

核准日期：2011年09月07日
修改日期：2015年01月04日

样品

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

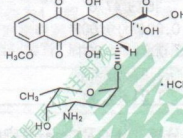
- 警告：输注反应，骨髓抑制，心脏毒性，肝脏损伤，替换使用。**
1. 心肌损伤可能导致充血性心衰，可能发生在盐酸多柔比星剂量累积达到550mg/m²时。在进行纵膈照射或合并使用心脏毒性药物时，在较低的累积剂量下也可能发生心脏毒性。
 2. 大约10%的患者可发生急性输注相关反应，有的在滴注结束或减慢滴注速度可以得到恢复。有严重的和致命的过敏性/类过敏性滴注反应的报道。应配备可立即获得使用的医疗/急救设施以处理这类不良反应。
 3. 可能发生严重的骨髓抑制。
 4. 肝功能不全患者应降低剂量。
 5. 偶然的替换使用可能导致严重的副反应。切勿基于盐酸多柔比星（按mg换算）来替换使用其他产品。

【药品名称】

通用名称：盐酸多柔比星脂质体注射液
英文名称：Doxorubicin Hydrochloride Liposome Injection
汉语拼音：Yansuan Duoroubixing Zhizhiti Zhushuye

【成份】

本品主要成份：盐酸多柔比星
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-2,3,6-三氧- α -L-来苏吡喃糖苷。
化学结构式：



分子式：C₂₇H₃₆NO₁₁·HCl
分子量：579.99

【性状】本品为红色半透明的混悬液。

【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、博来霉素和多柔比星（或其他四环素类抗生素）。

【规格】10ml：20mg

【用法用量】

本品按20mg/m²，每2~3周一次静脉内给药，因不能排除药物蓄积和毒性增强的可能，故给药间隔不宜少于10天。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5%葡萄糖（50mg/ml）注射液稀释后使用，静脉滴注30分钟以上。

根据推荐剂量和病人的体表面积确定本品的剂量并按下述方法稀释：

剂量<90mg：本品用250ml 5%葡萄糖注射液稀释。

剂量>90mg：本品用500ml 5%葡萄糖注射液稀释。

使用时应注意：

1. 禁用于肌肉和皮下注射，禁止未经稀释直接原液注射。
2. 禁止使用有沉淀物或其他杂质的器材。
3. 用灭菌注射器吸取适量本品。
4. 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。
5. 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。
6. 建议将本品滴注管与5%葡萄糖静脉滴注管相连接。
7. 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。
8. 为减小滴注反应的风险，起始给药速率应不大于1mg/min，若无滴注反应，以后的滴注可在60分钟完成，对有滴注反应的病人，滴注方法应作如下调整：总量的5%应在开始的15分钟缓慢滴注，如果病人可以耐受且无反应，接下来的15分钟里滴注速度可以加倍。如果仍能耐受，滴注可在接下来的一小时内完成，总滴注时间90分钟。
9. 配伍禁忌：不得与其他药物混合使用。

特别注意：

出现早期滴注反应的处理 如果病人出现早期滴注反应，应立即中断滴注，预先给予合适的药物（抗组胺和/或短效类固醇药物），以更慢的滴注速度重新开始。滴注可通过外周静脉给药。本品禁止用于肌肉和皮下注射。

出现手足红红综合征（PPE）的剂量调整 出现手足红红综合征（PPE），可以减小剂量或延迟给药，本品剂量调整指南参见表1。表中毒性级别根据美国国立肿瘤研究所毒性评价标准（NCI-CTC）设定。

表1. 出现PPE症状的剂量调整方案

毒性级别	前次给予本品后周数		
	第4周	第5周	第6周
1级 (轻度红斑、水肿或脱皮但不影响日常行为活动)	继续给药； 如病人之前曾发生过3、4级皮肤毒性反应，推迟一周给药	继续给药； 如病人之前曾发生过3、4级皮肤毒性反应，推迟一周给药	减量25%继续给药，并恢复4周给药间隔。
2级 (红斑、脱皮或水肿，有影响但可以正常进行的活动，小水泡或溃疡小于2厘米。)	推迟一周给药	推迟一周给药	减量25%继续给药，并恢复4周给药间隔。
3级 (发热，溃瘍或肿胀影响行走或正常行为，不能正常穿衣)	推迟一周给药	推迟一周给药	停止治疗
4级 (扩散或局部感染并发症，或卧床不起或住院)	推迟一周给药	推迟一周给药	停止治疗

出现口腔溃疡时的剂量调整 当病人出现口腔溃疡症状时，可按表2进行剂量调整。

表2. 出现口腔溃疡的剂量调整方案

毒性级别	前次给予本品后周数		
	第4周	第5周	第6周
1级 (无痛的溃疡、红斑或轻度疼痛)	继续给药； 如病人之前曾发生过3、4级口腔溃疡，推迟一周给药	继续给药； 如病人之前曾发生过3、4级口腔溃疡，推迟一周给药	减量25%继续给药，并恢复4周给药间隔，或遵医嘱停止治疗。
2级 (疼痛性红斑、水肿或溃疡但可以进食)	推迟一周给药	推迟一周给药	减量25%继续给药，并恢复4周给药间隔，或遵医嘱停止治疗。
3级 (疼痛性红斑、水肿或溃疡不能进食)	推迟一周给药	推迟一周给药	停止治疗
4级 (需要接受肠道内或肠管外营养支持治疗)	推迟一周给药	推迟一周给药	停止治疗

出现血液毒性的剂量调整 白细胞减少症是这一人群出现最多的不良反应，嗜中性粒细胞减少症、贫血和血小板减少症也有出现。当出现血液毒性时可按下表3进行剂量调整。当ANC计数<1,000/mm³时，可在随后的治疗中同时给予粒细胞集落刺激因子G-CSF或GM-CSF)治疗，以维持血细胞数量。

表3. 出现血液毒性的剂量调整方案

毒性级别	ANC(cells/mm ³)	血小板(/mm ³)	剂量调整
1级	1,500-1,900	75,000-150,000	继续治疗，无需剂量调整。
2级	1,000-1,500	50,000-75,000	暂停治疗，直至ANC>1,500和血小板>75,000；可以原剂量继续给药。
3级	500-999	25,000-50,000	暂停治疗，直至ANC>1,500和血小板>75,000；可以原剂量继续给药。
4级	<500	<25,000	暂停治疗，直至ANC>1,500和血小板>75,000；降低剂量25%继续给药，或者继续全量给药但同时给予细胞因子支持治疗。

注：ANC：中性粒细胞绝对计数

特殊病人:

肝功能不全病人: 对少数肝功能不全病人(胆红素值达4mg/dl)给予20mg/m²血浆清除率和消除半衰期未见变化。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入的给药量要减少。建议当胆红素高于以下数值时考虑减少用量:血清胆红素1.2~3.0mg/dl时,用常用量的1/2;大于3mg/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胆胆汁排泄,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。

【不良反应】

以下引自国外上市的盐酸多柔比星脂质体的临床文献资料。

对AIDS-KS病人的临床开放和对照研究显示,与盐酸多柔比星脂质体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即可出现,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/mm³或血小板计数<50,000/mm³时应暂停使用本品。当中性粒细胞计数<1,000/mm³时,可同时使用G-CSF或GM-CSF来维持血液细胞数目。

在临床研究中使用盐酸多柔比星脂质体过程中,出现的较常见的有临床意义的实验室检查异常(>5%)包括碱性磷酸酶增加以及门冬氨酸转氨酶和胆红素升高。这些反应被认为与基础疾病有关而与本品无关。根据报道,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症更为少见(<1%)。以上某些异常的产生可能与HIV感染有关,而非盐酸多柔比星脂质体造成。

其他发生率较高(>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。

滴注反应主要有潮热,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,暂停滴注或减慢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进食能力。此时可延长给药间隔或减量。

临床研究中常发生呼吸系统不良反应(>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疱疹支原体感染。

其他不常见的不良反应(<5%)有:手足一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。

手掌一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,通过延长给药间隔1~2周或减量后得以缓解,多数病人1~2周后会消除,可使用皮质激素。这种反应在一些病人身上显得严重并使病人十分衰弱,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>460mg/m²的AIDS-KS病人作心肌内膜活检组织检查时,9例并未显示充血性心衰,但进一步的分析证实,使用本品发生充血性心衰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20mg/m²,当累积剂量>400mg/m²时要注意充血性心衰,这要经过20个疗程,历时约40~60周。

虽然至今尚未见由于盐酸多柔比星脂质体外渗而造成局部坏死或坏疽的报道,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),应立即中止滴注而从另一静脉重新开始。用水敷外渗部位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盐酸多柔比星脂质体时偶见复发。

【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通道放射性核素心室造影术(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450mg/m²时必须每次用药前考虑评定心脏功能。

每当怀疑出现心脏损害时,如左室射血分数低于治疗前和(或)低于预期相应值(<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/蒹醌类药物,或氟尿嘧啶之类的药物。

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,骨髓抑制是剂量限制性毒性。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。

滴注有关的不良反应:见【不良反应】部分。

对驾车和操作机器的影响: 虽然至今的研究中盐酸多柔比星脂质体并未观察到对驾驶能力的影响,但使用中偶尔可出现(<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。鉴于受乳婴儿可能因本品而导致严重不良反应,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,国外同类产品临床研究中的群体药代结果表明,年龄在21~75岁的病人使用本品的药动学无明显差异。

【药物相互作用】
未对本品正式进行药物相互作用研究,但对于已知与多柔比星可产生相互作用的药物,在合用时需注意。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,增强流涎腺的肝细胞毒性。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、抗生疗法、输血血小板和粒细胞等措施。粘膜炎加重时可采用对症治疗等措施进行治疗。

【临床试验】
1. 国外上市盐酸多柔比星脂质体的临床文献
最初的研究计划由两组非对照开放的小样本试验组成。这些研究包括相似的患者群(基本上无例外全为白种男性,同性恋,平均年龄为38岁,AIDS晚期,扩展性卡波氏肉瘤,表现为CD4细胞数低,临床试验组中AIDS患者多数为低危患者)。参加试验的病人在与艾滋病相关的卡波氏肉瘤患者中具有一定代表性。

有247例患者参加的第一项研究是以盐酸多柔比星脂质体进行的无对照开放的多中心试验。患者接受的平均剂量为20mg/m²,共接受2015个治疗周期,治疗间隔为2周。临床终点包括治疗反应和生活质量。该研究结果如下:

完全缓解(CR)	6.3%
部分缓解(PR)	74.4%
稳定(SD)	18.5%
疾病进展(PD)	0.8%

在进行的长期随访中,仅有部分患者接受上市推荐的用药方案,对不同用药方案的疗效反应进行统计学分析,差异不显著。到目前为止,平均缓解持续时间为117天,与疼痛相关的生活质量数据有所改善。

137例与艾滋病相关的卡波氏肉瘤患者参加的第二项研究是无对照开放试验。盐酸多柔比星脂质体的中位剂量为20mg/m²,3周重复一次,共进行793个治疗周期,中位累积剂量为110mg/m²,有效率如下:

完全缓解(CR)	0%
部分缓解(PR)	61.8%
稳定(SD)	26.5%
疾病进展(PD)	11.8%

中位缓解持续时间为92天。截至研究结束时,共有37例患者死亡,生存期的延长效果不显著。

两组研究的分析根据白血球减少症、全身性疾病(包括机会性感染)CD4细胞数进行了调整,并发现原有粒细胞减少症的患者(ANC<200/mm³)的整体反应率(69.3%)与粒细胞基础水平高的患者相同(76.6%)。同样,全身性疾病基础水平风险高的患者(79%)与低风险的患者(68%)的治疗反应率也相似。CD4计数有关的情况是:CD4数量<50/mm³和CD4>50/mm³的患者反应率相似。然而,<50/mm³的患者中有1%完全缓解,而CD4水平最高的患者中有10%完全缓解。

为了充分证明盐酸多柔比星脂质体的有效性，进行了盐酸多柔比星脂质体(20mg/m²)与ABV [多柔比星(20mg/m²)、博来霉素(10U/m²)及长春新碱(1mg/m²)]的前瞻性随机平行对照多中心研究，盐酸多柔比星脂质体组和ABV组每2周给药一次，最多6次。该研究包括258名中至重度卡波氏肉瘤患者(患者统计：男性98%，高加索人75%，平均年龄38岁，同性恋>90%)，用盐酸多柔比星脂质体和ABV治疗的患者数分别为133和125例，和前述研究一样，大部分患者成为预后不佳人群。

主要的疗效终点指标基于治疗的反应率(5个标准：完全缓解，临床完全缓解，部分缓解，稳定，疾病进展)，而临床受益是建立在患者的癌性疼痛、与肿瘤相关的全身症状和体征、体力状况评分(KPS)和两种生活质量评分(QOL)基础上的评价。一项评价QOL的问卷专门针对与艾滋病相关的卡波氏肉瘤，其它的评价采用了“药物疗效研究”(Medical Outcomes Study)获得的方法，该方法使用了“药物疗效研究”中的与HIV相关的项目，并通过比较无症状HIV感染者和带有艾滋病相关综合症患者而得到验证。

治疗终点的完全/部分反应率证明了一个有利于盐酸多柔比星脂质体组的显著的统计学差异，盐酸多柔比星脂质体组和ABV组的反应率分别为46%和26%。两组缓解持续时间相似(盐酸多柔比星脂质体组与ABV组平均缓解持续时间分别为92.5天和84.8天，中位缓解持续时间分别为90天和92天)。除瘤体大小以外的其他病灶特征(如厚度、结节、水肿、颜色和疼痛)的结果表明与基线相比，两组均有所改善。死亡不是其中的一项研究终点，但盐酸多柔比星脂质体的中位生存期为160天，ABV为153天。

关于QOL答卷，在九个方面中有五个有利于盐酸多柔比星脂质体组的统计学显著差异：总健康水平、疼痛、社交功能、体力水平和健康隐患，有关针对与卡波氏肉瘤相关的问卷，在九个方面中有四个有利于盐酸多柔比星脂质体组的显著统计学差异：肺功能障碍/疼痛、头部/肢体活动受限、运动受限以及睡眠障碍。

综上所述，这一研究表明盐酸多柔比星脂质体与ABV方案有相同效果，在某些方面优于ABV组，如，疾病症状和容颜改善方面。尽管ABV组中没有一种药物是批准用于治疗AIDS-KS，但这种选择是合理的，因为它是目前公认的治疗晚期AIDS-KS的有效组合方案。

阳性对照研究(30-11)设计为盐酸多柔比星脂质体组与BV组(博来霉素与长春新碱)的随机比较试验。通过与已有治疗方法比较判断盐酸多柔比星脂质体对受试者的有效性，评价患有中至重度卡波氏肉瘤患者的用药安全性和耐受性。

共有241例中至重度卡波氏肉瘤患者参加，其中218例可用于疗效的评价。盐酸多柔比星脂质体和BV(15mg/m²博来霉素和1.4mg/m²长春新碱)均为静脉给药，盐酸多柔比星脂质体每三周给药一次，剂量为20mg/m²，BV组治疗周期为三周。

患者接受盐酸多柔比星脂质体治疗的平均周期数为4.8周，BV为3.7周。疗效主要终点指标设为治疗反应：完全缓解，临床完全缓解，部分缓解，稳定以及疾病进展。次要终点包括对患者癌性疼痛的测定，与全身性损伤相关的症状和体征的描述，体力状态(KPS)和两种生活质量(QOL)问卷。其中一种评价QOL的问卷专门针对与艾滋病相关的卡波氏肉瘤。从治疗终点获得的结果如下：

	脂质体药物组	博来霉素和长春新碱组
完全缓解	0%	0%
临床完全缓解	3.3%	0%
部分缓解	35.5%	14.2%
稳定	32.2%	45.0%
疾病进展	9.9%	21.7%

两种治疗中，均无患者表现出完全缓解。治疗终点的指标中，临床完全缓解、部分缓解差异显著(P<0.001)(盐酸多柔比星脂质体组和BV组的反应率分别为38.8%与14.2%)，说明盐酸多柔比星脂质体疗效优于BV组。除瘤体大小以外的其他病灶特征(如厚度、结节、水肿、颜色和疼痛)的结果表明：与基线相比，盐酸多柔比星脂质体治疗组有显著的改善(P<0.006)。对卡波氏肉瘤的皮肤和胃肠病灶，盐酸多柔比星脂质体组和BV组在基值的变化和体力状态方面的变化差异不显著。QOL中认知功能和穿衣困难两项与基线相比差异显著，盐酸多柔比星脂质体组优于BV组。

上述这些研究结果显示，盐酸多柔比星脂质体对CD4计数低(<200CD4 淋巴细胞/mm³)及有广泛皮肤黏膜内脏疾病的和与艾滋病相关的卡波氏肉瘤患者的治疗有效。与BV相比，盐酸多柔比星脂质体具有更好的顺应性和更高的治疗反应率。

2. 目前国内尚未进行卡波氏肉瘤人群中本品与上市同类产品对比的临床有效性和多次给药安全性的试验。不推荐治疗期间本品与同类产品进行相互替代。

【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和蛋白质合成的细胞毒作用。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DNA复制所需的解链过程。

以下引自国外上市的盐酸多柔比星脂质体的临床前文献资料：
用盐酸多柔比星脂质体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。盐酸多柔比星脂质体系统将盐酸多柔比星包封于PEG化脂质体中，因而其毒性反应的程度有所不同。

心脏毒性：兔的研究表明，使用盐酸多柔比星脂质体的心脏毒性低于一般盐酸多柔比星制剂。
皮肤毒性：在大鼠和犬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。在犬的研究中，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严重程度。在长期静脉滴注用药的患者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：在犬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、黏膜苍白、流涎、呕吐和活动过多而后活动减少及嗜睡。犬使用盐酸多柔比星脂质体可见和多柔比星相似但不严重的反应，预先给予抗组胺药物可减轻低血压反应。然而这一反应并无生命危险，犬在停药后可迅速恢复正常。

局部毒性：皮下耐受性试验显示盐酸多柔比星脂质体与盐酸多柔比星相比，在发生药物外渗下所产生的局部刺激或损害较轻。
致突变性与致癌性：虽然盐酸多柔比星脂质体尚未进行该方面研究，但盐酸多柔比星脂质体的药理活性成份盐酸多柔比星具有致突变和致癌作用。脂质体(安慰剂)无致突变作用和致癌作用。

生殖毒性：小鼠给予盐酸多柔比星脂质体单剂量(36mg/kg)可导致轻至中度的卵巢或睾丸萎缩。大鼠重复给药(≥0.25mg/kg/天)会导致睾丸重量下降和精子减少。犬重复给药(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】
国外上市盐酸多柔比星脂质体人体药代动力学研究文献
盐酸多柔比星脂质体在卡波氏肉瘤患者进行的药代动力学研究结果见下表。在相同剂量下，盐酸多柔比星脂质体中绝大多数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%)，参比药物血液浓度和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20mg/m²盐酸多柔比星脂质体的治疗患者中，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)比正常皮肤均高19倍(范围3~53)。

卡波氏肉瘤患者的药代动力学参数20mg/m²(n=23)，在滴注30分钟时测定

参数	平均值±标准差
血浆峰浓度*(μg/ml)	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(μg/ml·h)	590.00±58.7
λ ₁ 半衰期(小时)	5.2±1.4
λ ₂ 半衰期(小时)	55.0±4.8

国内本品人体的药代动力学比较试验
本品进行了与进口同类产品(以下简称参比药物)人体比较药代动力学试验。采用两制剂两周期双交叉试验设计，24例乳腺癌患者分别前后各一次滴注50mg/m²，用药间隔1个月(28天或4周)。比较本品与参比药物在患者体内的多柔比星总量、多柔比星游离药物、代谢物多柔比星醇药动学参数，以及单次用药的安全性。研究结果如下：

多柔比星总量的药代动力学参数50mg/m ² (n=24)				
参数		Mean±SD	Max~Min	Median
T _{1/2} (h)	T	70.2±17.4	99.3~41.2	69.6
	R	74.4±17.7	104.6~49.0	73.1
C _{max} (mg/L)	T	33.3±5.31	51.7~26.0	32.9
	R	34.4±4.99	52.7~26.3	34.0
CL(mL/h)	T	21.2±5.23	31.1~12.6	20.9
	R	19.4±4.28	26.2~12.1	19.2
V ₁ (mL)	T	2070±416	2993~1265	1996
	R	2020±443	3389~1064	1996
AUC ₍₀₋₃₆₀₎ (mg·L ⁻¹ ·h)	T	3720±832	5621~2427	3697
	R	4000±775	5393~2960	3911
AUC _(0-∞) (mg·L ⁻¹ ·h)	T	3890±936	6083~2453	3828
	R	4190±892	5976~3010	4168

备注：T-本品；R-参比药物

参数		Mean ± SD	Max~Min	Median
T _{1/2} (h)	T	85.7 ± 18.7	120~51.0	85.9
	R	92.3 ± 32.1	178~49.8	89.4
CL (mL/h)	T	5690 ± 2218	11971~1840	5688
	R	5770 ± 1764	9082~2689	5645
V1 (mL)	T	707000 ± 333520	1545671~267770	671779
	R	768000 ± 294578	1545674~327723	717000
AUC ₍₀₋₃₆₀₎ (mg/L·h)	T	15.2 ± 7.02	36.8~6.20	12.6
	R	13.5 ± 4.39	23.0~8.09	11.9
AUC _(0-∞) (mg/L·h)	T	16.1 ± 7.64	40.5~6.70	13.3
	R	14.9 ± 4.80	25.0~8.81	13.9

备注: T-本品; R-参比药物

参数		Mean ± SD	Max~Min	Median
T _{max} (h)	T	141 ± 44.2	240~72	144
	R	162 ± 47.6	240~96	168
C _{max} (mg/L)	T	0.0047 ± 0.002	0.0099~0.0022	0.0044
	R	0.0051 ± 0.0017	0.0079~0.0026	0.0049
AUC ₍₀₋₃₆₀₎ (mg/L·h)	T	1.17 ± 0.47	2.37~0.45	1.14
	R	1.21 ± 0.38	1.93~0.86	1.3

备注: T-本品; R-参比药物

对本品和参比药物主要药代参数经对数转换后进行方差分析, AUC及C_{max}双向单侧t检验分析结果如下:

统计学参数	C _{max}	AUC _{0-t}	AUC _{0-∞}
DOX 点估计值 (F)	0.969	0.926	0.922
DOX 90%置信区间	(0.94, 0.99)	(0.88, 0.97)	(0.88, 0.97)
DOX-Free 点估计值 (F)	1.439	1.101	1.069
DOX-Free 90%置信区间	(1.16, 1.79)	(0.99, 1.22)	(0.97, 1.18)
DOX-OL 点估计值 (F)	0.887	0.937	未能计算
DOX-OL 90%置信区间	(0.77, 1.02)	(0.82, 1.08)	未能计算

两药单次给药在不良反应发生程度和发生率上, 与文献报道相似。

国内本品动物试验

以50mg/m²剂量分别给Beagle犬静脉注射本品和参比药物, 检测血浆中药物浓度, 绘制药-时曲线。两药物均符合一室模型的特征。本品和参比药物的各项药代参数如下表。对药代动力学参数用SPSS进行ANOVA检测, 在P=0.05水平未发现两种样品各参数之间有无显著性差异, 提示本品和参比药物静脉注射后体内药代动力学特征基本相似。

Beagle犬药代动力学参数50mg/m²(n=6)

参数	平均值 ± 标准差	
	本品	参比药物
T _{1/2} (h)	30.7 ± 7.6	27.9 ± 4.9
C _{max} (mg/L)	50.0 ± 4.96	47.5 ± 4.15
CL (L/h/m ²)	0.024 ± 0.004	0.024 ± 0.004
V1 (L/m ²)	1.03 ± 0.11	1.02 ± 0.14
AUC ₍₀₋₁₂₀₎ (mg/L·h)	1961 ± 242	1862 ± 261
AUC _(0-∞) (mg/L·h)	2126 ± 354	1978 ± 309

用荷瘤小鼠尾静脉注射8mg/kg的本品和参比药物, 在给药后1、4、8、16、24、48和72小时检测组织中药物浓度, 结果见下表。两种药物9个组织脏器盐酸多柔比星的含量用SPSS进行ANOVA分析, 在P=0.05水平, 差异不显著。

荷瘤小鼠的药物组织分布8mg/kg 1、4、8、16、24、48和72小时 (n=6) (μg/g组织)

组织		平均值 ± 标准差						
		1小时	4小时	8小时	16小时	24小时	48小时	72小时
血浆 (μg/ml)	T	129 ± 19.1	85.0 ± 13.6	60.3 ± 14.9	38.0 ± 6.39	25.2 ± 5.23	3.65 ± 0.21	3.58 ± 1.86
	R	130 ± 9.34	93.9 ± 13.7	60.5 ± 5.19	42.0 ± 9.88	19.5 ± 2.76	4.76 ± 0.56	2.21 ± 0.68
肺	T	13.9 ± 6.88	8.58 ± 4.23	6.72 ± 3.05	8.47 ± 6.12	14.1 ± 5.61	9.10 ± 3.59	4.70 ± 1.03
	R	15.6 ± 8.53	11.2 ± 3.33	6.25 ± 2.96	11.6 ± 6.61	12.0 ± 4.79	10.2 ± 2.45	4.50 ± 1.79
肝	T	11.9 ± 5.35	14.8 ± 2.33	11.3 ± 4.40	6.87 ± 1.27	14.8 ± 2.98	13.9 ± 3.16	5.15 ± 0.89
	R	11.9 ± 4.70	15.8 ± 3.93	13.1 ± 3.60	6.91 ± 3.44	14.4 ± 4.29	10.2 ± 5.88	5.76 ± 2.46
脾	T	14.8 ± 4.14	16.6 ± 5.32	15.9 ± 3.70	14.1 ± 7.44	16.2 ± 3.76	17.9 ± 5.39	18.6 ± 6.98
	R	18.8 ± 6.09	16.2 ± 5.73	20.0 ± 5.85	15.0 ± 7.42	15.8 ± 4.15	19.3 ± 4.80	19.5 ± 12.0
肾	T	9.70 ± 1.50	11.8 ± 2.93	12.5 ± 1.06	14.7 ± 3.39	15.8 ± 1.05	10.6 ± 1.16	8.78 ± 1.90
	R	10.8 ± 2.21	12.1 ± 3.57	12.3 ± 0.55	12.3 ± 3.78	15.8 ± 2.67	9.94 ± 4.40	7.99 ± 0.82
心脏	T	4.95 ± 2.14	4.24 ± 1.02	2.80 ± 1.55	3.62 ± 2.25	5.07 ± 2.16	3.52 ± 1.21	1.93 ± 0.49
	R	5.70 ± 1.13	3.20 ± 1.04	1.97 ± 1.21	4.12 ± 2.76	4.86 ± 1.38	3.00 ± 1.20	1.12 ± 0.28
肿瘤	T	7.70 ± 0.44	24.8 ± 11.5	23.4 ± 3.20	36.2 ± 12.8	37.8 ± 7.54	30.8 ± 9.44	14.1 ± 7.82
	R	11.0 ± 4.61	19.8 ± 9.46	26.0 ± 4.63	37.6 ± 12.7	36.2 ± 7.21	22.1 ± 11.0	16.9 ± 9.20
骨髓	T	1.35 ± 0.22	1.55 ± 0.61	0.68 ± 0.20	0.53 ± 0.06	0.74 ± 0.26	0.18 ± 0.07	0.10 ± 0.02
	R	1.32 ± 0.10	1.43 ± 0.61	0.76 ± 0.17	0.44 ± 0.07	0.64 ± 0.19	0.18 ± 0.03	0.16 ± 0.04
小肠	T	2.22 ± 0.98	10.2 ± 7.60	5.34 ± 3.18	17.0 ± 1.40	10.2 ± 1.56	9.49 ± 3.18	3.45 ± 1.24
	R	5.18 ± 3.61	7.81 ± 2.89	8.16 ± 2.45	15.4 ± 4.08	7.13 ± 2.09	7.55 ± 2.42	2.96 ± 0.47

备注: T-本品; R-参比药物

【贮藏】

未开封的药瓶应在2-8°C下避光保存, 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2-8°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】低硼硅玻璃管制注射剂瓶装, 1瓶/盒

【有效期】36个月

【执行标准】国家食品药品监督管理局标准YBH03122011

【批准文号】国药准字H20113320

【生产企业】

企业名称: 石药集团欧意药业有限公司

生产地址: 石家庄经济技术开发区扬子路88号

邮政编码: 052165

电话号码: 0311-88381104

传真号码: 0311-88381105

版号: 691B-10-150201