphatase 及膽紅素等。

腎功能受損病患：

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30-156ml/min之間的患者，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30ml/min之患者，尚無藥物動力學資料。

脾臟切除之AIDS-KS病患：

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。

孩童病患：

有限的第一期臨床安全性試驗資料指出兒童患者每四週使用劑量高達60mg/m^{2}之Pegylated liposomal doxorubicin 具有良好耐受性，然而十八歲以下患者使用本藥之有效性仍未建立。

老年病患：

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

【使用/處理藥品的方式】

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分沖洗。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患的體表面積來決定。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 Dextrose 5% in Water 稀釋。給藥劑量在90mg以下，用Dextrose 5% in Water 250ml稀釋；給藥劑量在90mg及以上，用 Dextrose 5% in Water 500ml 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Dextrose 5% in Water 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。

配伍禁忌:
不可與其他藥品混合使用。

藥物交互作用：
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位實體腫瘤患者(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。

不良反應：

乳癌病患：

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患，以 Pegylated liposomal doxorubicin 50mg/m^{2}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 治療的病患，而接受傳統doxorubicin 的病患則會有54%。

血液性不良反應很少被報告，且嚴重度多為輕度至中度，並是可以處理的。貧血、嗜中性球缺乏、白血球缺乏以及血小板缺乏很少見，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『劑量及用法』)。

臨床有意義的實驗數據異常(第三級和第四級)在乳癌病患中包括 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：白血球缺乏(4.3%)，貧血(3.9%)，嗜中性球缺乏(2.9%)以及血小板缺乏(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/ I 96-352)，150位晚期乳癌病患在第一線或第二線含Taxane 化學治療失敗之後，接受 Pegylated liposomal doxorubicin 50mg/m^{2}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)，病患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缺乏為20%之外，其他數據都和先前 254 位乳癌病患以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 治療病患中，發生機率≧5%)依嚴重度、人體系統及臨床試驗組別分類

發生不良反應的人體系統	I 97-328 所有不良反應 %	I 97-328 第三及第四級不良反應 %	C/ I 96-352 所有不良反應 %	C/ I 96-352 第三及第四級不良反應 %
末梢神經系統 感覺異常	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%
下痢	7%	1%	10%	<1%
消化不良	3%	0%	5%	0%
口腔潰瘍	5%	<1%	<1%	0%
黏膜發炎	23%	4%	14%	3%
噁心	37%	3%	31%	2%
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。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 治療的乳癌病患，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(≧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、心室心率不整、濾泡/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。

卵巢癌病患：

在臨床試驗中，512位卵巢癌病患(來自876位實體腫瘤病患中的一個子群)，接受Pegylated liposomal doxorubicin 50mg/m^{2}的劑量治療，最常被報告與治療相關的不良反應包括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%)。

表六、與治療相關的不良反應來自卵巢癌臨床試驗
(在Pegylated liposomal doxorubicin 治療病患中，發生機率≧5%)依人體系統及COSTART分類(n=512)

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%
下痢	1.6%	-	11.7%
消化不良	0.4%	-	5.5%
血液淋巴系統			
白血球缺乏	7.0%	1.6%	33.2%
貧血	5.5%	0.4%	32.2%
嗜中性白血球缺乏	9.0%	2.9%	31.6%
血小板缺乏	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缺乏，其次為貧血，嗜中性球缺乏，以及血小板缺乏症。極少有發生威脅生命(第四級)的血液學作用，其比率分別為白血球缺乏1.6%，貧血：0.4%，嗜中性球缺乏：2.9%以及血小板缺乏：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『劑量及用法』)。

其他較少被報告的(1-5%)不良反應為：週邊水腫、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 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%)。

實體腫瘤(Solid tumor)病患：

在一個較大病人群含有929位實體腫瘤(包含乳癌及卵巢癌)病患的資料顯示，大部份患者接受50 mg/m^{2}的劑量每4週給藥一次，其藥品的安全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。

AIDS-KS病患：

以 Pegylated liposomal doxorubicin 劑量20 mg/m^{2}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1,000/mm^{3}且/或血小板少於 50,000/mm^{3}時，應暫停Pegylated liposomal doxorubicin治療。若ANC小於1,000/mm^{3}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)，單純疱疹(herpessimplex)，肺囊腫肺炎(Pneumocystis carinii pneumonia)以及禽結核桿菌(mycobacterium avium complex)。

其他較少見的不良反應(<5%)為：Palmar-plantar erythrodysesthesia、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、頭暈、血管擴張、失眠、舌炎、便秘、感覺異常、視網膜炎、感覺混亂。

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%者)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(<l%)。這些不正常現象，可能與 HIV 感染有關，而非 Pegylated liposomal doxorubicin 所引起。

所有病患：

928位實體腫瘤病患中的100位(10.8%)，被描述在使用 Pegylated liposomal doxorubicin 治療期間發生與注射相關之下列反應，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%。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、胸及喉嚨緊縮和/或減低血壓，其預期發生率為5-10%；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，皆可以恢復治療，且沒有任何復發症狀。在第一週期治療結束之後，輸注引起的反應很少再發。

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。

Palmar-Plantar erythrodysesthesia 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的方法可在治療開始後4-7天開始將手、腳浸浴在冰水中(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。若情況嚴重或病患感到非常虛弱，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450mg/m^2，或對有心臟危險因子的病患在更低的劑量時，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460mg/m^{2}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/m^2，因而要累積到讓AIDS-KS病人擔憂心臟毒性的地步(>400 mg/m^2)，需要在40-60週內治療超過20個療程。

此外，8位實驗腫瘤病患在Pegylated liposomal doxorubicin 累積劑量達到509 mg/m^2-1680 mg/m^{2}時，進行了心內膜切片研究，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 位分派到 Pegylated liposomal doxorubicin (劑量50 mg/m^2，每4週一次)以及48/255位分派到傳統 doxorubicin 治療的病患，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) 保持在正常範圍下，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)時，其點數相較於基礎值下降超過10點以上。病患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 心臟毒性定義的病患，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心臟毒性定義的病患，有10位同時也都發展出鬱血性心衰竭的症狀。

在實體腫瘤(包括乳癌及卵巢癌)病患，以每週期50 mg/m^{2}的劑量治療，達到一生中累積的蒽環類化療(anthracycline)劑量至1532 mg/m^{2}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50mg/m^2 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400mg/m^2；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944mg/m^2)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，很少出現於投予本藥品時。

禁忌：

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。

注意事項：

心臟毒性：

所有病患在 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。此時可以考慮心肌切片檢查，以確定是否由 anthracycline造成心肌損傷。(參見『不良反應』)

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Multigated Angiography (MUGA)方法，測量左心室射出分量。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/m^2/每4週)比上傳統的doxorubicin(60mg/m^2/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450mg/m^{2}到600mg/m^{2}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 類化療的病患，當Pegylated liposomal doxorubicin一生中累積劑量達到600mg/m^2，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)的病患，當超過一生中相當 doxorubicin之anthracycline類化療累積劑量達到450mg/m^2，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100mg/m^2，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，左心室射出分量，心肌切片。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/m^{2}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(50mg/m^2/每4週)和 AIDS-KS 病患20mg/m^2/每2週劑量的安全特性是相似的(參見『不良反應』)。

骨髓抑制：

許多接受 Pegylated liposomal doxorubicin 治療的病患，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50mg/m^{2}所出現的骨髓抑制大多為輕到中度，可回復，而且與嗜中性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 AIDS-KS 病患，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會被廣泛的研究過，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。

糖尿病患者：

因每瓶 Pegylated liposomal doxorubicin含有Sucrose且用Dextrose 5% in Water 稀釋作為靜脈注射，故要小心。

輸注相關的不良反應：

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、胸及喉嚨緊縮和/或低血壓，可能發生於開始輸注 Pegylated liposomal doxorubicin 的幾分鐘之內，而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(如抗組織胺，類固醇、腎上腺素)以及急救設備應準備妥當，以便必要時可立即使用。大部份病患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1mg/ml的速度輸注(參見『不良反應』)。

開車和操作機械：

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患應避免開車和操作機械。

懷孕及哺乳期婦女的使用：

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。

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。

過量使用：

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、投予抗生素、輸注血小板或粒性血球、及對黏膜炎做症狀治療。

包裝：

每小瓶Lipo-Dox內含2mg/ml的Doxorubicin HCl；10 ml小瓶裝含有主成分20mg，僅供單次使用。10 ml/vial 盒裝
保存期限請見藥品包裝及瓶身標示。

儲存：

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。

藥商、製造廠：TTY BIOPHARM
台灣東洋藥品工業股份有限公司 中壢廠
廠址：桃園縣中壢市中華路一段 838 號
公司：台北市民權東路三段170號4樓
電話：0800-086288

23301B