

通用名：多西他赛注射液

英文名：Docetaxel Injection

汉语拼音名： Duoxitasai Zhusheye

本品主要成份为多西他赛，其化学名称为{2aR-[2a α ,4 β ,4a β ,6 β ,9 α (α R*, β S*),11 α ,12 α ,12a α ,12b α]}- β -{[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基}- α -羟基苯丙酸[12b-乙酰氧-12-苯甲酰氧-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-十二氢-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：C₄₃H₅₃NO₁₄

分子量：807.88

【性状】 本品为淡橙黄色至橙黄色澄明液体。

【药理毒理】

药理作用

多西他赛为紫杉醇类抗肿瘤药，通过干扰细胞有丝分裂和分裂间期细胞功能所必需的微管网络而起抗肿瘤作用。多西他赛可与游离的微管蛋白结合，促进微管蛋白装配成稳定的微管，同时抑制其解聚，导致丧失了正常功能的微管束的产生和微管的固定，从而抑制细胞的有丝分裂。多西他赛与微管的结合不改变原丝的数目，这一点与目前临床应用的大多数纺锤体毒性药物不同。

毒理研究

遗传毒性：

在 CHO-K1 细胞染色体畸变试验和小鼠骨髓微核试验中，多西他赛表现出致断裂作用，但在 Ames 试验和 CHO/HGPRT 基因突变试验中未见致突变作用。

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(按体表面积折算，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分别给予多西他赛 \geq 0.3mg/kg/日和 0.03mg/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。目前尚无足够的和严格控制的孕妇临床研究资料。如果患者在孕期使用本品，或使用本品期间怀孕，应被告之对胎儿的潜在危害和流产的潜在危险。有生育可能的妇女在使用本品治疗期间应避免怀孕。

尚不清楚多西他赛是否从人乳中排泄。鉴于许多药物都可从人乳中排泄，且多西他赛可能引起哺乳婴儿的严重不良反应，母亲在使用本品前应停止哺乳。

【药代动力学】

文献报道，对癌症病人进行了剂量为 20-115mg/m² 的药代动力学研究。当剂量为 75-115mg/m²，静脉滴注 1-2 小时时，其 AUC 呈剂量相关性。本品的药代特点符合三室药代动力学模型， α 、 β 、 γ 半衰期分别为 4 分钟、36 分钟及 11.1 小时。初始阶段浓度迅速

降低表明药物分布至周边室，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 小时内静脉滴注给予多西他赛 100 mg/m²，平均峰浓度为 3.7ug/ml，AUC 为 4.6ug/ml·h，总体清除率和稳态分布为 21L/h/m² 与 113L。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，多西他赛的血浆蛋白结合率超过约 94-97%，地塞米松并不影响多西他赛与蛋白的结合。体外研究表明，多西他赛被 CYP3A4 同工酶所代谢，这种代谢可以被 CYP3A4 抑制剂所抑制。

【适应症】

1.多西他赛适用于先期化疗失败的晚期或转移性乳腺癌的治疗。除非属于临床禁忌，先期治疗应包括蒽环类抗癌药。

2.多西他赛适用于以顺铂为主的化疗失败的晚期或转移性非小细胞肺癌的治疗。

【用法用量】

多西他赛只能用于静脉滴注。所有病人在接受多西他赛治疗期前均必须口服糖皮质激素类，如地塞米松，在多西他赛滴注一天前服用，每天 16mg，持续至少 3 天，以预防过敏反应和体液潴留。

多西他赛的推荐剂量为 70-75mg/m²，静脉滴注一小时，每三周一次。

根据计算病人所用剂量，用注射器吸取所需剂量，稀释到 5%葡萄糖注射液或 0.9%氯化钠注射液中，轻轻摇动，混合均匀，最终浓度不超过 0.74mg/ml。

【不良反应】

1.骨髓抑制：中性粒细胞减少是最常见的不良反应而且通常较严重(低于 500 个/mm³)。可逆转且不蓄积。据文献报道，有与中性粒细胞减少相关的发热及感染发生。贫血可见于多数病例，少数病例发生重度血小板减少。

2.过敏反应：部分病例可发生严重过敏反应，其特征为低血压与支气管痉挛，需要中断治疗。停止滴注并立即治疗后病人可恢复正常。部分病例也可发生轻度过敏反应。如脸红、伴用或不伴用瘙痒的红斑、胸闷、背痛、呼吸困难、药物热或寒颤。

3.皮肤反应常表现为红斑，主要见于手、足，也可发生在臂部、脸部及胸部的局部皮疹，有时伴有瘙痒。皮疹通常可能在滴注多西他赛一周内发生，但可在下次滴注前恢复。严重症状如皮疹后出现脱皮则极少发生。可能会发生指(趾)甲病变，以色素沉着或变淡为特点，有时发生疼痛和指甲脱落。

4.体液潴留包括水肿，也有报道极少数病例发生胸腔积液、腹水、心包积液、毛细血管通透性增加以及体重增加。经过 4 周期治疗或累计剂量 400mg/m² 后，下肢发生液体潴留，并可能发展至全身水肿。同时体重增加 3 公斤或 3 公斤以上。在停止多西他赛治疗后，液体潴留逐渐消失。为了减少液体潴留，应给病人预防性使用皮质类固醇。

5.可能发生恶心、呕吐或腹泻等胃肠道反应。

6.临床试验中曾有神经毒性的报道。

7.心血管不良反应如低血压、窦性心动过速、心悸、肺水肿及高血压等有可能发生。

8.其它不良反应包括：脱发、无力、粘膜炎、关节痛和肌肉痛、低血压和注射部位反应。

9.肝功能正常者在治疗期间也有出现转氨酶升高、胆红素升高者，其与多西他赛的关系尚不明确。

【禁忌】

以下患者禁用：

1.对多西他赛或吐温-80 有严重过敏史的病人；

2.白细胞数目小于 1500/mm³ 的病人；

3.肝功能有严重损害的病人；

【注意事项】

1.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。

2.在肝功能异常患者、使用本品高剂量治疗患者和既往接受铂类药物治疗的非小细胞肺癌患者，使用多西他赛剂量达 100mg/m² 时，与治疗相关的死亡的发生率会增加。

3.所有病人在接受多西他赛治疗前需预服药物以减轻体液滞留的发生，预服药物只包括糖皮质激素类，如地塞米松，在多西他赛注射前一天开始服用，每天 16mg，服用 4-5 天。

4.中性粒细胞减少是最常见的不良反应，多西他赛治疗期间应经常对血细胞数目进行监测。当病人中性粒细胞数目恢复至>1500 个/mm³ 以上时才能接受多西他赛的治疗，多西他赛治疗期间如果发生严重的中性粒细胞减少(<500 个/mm³ 并持续 7 天或 7 天以上)，在下一个疗程中建议减低剂量，如仍有相同问题发生，则建议再减低剂量或停止治疗。

5.在多西他赛开始滴注的最初几分钟内有可能发生过敏反应。如果发生过敏反应的症状轻微如脸红或局部皮肤反应则不需终止治疗。如果发生严重过敏反应，如血压下降超过 20mmHg，支气管痉挛或全身皮疹/红斑，则需立即停止滴注并进行对症治疗。对已发生严重不良反应的病人不能再次应用多西他赛。

6.多西他赛治疗期间可能发生外周神经毒性反应。如果反应严重，则建议在下一疗程中减低剂量。

7.已观察到的皮肤反应有肢端(手心或足底)局限性红斑伴水肿、脱皮等。此类毒性可能导致终止或停止治疗。

8.肝功能有损害的病人：如果血清转氨酶(ALT 和/或 AST)超过正常值上限 1.5 倍，同时伴有碱性磷酸酶超过正常值上限 2.5 倍，存在发生严重不良反应的高度危险，如毒性死亡，包括致命的脓毒症、胃肠道出血以及发热性中性粒细胞减少症、感染、血小板减少症、口炎和乏力。因此，这些病人不应使用，并且在基线和每个化疗周期前要检测肝功能。

9.本品为细胞毒类药物，药物配制要注意安全防护。

10.本品中已经含有乙醇，因此在配置药液时，可直接加入 250ml 的 5%的葡萄糖溶液或 0.9%的生理盐水注射液。无需先用乙醇水溶液稀释。本品一经配置，应立即使用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

目前尚无足够的和严格控制的孕妇临床研究资料。如果患者在孕期使用本品，或在使用本品期间怀孕，应被告之对胎儿的潜在危害和流产的潜在危险。有生育可能的妇女在使用本品治疗期间应避免怀孕。

尚不清楚多西他赛是否从人乳中排泄。鉴于许多药物都可从人乳中排泄，且多西他赛可能引起哺乳婴儿的严重不良反应，母亲在使用本品前应停止哺乳。

【儿童用药】

多西他赛应用于儿童的有效性 & 安全性尚未确定。

【老年患者用药】

尚未明确。

【药物相互作用】

体外研究表明 CYP3A4 抑制剂可能干扰本品的代谢，因此当与此类药物(如酮康唑、红霉素、环孢素等)同时应用时应格外小心。

【药物过量】

一旦发生过量，应将病人移至特殊监护病房内并严密监测重要器官功能。多西他赛过量时，尚无解毒药可用。可预料到的过量主要并发症包括中性粒细胞减少、皮肤反应和感觉异常。

【规格】

1ml:20mg

【贮藏】

2-8℃，密闭、遮光贮存。

【包装】

玻璃瓶装。

UnRegistered