核准日期：2021 年 01 月 20 日
修改日期：2021 年 02 月 07 日

多西他赛注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告：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 100mg/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，或者天门冬氨酸氨基转移酶（AST）和/或丙氨酸氨基转移酶（ALT）>1.5×ULN 合并碱性磷酸酶>2.5×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×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 个/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聚山梨酯-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

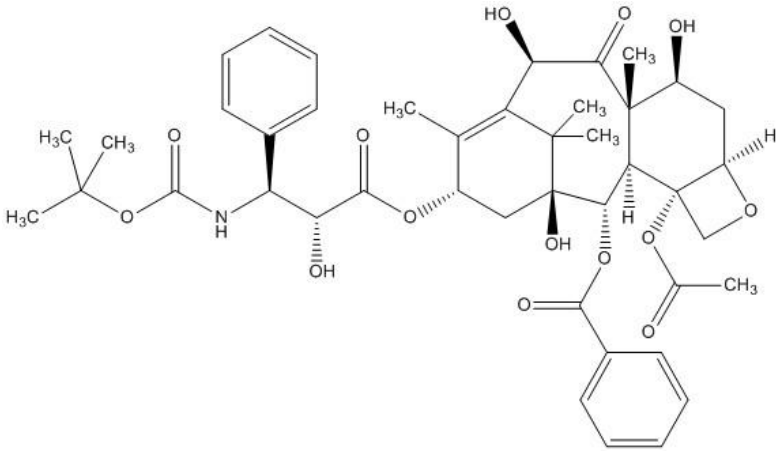
汉语拼音：DUO XI TA SAI ZHUSHEYE

【成份】

本品的主要成份为多西他赛，其辅料为聚山梨酯 80，聚乙二醇 400 和无水枸橼酸。

化学名称为：(2R，3S)-N-羧基-3-苯基异丝氨酸，N-叔丁基酯，13-酯链上 5β-20-环氧-1，2α， 4，7β，10β，13α-六羟紫杉醇-11-烯-9-酮 4-乙酸 2-苯甲酸酯

化学结构式：



分子式：$C_{43}H_{53}NO_{14}$

分子量：807.88

【性状】

本品为无色至微黄色的澄明黏稠液体。

【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 HER 2 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。

胃癌

多西他赛联合顺铂和 5-氟尿嘧啶（TCF 方案）用于治疗既往未接受过化疗的晚期胃腺癌，包括胃食管结合部腺癌。

【规格】

1.0ml: 20mg

【用法用量】

多西他赛只能用于静脉输注。

推荐剂量：

一般性

多西他赛的推荐剂量为每三周 75mg/m^2 滴注一小时。为减少体液潴留的发生和严重性，减轻过敏反应的严重性，除有禁忌外,所有患者在接受多西他赛治疗前均必须预服药物。此类药物只能包括口服糖皮质激素类，如地塞米松，在多西他赛输注一天前服用，每天 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^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；中性粒细胞数目持续一周以上低于 500/mm^3；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 8 mg（见《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^2 及环磷酰胺 500mg/m^2 一小时后，给予多西他赛 75mg/m^2，每三周一次，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，多西他赛用药的推荐剂量为 100mg/m^2。一线用药时，多西他赛 75mg/m^2 联合阿霉素（50mg/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：100mg/m^2，每三周一次，曲妥

珠单抗每周一次。在一项关键临床研究中，多西他赛首次静脉给药应于曲妥珠单抗第一次用药后一天。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，对于既往未经治疗的患者推荐剂量为多西他赛 75mg/m^2 并立即给予顺铂 75mg/m^2 静脉输注 30-60 分钟。对于既往含铂治疗失败的患者，多西他赛推荐剂量为 75mg/m^2 单药治疗。

前列腺癌

推荐剂量为多西他赛75mg/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（见《临床试验》）。

胃癌

推荐剂量为多西他赛 60mg/m^2 输注 1 小时，随后给予顺铂 60mg/m^2 输注 1-3 小时（均仅在用药第1天），在顺铂输注结束时开始输注5-氟尿嘧啶每天剂量600mg/m^2 持续 24 小时静脉输注，连续 5 天。治疗每三周重复一次。顺铂治疗前患者必须接受止吐药治疗并适度水化。发生发热性中性粒细胞减少症或伴中性粒细胞减少症的感染或中性粒细胞减少症持续 7 天以上（参见治疗中调整剂量部分）时，在第二个周期和/或随后的周期推荐使用重组粒细胞集落刺激因子（G-CSF）。患者需口服地塞米松作为预防用药，避免过敏反应的发生，降低和/或延迟皮肤毒性和多西他赛相关的液体潴留的发生。按以下规定时间服用：

地塞米松 8mg 口服，共 6 次。

1. 化疗前夜
2. 化疗当天清晨睡醒后即刻
3. 输注多西他赛前 1 小时
4. 化疗当晚
5. 化疗后一天的早晨
6. 化疗后一天的晚上

治疗中调整剂量：

一般性：

多西他赛应用于中性粒细胞计数≥1500/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；中性粒细胞数目<500/mm^{3}持续一周以上；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 100mg/m^{2}减至 75mg/m^2，及/或由 75mg/m^{2}减至 60mg/m^2。若患者在60mg/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，出现并发性中性粒细胞减少（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60mg/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 减至 60mg/ m^2。发生 3 级或 4 级口腔炎的患者应将剂量减至 60mg/m^2。

与曲妥珠单抗联合用药时，对于曲妥珠单抗剂量调整，见其产品说明书。

联合顺铂治疗

对于起始剂量为多西他赛 75mg/m^{2}联合顺铂的患者，且前期疗程中曾出现血小板最低值<25000/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 65mg/m^2。顺铂剂量调整，见其产品说明书。

联合顺铂与 5-氟尿嘧啶治疗：

对于起始剂量为多西他赛 60mg/m^{2}联合顺铂与 5-氟尿嘧啶（5-FU）的晚期或复发性胃癌患者，在治疗中发生严重的血液学毒性和/或非血液学毒性时可调整剂量。使用 NCI－CTC 3.0 标准对毒性反应进行分级。

一些毒性反应（如腹泻）可促使联合用药中一种以上的药物减量。

如果患者发生了某种毒性反应，而建议的处理方案出现矛盾时，应采用推荐的最保守的剂量调整（适合最严重毒性的剂量减少）。注意：因毒性反应降低的剂量不必再次增量。

毒性反应发生时可进行两次连续药物减量；如果两次减量和/或最长达 2 周的延迟给药仍不能缓解这种毒性反应，应终止治疗。

血液学毒性：

若使用 G-CSF 后仍有发热性中性粒细胞减少，中性粒细胞减少持续时间延长，或中性粒细胞减少性感染的情况发生，多西他赛剂量应降低 20%。若再次出现并发性中性粒细胞减少，多西他赛剂量应再次降低 20%。如果血小板减少至<50×10^9/L，多西他赛应减量 20%。当中性粒细胞计数恢复至≥1.5×10^9/L 并且血小板计数恢复至≥75×10^9/L 的患者，方可进行下一疗程的治疗，并按照上个周期中出现的最严重的不良事件进行剂量调整。

胃肠道毒性：

毒性	**剂量调整**
腹泻 3 级	首次出现：5-FU 剂量降低 20% 第二次出现：多西他赛剂量降低 20% 第三次出现：停止治疗
腹泻 4 级	首次出现：同时减少多西他赛和 5-FU 剂量的 20%， 第二次出现：停止治疗。
口腔炎 3 级	首次出现并持续超过 48 小时：5-FU 剂量降低 20%， 第二次出现：在后续疗程中停用 5-FU， 第三次出现：多西他赛剂量降低 20%。
口腔炎 4 级	首次出现：在后续疗程中停用 5-FU， 第二次出现：多西他赛剂量降低 20%。

皮肤反应：疗程中出现 3 级皮肤反应时，应延迟给药至≤1 级，同时多西他赛减量 20%后再次治疗。

指甲改变：不进行剂量调整。

特殊人群：

肝功能有损害的患者：根据 100mg/m^2 多西他赛单药治疗的药代动力学数据，ALT 和/或 AST>1.5×ULN 同时碱性磷酸酶>2.5×ULN 的患者，多西他赛的推荐剂量为 75mg/m^2（见《注意事项》及《药代动力学》）。对于血清胆红素>ULN 和/或 ALT 及 AST>3.5×ULN 并伴有碱性磷酸酶>6×ULN 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。

多西他赛联合顺铂与 5-FU 治疗胃癌，在关键的临床研究中，不包括 ALT 和/或 AST>1.5×ULN 同时碱性磷酸酶>2.5×ULN，和胆红素>ULN 的患者。对于此类患者除非有严格的使用指证，否则不应使用，也无减量使用建议。在其它适应症中也无肝功能有损害的患者多西他赛联合治疗的数据。

【不良反应】

从以下单药治疗及联合用药的患者中，收集了与多西他赛很可能或可能相关的不良反应：

. 1312例患者接受100mg/m^2以及121例患者接受75mg/m^2多西他赛单药治疗。

. 258例患者接受75mg/m^2多西他赛联合阿霉素50mg/m^2治疗。

. 406例患者接受75mg/m^2多西他赛联合顺铂75mg/m^2治疗。

. 92例患者接受多西他赛联合曲妥珠单抗治疗。

. 332例患者接受多西他赛联合强的松或强的松龙治疗。

. 1276例患者（744例在TAX316试验，532例在GEICAM9805试验）接受多西他赛与阿霉素及环磷酰胺联合治疗。

. 300例胃癌患者（221例为III期临床试验受试者，79例为II期临床试验受试者）接受多西他赛联合顺铂与5-FU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 术语和 MedDRA 术语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。频度定义为：非常常见（≥1/10），常见（≥1/100，<1/10）；不常见（≥1/1000，<1/100）；罕见（≥1/10000，<1/1000）；非常罕见（<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《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^3）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。当多西他赛与其它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，列出报告发生率≥10%的不良事件（所有级别）。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：

免疫系统疾病

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：面部潮红，伴或不伴有瘙痒的皮疹，胸闷，背痛，呼吸困难及发热或寒战。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《注意事项》）。

各类神经系统疾病

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《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。

皮肤及皮下组织类疾病

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），或发生在臂部，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后一周内。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导（见《用法用量》及《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。

全身性疾病及给药部位各种反应

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。

体液潴留包括如外周水肿，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。体液潴留的发生率及程度是可蓄积的（见《注意事项》)。

多西他赛 100mg/m² 单药：

MedDRA 系统器官分类	**非常常见不良反应**	**常见不良反应**	**不常见不良反应**
感染及侵染类疾病	感染（G3/4： 5.7%，包括脓毒症及肺炎，致死性占 1.7%）	感染合并四级中性粒细胞减少（G3/4：4.6%）	
血液及淋巴系统疾病	中性粒细胞减少（G4：76.4%）；贫血（G3/4：8.9%）；发热性中性粒细胞减少	血小板减少症（G4：0.2%）	
免疫系统疾病	超敏反应（G3/4：5.3%）		
代谢及营养类疾病	厌食		
各种神经系统疾病	外周感觉神经病（G3：4.1%）；外周运动神经元病（G3/4：4%） 味觉异常（重度 0.07%）		
心脏器官疾病		心律失常（G3/4：0.7%）	心力衰竭
血管及淋巴管类疾病		低血压； 高血压； 出血	
呼吸系统、胸及纵隔疾病	呼吸困难（重度 2.7%）		
胃肠系统疾病	口腔炎（G3/4：5.3%）；	便秘（重度 0.2%）；	食道炎（重

	腹泻（G3/4：4%）； 恶心（G3/4：4%）； 呕吐（G3/4：3%）	腹痛（重度 1%）； 胃肠道出血（重度 0.3%）	度 0.4%）
皮肤及皮下组织类疾病	脱发 皮肤反应（G3/4：5.9%）； 指甲改变（重度 2.6%）。		
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肌痛（重度 1.4%）	关节痛	
全身性疾病及给药部位各种反应	体液潴留（重度：6.5%）； 虚弱（重度 11.2%）； 疼痛	注射部位反应； 非心源性胸痛（重度 0.4%）	
各类检查		G3/4 血胆红素升高（<5%）； G3/4 血碱性磷酸酶升高（<4%）； G3/4AST 升高（<3%）； G3/4ALT 升高（<2%）	

血液及淋巴系统疾病

罕见：出血事件合并 G3/4 血小板减少症。

各类神经系统疾病

数据表明多西他赛 100mg/m^2 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。

皮肤及皮下组织类疾病

非常罕见：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。

全身性疾病及给药部位各种反应

至治疗中断的中位累积剂量为超过 1,000mg/m^2，至体液潴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潴留的起始时间，预防用药患者（中位累积剂量： 818.9mg/m^2）比未预防用药患者（中位累积剂量：489.7mg/m^2）延迟；然而，有报导在某些患者中，在治疗早期发生体液潴留。

多西他赛 75mg/m^2 单药：

MedDRA 系统器官分类	**非常常见不良反应**	**常见不良反应**
感染及侵染类疾病	感染（G3/4：5%）；	
血液及淋巴系统疾病	中性粒细胞减少（G4：54.2%）； 贫血（G3/4：10.8%）； 血小板减少症（G4：1.7%）。	发热性中性粒细胞减少
免疫系统疾病		超敏反应（无重度事件）
代谢及营养类疾病	厌食	
各类神经系统疾病	外周感觉神经病（G3：0.8%）	外周运动神经元病（G3：2.5%）
心脏器官疾病		心律失常（无重度事件）；
血管及淋巴管类疾病		低血压

胃肠系统疾病	恶心（G3/4：3.3%）； 口腔炎（G3/4：1.7%）； 呕吐（G3/4：0.8%）； 腹泻（G3/4：1.7%）	便秘
皮肤及皮下组织类疾病	脱发；皮肤反应（G3/4：0.8%）	指甲改变（重度 0.8%）
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		肌痛
全身性疾病及给药部位各种反应	虚弱（重度 12.4%）； 体液潴留（重度 0.8%）； 疼痛	
各类检查		G3/4 血胆红素升高（<2%）

多西他赛 75mg/m2 联合阿霉素：

MedDRA 系统器官分类	**非常常见不良反应**	**常见不良反应**	**不常见不良反应**
感染及侵染类疾病	感染（G3/4：7.8%）；		
血液及淋巴系统疾病	中性粒细胞减少（G4：91.7%）； 贫血（G3/4：9.4%）； 发热性中性粒细胞减少； 血小板减少症（G4：0.8%）		
免疫系统疾病		超敏反应（G3/4：1.2%）	
代谢及营养类疾病		厌食	
各类神经系统疾病	外周感觉神经病（G3：0.4%）	外周运动神经元病（G3：0.4%）	
心脏器官疾病		心力衰竭； 心律失常（无重度事件）	
血管及淋巴管类疾病			低血压
胃肠系统疾病	恶心（G3/4：5%）； 口腔炎（G3/4：7.8%）； 腹泻（G3/4：6.2%）； 呕吐（G3/4：5%）； 便秘		
皮肤及皮下组织类疾病	脱发； 指甲改变（重度 0.4%）； 皮肤反应（无重度事件）		
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		肌痛	
全身性疾病及给药部位各种反应	虚弱（重度 8.1%）； 体液潴留（重度 1.2%）； 疼痛	注射部位反应	
各类检查		G3/4 血胆红素升高（<2.5%）； G3/4 血碱性磷酸酶升高（<2.5%）	G3/4AST 升高（<1%）； G3/4ALT 升高（<1%）

多西他赛 75mg/m^2 联合顺铂：

MedDRA 系统器官分类	**非常常见不良反应**	**常见不良反应**	**不常见不良反应**

感染及侵染类疾病	感染（G3/4：5.7%）。		
血液及淋巴系统疾病	中性粒细胞减少（G4：51.5%）； 贫血（G3/4：6.9%）； 血小板减少症（G4：0.5%）；	发热性中性粒细胞减少	
免疫系统疾病	超敏反应（G3/4：2.5%）		
代谢及营养类疾病	厌食		
各类神经系统疾病	外周感觉神经病（G3：3.7%）；外周运动神经元病（G3/4：2%）		
心脏器官疾病		心律失常（G3/4：0.7%）	心力衰竭
血管及淋巴管类疾病		低血压（G3/4：0.7%）	
胃肠系统疾病	恶心（G3/4：9.6%）； 呕吐（G3/4：7.6%）； 腹泻（G3/4：6.4%）； 口腔炎（G3/4：2%）	便秘	
皮肤及皮下组织类疾病	脱发 指甲改变（重度 0.7%）； 皮肤反应（G3/4：0.2%）		
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肌痛（重度 0.5%）		
全身性疾病及给药部位各种反应	虚弱（重度 9.9%）。 体液潴留（重度 0.7%）； 发热（G3/4：1.2%）	注射部位反应； 疼痛	
各类检查		G3/4 血胆红素升高（2.1%）； G3/4ALT 升高（1.3%）	G3/4AST 升高（0.5%）； G3/4 血碱性磷酸酶升高（0.3%）

多西他赛 100mg/m² 联合曲妥珠单抗：

MedDRA 系统器官分类	**非常常见不良反应**	**常见不良反应**
血液及淋巴系统疾病	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生素）或中性粒细胞减少性脓毒症	
代谢及营养类疾病	厌食	
精神异常	失眠	
各类神经系统疾病	感觉异常；头痛；味觉异常；感觉减退；	
眼器官异常	流泪增加；结膜炎	
心脏器官疾病		心力衰竭
血管及淋巴管类疾病	淋巴水肿	
呼吸系统,胸及纵隔疾病	鼻衄；咽喉痛；鼻咽炎；呼吸困难；咳嗽；鼻溢液	
胃肠系统疾病	恶心；腹泻；呕吐；便秘；口腔炎；消化不良；腹痛	
皮肤及皮下组织类疾病	脱发；红斑；皮疹；指甲改变	
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肌痛；关节痛；肢体疼痛；骨痛；背痛	
全身性疾病及给药部位各种反应	虚弱；外周水肿；发热；疲劳；粘膜炎；疼痛；流感样疾病；胸痛；寒战	
各类检查	体重增加	

血液及淋巴系统疾病

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^2 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。与多西他赛单药相比，发热性中性粒细胞减少/中性粒细胞减少性脓毒症的发生率高于多西他赛联合曲妥珠单抗治疗组患者（23%比 17%）。

心脏器官疾病

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力衰竭，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%。

多西他赛 75mg/m^2 联合强的松或强的松龙：

MedDRA 系统器官分类	**非常常见不良反应**	**常见不良反应**
感染及侵染类疾病	感染（G3/4：3.3%）	
血液及淋巴系统疾病	中性粒细胞减少（G3/4：32%）； 贫血（G3/4：4.9%）	血小板减少（G3/4：0.6%）； 发热性中性粒细胞减少
免疫系统疾病		超敏反应（G3/4：0.6%）
代谢及营养类疾病	厌食（G3/4：0.6%）	
各类神经系统疾病	外周感觉神经病（G3/4：1.2%） 味觉异常（G3/4：0％）	外周运动神经元病（G3/4：0%）
眼器官异常		流泪增加（G3/4：0.6%）
心脏器官疾病		左心室功能减退（G3/4：0.3%）
呼吸系统,胸及纵隔疾病		鼻衄（G3/4：0%）； 呼吸困难（G3/4：0.6%）； 咳嗽（G3/4：0%）
胃肠系统疾病	恶心（G3/4：2.4%）； 腹泻（G3/4：1.2%）； 口腔炎/咽炎（G3/4：0.9%）； 呕吐（G3/4：1.2%）	
皮肤及皮下组织类疾病	脱发； 指甲改变（无重度事件）	剥脱性皮疹（G3/4：0.3%）
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		关节痛（G3/4：0.3%）； 肌痛（G3/4：0.3%）
全身性疾病及给药部位各种反应	疲劳（G3/4：3.9%）； 体液潴留（重度：0.6%）	

以下相关数据来源于中国前列腺癌注册研究，该结果与上表类似，未发现新的不良反应。

MedDRA 系统器官分类	**非常常见不良反应**	**常见不良反应**

感染和侵染类疾病		肺部感染 (G3/4: 1.8%) 感染（G3/4：0.9%）
血液及淋巴系统异常		发热性中性粒细胞减少症（G3/4：1.8%）
各类检查	嗜中性粒细胞计数降低 (G3/4:57.66%)； 白细胞计数降低（G3/4：17.12%）	血红蛋白降低(G3/4:3.6%)；
胃肠道疾病		口腔溃疡(G3/4:0.9%)； 咽炎（G3/4：0.9%） 恶心 腹泻(G3/4: 1.8%)；
皮肤及皮下组织异常		脱发(G3/4:3.6%)；
全身及注射部位异常		疲乏 发热（G3/4：4.5%）

多西他赛 75mg/m² 联合阿霉素及环磷酰胺在淋巴结阳性（TAX-316）和淋巴结阴性（GEICAM9805）的乳腺癌患者的整合数据不良反应列表：

MedDRA 系统器官分类	**非常常见不良反应**	**常见不良反应**	**不常见不良反应**
感染及侵染类疾病	感染（G3/4：2.4%）； 中性粒细胞减少性感染 G3/4：2.6%）。		
血液及淋巴系统疾病	贫血（G3/4：3%）； 中性粒细胞减少（G3/4：59.2%）； 血小板减少症（G3/4：1.6%）； 发热性中性粒细胞减少（G3/4：NA）		
免疫系统疾病		超敏反应（G3/4：0.6%）	
代谢及营养类疾病	厌食（G3/4：1.5%）		
各类神经系统疾病	味觉异常（G3/4：0.6%） 外周感觉神经病（G3/4：<0.1%）	外周运动神经元病（G3/4：0%）；	晕厥（G3/4：0%） 神经毒性（G3/4：0%）； 嗜睡（G3/4：0%）
眼器官异常	结膜炎（G3/4：<0.1%）	流泪增加（G3/4<0.1%）	
心脏器官疾病		心律失常（G3/4：0.2%）	
血管及淋巴管类疾病	潮热（G3/4：0.5%）	低血压（G3/4：0%） 静脉炎（G3/4：0%）	淋巴水肿（G3/4：0%）
呼吸系统,胸及纵隔疾病		咳嗽（G3/4：0%）	
胃肠系统疾病	恶心（G3/4：5.0%）； 口腔炎（G3/4：6.0%）； 呕吐（G3/4：4.2%）； 腹泻（G3/4：3.4%）； 便秘（G3/4：0.5%）	腹痛（G3/4：0.4%）	
皮肤及皮下组织类疾病	脱发（持续性<3%） 皮肤病变（G3/4：0.6%）； 指甲改变（G3/4：0.4%）		
各种肌肉骨骼及结缔	肌痛（G3/4：0.7%）；		

组织疾病	关节痛（G3/4：0.2%）		
生殖系统及乳腺疾病	闭经（G3/4：NA）		
全身性疾病及给药部位各种反应	虚弱（G3/4：10.0%）； 发热（G3/4：NA）； 外周水肿（G3/4：0.2%）		
各类检查		体重增加（G3/4：0%）； 体重减少（G3/4：0.2%）	

各类神经系统疾病

在淋巴结阳性乳腺癌研究中（TAX316）在化疗结束时在有外周感觉神经病变的84例患者中10例患者随访期间观察到外周感觉神经病变仍在持续。

在淋巴结阴性乳腺癌研究中（GEICAM 9805）在化疗结束时在有外周感觉神经病变的10例患者中3例患者随访期间观察到外周感觉神经病变仍在持续。

心脏器官疾病

在TAX316研究中，26例（3.5%）TAC组患者和17例（2.3%）FAC患者，发生了充血性心力衰竭。除了每个治疗组的一例患者，所有以上患者均在治疗期30天后诊断为充血性心力衰竭。2例TAC组患者和4例FAC组患者均死于心力衰竭。

在GEICAM 9805研究中，3例（0.6%）TAC组患者和3例（0.6%）FAC组患者在随访期，发生了充血性心力衰竭。1例TAC组患者死于扩张型心肌病。随访结束后，TAC组中没有患者发生充血性心力衰竭。

皮肤和皮下组织类疾病

在TAX316研究中，有687例TAC组患者和645例FAC组患者，在化疗结束后的随访期间报道有脱发现象。

随访期末，有29例TAC组患者（3.9%）和16例FAC组患者（2.2%）观察到持续脱发现象。

在 GEICAM9805 研究中，有 49 例（9.2%）TAC 组患者和 35 例（6.7%）FAC 组患者，在化疗结束后的随访期间报道仍有脱发现象。随访期末，有 3 例（0.6%）TAC 组患者和 1 例（0.2%）FAC 组患者观察到持续脱发现象。

生殖系统及乳腺疾病

在TAX316研究中，在化疗结束时在有闭经的202例患者中121例患者随访期间观察到闭经正在持续。

在 GEICAM9805 研究中，在中位随访 10 年 5 个月时，有 18 例（3.4%）TAC 组患者和 5 例（1.0%）FAC 组患者观察到持续闭经现象。

全身性疾病及给药部位各种反应

在TAX316研究中，在化疗结束时，在有淋巴水肿的11例TAC组患者中6例患者在随访期间观察到淋巴水肿仍在持续；在有外周水肿的119例TAC组患者中19例患者随访期间观察到外周水肿仍在持续。23例FAC组患者中4例患者随访期观察到外周水肿仍在持续。

在GEICAM 9805研究中，在化疗结束时，在有淋巴水肿的5例TAC组患者中4例患者和随访期间观察到淋巴水肿仍在持续，在有外周水肿的4例TAC组患者随访期间观察到外周水肿得到解决。2例FAC组患者中1例患者随访期间观察到淋巴水肿仍在持续。

急性白血病/骨髓增生异常综合征

在TAX316研究为期十年的随访中，744例TAC组患者中的4例，736例FAC组患者中的1例，被报道患急性白血病。744例TAC组患者中的2例，736例FAC组患者中的1例，被报道患骨髓增生异常综合征。

在GEICAM 9805研究为期十年的随访中，在532例TAC组患者中的1例患者（0.2%）出现急性白血病，FAC组患者中没有报告病例。两个治疗中组均没有患者诊断为骨髓增生异常综合征。

中性粒细胞减少并发症

下面的表格中显示，4级中性粒细胞减少，发热性中性粒细胞减少和中性白细胞减少性感染的发病率在GEICAM9805研究TAC组接受G-CSF一级预防的患者中降低。TAC组患者接受或未接受G-CSF一级预防的中性粒细胞减少的并发症发生情况（GEICAM 9805）。

	未接受G-CSF一级预防（n = 111） n （%）	**接受G-CSF 一级预防（n = 421）n （%）**
中性粒细胞减少（G 4）	104（93.7）	135（32.1）
发热性嗜中性粒细胞减少	28 （25.2）	23（5.5）
中性白细胞减少性感染	14（12.6）	21（5.0）
中性白细胞减少性感染（G3/4）	2（1.8）	5（1.2）

多西他赛 75mg/m² 联合顺铂及 5-氟尿嘧啶治疗胃腺癌（根据 V325 研究）不良反应列表：

MedDRA 系统器官分类	**非常常见不良反应**	**常见不良反应**
感染及侵染类疾病	中性粒细胞减少性感染； 感染（G3/4：11.7%）	
血液及淋巴系统疾病	贫血（G3/4：20.9%）； 中性粒细胞减少（G3/4：83.2%）； 血小板减少症（G3/4：8.8%）；	

	发热性中性粒细胞减少	
免疫系统疾病	超敏反应（G3/4：1.7%）	
代谢及营养类疾病	厌食（G3/4：11.7%）	
各类神经系统疾病	外周感觉神经病（G3/4：8.7%）	头晕（G3/4：2.3%）； 外周运动神经元病（G3/4：1.3%）
眼器官异常		流泪增加（G3/4：0%）
耳及迷路类疾病		听力损伤（G3/4：0%）
心脏器官疾病		心律失常（G3/4：1.0%）
胃肠系统疾病	腹泻（G3/4：19.7%）； 恶心（G3/4：16.0%）； 口腔炎（G3/4：23.7%）； 呕吐（G3/4：14.3%）	便秘（G3/4：1.0%）； 胃肠痛（G3/4：1.0%）； 食道炎/吞咽困难/吞咽疼痛（G3/4：0.7%）
皮肤及皮下组织类疾病	脱发（G3/4：4.0%）	皮疹/瘙痒（G3/4：0.7%）； 指甲改变（G3/4：0.7%）； 脱皮（G3/4：0%）
全身性疾病及给药部位各种反应	困倦（G3/4：19.0%）； 发热（G3/4：2.3%）； 体液潴留（严重/危及生命：1.0%）	

血液及淋巴系统异常

发热性中性粒细胞减少和中性粒细胞减少性感染的发生率分别为17.2%和13.5%，且与是否使用G-CSF无关。19.3％的患者（10.7％周期）使用G-CSF作为二级预防用药。当患者预防使用G-CSF时，发热性中性粒细胞减少和中性粒细胞减少性感染的发生率分别为12.1％和3.4％，而不使用G-CSF时，发生率分别为15.6％和12.9％。

多西他赛 60mg/m² 联合顺铂及 5-氟尿嘧啶治疗晚期胃腺癌（根据中国 DOCET_L_02195 研究）不良反应列表：

MedDRA 系统器官分类	**非常常见不良反应**	**常见不良反应**	**不常见不良反应**
感染及侵染性疾病		感染（G3/4：0.8）	传染性小肠结肠炎（G3/4：0.8%）； 脓毒性休克（G3/4：0.8）
血液及淋巴系统疾病	贫血（G3/4：5.0%）； 发热性中性粒细胞减少（G3/4：12.6%）		白细胞减少（G3/4：0.8%）
免疫系统异常			超敏反应（G3/4：0.8%）
代谢及营养异常	食欲下降（G3/4：2.5%）	低钠血症（G3/4：3.4%） 低钙血症（G3/4：0.8%） 低钾血症（G3/4：1.7%） 低镁血症；低蛋白血症	
精神异常			认知障碍；谵妄（G3/4：0.8%）

各类神经系统疾病		头晕；感觉减退	外周感觉神经病（G3/4：0.8%） 晕厥（G3/4：0.8%） 头痛；掌跖红肿疼痛综合征
耳及迷路类疾病			听觉减退（G3/4：0.8%）
心脏器官疾病			心悸
胃肠系统疾病	腹泻（G3/4：12.6%）； 恶心（G3/4：2.5%）； 口腔炎（G3/4：4.2%）； 口腔溃疡（G3/4：3.4%） 呕吐（G3/4：7.6%）	便秘； 腹痛（G3/4：0.8%）； 肠梗阻（G3/4：1.7%）；呃逆；消化不良；腹胀；口干；呕血；食管炎	腹部不适；肛门脓肿；结肠炎；味觉障碍；黑便；口腔粘膜红斑
肝胆系统疾病		高胆红素血症	肝损伤； 肝脏功能异常
肾脏疾病及泌尿系统疾病		肾脏损害	
血管及淋巴管类疾病			低血压
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		关节痛	背痛；肌痛；肢体疼痛
皮肤及皮下组织类疾病	脱发（G3/4：3.4%）		皮疹；皮下出血；指甲色素沉着
全身性疾病及给药部位各种反应	乏力（G3/4：1.7%）；	发热（G3/4：0.8%）；疲乏；胸部不适；不适；外周水肿	面部潮红；疼痛
呼吸系统、胸及纵隔疾病		口咽疼痛	扁桃体炎
生殖系统及乳腺疾病			月经不规律
各类检查	白细胞计数降低（G3/4：52.1%）； 嗜中性粒细胞计数降低（G3/4：60.5%）； 血红蛋白降低（G3/4：3.4%） 血小板计数降低（G3/4：1.7%）； 淋巴细胞计数降低（G3/4：10.1%）； 红细胞计数降低； 丙氨酸氨基转移酶升高（G3/4：0.8%）； 天门冬氨酸氨基转移酶升高（G3/4：1.7%）	血胆红素升高； 血碱性磷酸酶升高； 肾肌酐清除率降低； 血葡萄糖升高； 白细胞计数升高（G3/4：0.8%）； 单核细胞计数降低（G3/4：0.8%）	血肌肝升高； 血镁降低； 血白蛋白降低；血尿素升高； 总蛋白降低

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/或放疗联合应用时，非常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征。

当联合第二原发恶性肿瘤相关的其他抗癌治疗时，已报道发生第二原发恶性肿瘤，包括非霍奇金淋巴瘤和肾癌。

血液及淋巴系统疾病

骨髓抑制及其他血液学不良反应有所报导。可见报导弥散性血管内凝血（DIC）常伴有脓毒症或多器官衰竭。

免疫系统疾病

罕见有报道过敏性休克病例，非常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。据报道，对紫杉醇有过敏史的患者，使用多西他赛有潜在的致命性超敏反应。

各类神经系统疾病

多西他赛治疗后罕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。

眼器官异常

罕见报导一过性的视觉障碍（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，罕见报导伴或不伴有结膜炎的流泪，非常罕见报导由于泪管阻塞导致的多泪。

同其他紫杉烷类药物一样，多西他赛治疗后可见报导囊样斑点水肿。

耳及迷路类疾病

罕见报道耳毒性、听力损伤和/或听觉丧失，包括其他耳毒性药物造成的病例。

心脏器官疾病

罕见心肌梗塞报导。

在使用多西他赛与阿霉素，5-氟尿嘧啶和/或环磷酰胺的联合方案治疗的患者中报道了室性心律失常，包括室性心动过速，有时是致命的。

血管及淋巴管类疾病

罕见报导静脉栓塞事件。

呼吸系统、胸及纵隔疾病

罕见报导急性呼吸窘迫综合征，间质性肺炎，间质性肺疾病，肺纤维化及呼吸衰竭。罕见报导合并放射性化疗患者出现放射性肺炎。

胃肠系统疾病

罕见胃肠道事件如胃肠道穿孔，缺血性肠炎，结肠炎及中性粒细胞减少性小肠结肠炎。罕见肠阻塞及肠梗阻报导。

已报道小肠结肠炎，包括结肠炎，缺血性结肠炎和中性粒细胞减少性小肠结肠炎，有可能导致致命性结果。

肝胆系统异常

非常罕见肝炎报导，有时对先前存在肝脏疾患的患者是致命的。

皮肤及皮下组织类疾病

非常罕见报导多西他赛伴随的皮肤红斑狼疮和大疱状皮疹如多形性红斑或Stevens-Johnson综合征，中毒性表皮坏死松解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。也有报导永久性脱发（频率未知）。

全身性疾病及给药部位各种反应

罕见报导放射治疗回忆反应。

体液潴留不伴有急性少尿或低血压。罕见报导脱水及肺水肿发生。

肾脏和泌尿系统不良反应

肾功能不全和肾衰可见报导，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。

代谢及营养类疾病

已报告了电解质失衡的病例，以及低钠血症的病例，低钠血症常伴有脱水，呕吐和肺炎。

观察到低钾血症、低镁血症和低钙血症，通常与胃肠疾病，特别是与腹泻有关。

【禁忌】

对本活性物质或任何一种辅料过敏。

多西他赛不应用于基线中性粒细胞计数<1500/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《注意事项》及《用法用量》）。

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。

【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，除非有禁忌证，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8 mg（见《用法用量》）。

本品为无乙醇多西他赛注射液，不要将本品与其他含乙醇的多西他赛注射液混合使用。

血液学

中性粒细胞减少是多西他赛治疗最常见的不良反应。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≥1500/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/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》）。

应严密监测多西他赛联合顺铂与5-FU治疗（TCF）的患者，当预防使用G-CSF后出现发热性中性粒细胞减少和中性粒细胞减少性感染的几率降低。并且，接受TCF治疗的患者应预防使用G-CSF以降低发生并发性中性粒细胞减少症（发热性中性粒细胞减少，中性粒细胞减少持续时间延长，或中性粒细胞减少性感染）的危险性。（见《用法用量》和《不良反应》）。

应严密监测多西他赛联合阿霉素及环磷酰胺（TAC）的患者，当给予G-CSF作为一级预防后出现发热性中性粒细胞减少和中性粒细胞减少性感染的几率降低。并且，接受TAC辅助治疗的患者应考虑给予G-CSF一级预防以降低发生并发性中性粒细胞减少症（发热性中性粒细胞减少，中性粒细胞减少持续时间延长，或中性粒细胞减少性感染）的危险性。（见《用法用量》和《不良反应》）。

胃肠道反应

对中性粒细胞减少症的患者应特别谨慎，尤其可能出现胃肠道并发症的风险。小

肠结肠炎在任何时候都有可能发生，并且在发病的第一天就可能导致死亡。应密切监测患者的严重胃肠道毒性早期临床表现（见《不良反应》）。

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。已有报导，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性反应。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。

曾经有过紫杉醇过敏反应史的患者对多西他赛可能会产生潜在致命的过敏反应。

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。有报导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 100mg/m^2 剂量的患者，如果血清转氨酶（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，如毒性死亡，包括致死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 75mg/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证，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。

多西他赛联合顺铂与 5-FU 治疗胃癌，在关键的临床研究中，不包括 ALT 和/或 AST>1.5×ULN 同时碱性磷酸酶>2.5×ULN，胆红素>ULN 的患者。对于此类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。在其它适应症中也无肝功能有损害的患者多西他赛联合用药的数据。

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。

在接受多西他赛联合用药方案（包括阿霉素，5-氟尿嘧啶和/或环磷酰胺）的患者中，报道有室性心律失常发生，包括室性心动过速（有时是致命）（见《不良反应》）。推荐进行基线心脏评估。

眼器官异常

同其他紫杉烷类药物一样，在接受多西他赛治疗的患者中，也报道了囊样斑点水肿，患有视觉损伤的患者需要接受及时和完整的眼科检查。如果患者被诊断出囊样斑点水肿，则需要立即停止多西他赛的使用，并进行适当的治疗（见《不良反应》）。

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持续时间延长，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，应对患者充血性心力衰竭的症状进行监测。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，需要对发生迟发型脊髓发育不良或骨髓性白血病的危险性进行血液学随访。

第二原发恶性肿瘤

已报道多西他赛联合已知第二原发性恶性肿瘤相关的抗癌治疗时，发生了第二原发性恶性肿瘤。多西他赛联合治疗后数月/年发生第二原发恶性肿瘤（包括急性髓性样白血病，骨髓增生异常综合征，非霍奇金淋巴瘤和肾癌）。应监测患者的第二原发恶性肿瘤的发生（见《不良反应》）。

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。（见《临床试验》）

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（TAX 326），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例前列腺癌患者接受多西他赛3周治疗方案的研究中，209例患者为65岁或以上，68例患者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高10%以上。

在一项 300 例胃癌患者接受多西他赛联合顺铂与 5-FU 治疗方案的研究中（221 例来自Ⅲ期临床试验，79 例来自Ⅱ临床试验），74 例患者为 65 岁或以上，4 例患者 75 岁以上。与年轻患者相比，老年患者严重不良事件发生率较高。与年轻患者相比，65 岁以上患者中下列不良事件（所有级别）：嗜睡、口腔炎、中性粒细胞减少性感染的发生率高 10%以上。

应严密监测接受 TCF 方案治疗的老年患者。

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，预注射液或注射溶液接触了皮肤，立即用肥皂和水彻底清洗。如果多西他赛注射液，预注射液或注射溶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。

【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。像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，但尚不清楚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。

【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。

与 CYP3A4 抑制剂合用可导致多西他赛在体内代谢减慢，其不良反应发生率可能因此而增加。如果与 CYP3A4 强抑制剂（例如：酮康唑，伊曲康唑，克拉霉素，茚地那韦，芳法唑酮，奈非那韦，利托那韦，沙奎那韦，泰利霉素和伏立康唑）的合用不可避免，需要严密的临床监测，同时，剂量调整可能是合适的选择。在一项有 7 个患者的药代动力学研究中，多西他赛与 CYP3A4 强抑制剂的联用导致多西他赛体内清除率降低高达 49%。

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导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。

【药物过量】

过量使用的已知症状及处置方法：

有少数药物过量报导，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、外周神经毒性及粘膜炎。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。

【临床试验】

乳腺癌

多西他赛联合阿霉素及环磷酰胺：辅助化疗

一个多中心，开放，随机的临床研究结果支持多西他赛在 18 至 70 岁的，可手术的淋巴结阳性乳腺癌，KPS≥80%的患者中作为辅助化疗。根据阳性淋巴结数目（1-3， 4+）分层后，1491 例患者随机接受阿霉素 50mg/m^2 及环磷酰胺 500mg/m^2

一小时后，给予多西他赛 75mg/m^2（TAC 组），或阿霉素 50mg/m^2 后氟尿嘧啶 500mg/m^2 及环磷酰胺 500mg/m^2（FAC 组）。两个方案组均每 3 周给药 1 次，共 6 个周期。多西他赛输注时间为 1 小时，所有其他药物均在第一天静脉推注给药。G-CSF 作为并发复杂中性粒细胞减少症（发热性中性粒细胞减少，中性粒细胞减少时间延长，或感染）患者的二级预防用药。TAC 组的患者接受口服抗生素预防治疗如环丙沙星（或类似药物）500mg，每天 2 次，口服，在每个周期的第 5 天起，连用 10 天。在 2 个组中，在化疗的最后一个周期结束后，雌激素及/或孕激素受体阳性患者接受他莫昔芬 20mg 每日 1 次，共用 5 年。根据当地的指导原则，69%的 TAC 组患者及 72%的 FAC 组患者接受了辅助放射治疗。

共进行了 2 次中期分析和 1 次最终分析。第一个中期分析计划在研究入选完成一半的日期后 3 年执行。第二个中期分析在总共记录 400 个 DFS 事件后执行，中间随访期为 55 个月。最终分析在所有患者完成他们的 10 年随访时实行（除非他们患者已经出现 DFS 事件或之前失访）。患者的无病生存期（DFS）是研究的主要疗效终点，患者的总生存期是次要疗效终点。

实际中位随访期达到 96 个月时执行了最终分析。TAC 研究结果显示：与 FAC 方案相比，接受 TAC 方案的患者的无病生存期明显延长。与接受 FAC 患者相比，接受 TAC 的患者 10 年复发率下降（分别为 39%，45%），即，绝对风险下降 6%（p = 0.0043）。TAC 的 10 年生存率与 FAC 组相比同样显著增加（分别为 76%，68%），即，死亡绝对风险下降 7%（p = 0.002）。但 4 个及以上淋巴结阳性患者观察到的 DFS 和 OS 获益无统计学显著性。

总的来说，研究结果证明，与 FAC 相比，TAC 具有正向的获益风险比。TAC 方案证明与 FAC 方案相比，在 ITT 人群中延长了主要疗效终点 DFS 和次要终点 OS，且均具有统计学显著性。无论淋巴结或激素受体状态，TAC 相比 FAC 都具有更大的获益。

根据预先确定的主要的预后因子对患者分层后，对分层后的患者进行了分析（见下面的表格）：

患者子集	患者数	无病生存期			总生存期		
		风险比*	95% CI	p =	风险比*	95% CI	p =
阳性淋巴结数目							
总体	745	0.80	（0.68-0.93）	0.0043	0.74	（0.61-0.90）	0.0020

1-3	467	0.72	（0.58-0.91）	0.0047	0.62	（0.46-0.82）	0.0008
4+	278	0.87	（0.70-1.09）	0.2290	0.87	（0.67-1.12）	0.2746
受体状态							
阳性	1132	0.84	（0.70-1.01）		0.76	（0.60-0.96）	
阴性	359	0.66	（0.50-0.89）		0.69	（0.49-0.96）	
Her-2 状态							
阳性	319	0.60	（0.43-0.83）		0.66	（0.45-0.96）	
阴性	943	0.88	（0.72-1.08）		0.79	（0.61-1.01）	

*风险比小于 1 时，表示 TAC 组的无病生存期及总生存期比 FAC 组长。

多西他赛单药治疗

有6项II期临床研究，对多西他赛单药治疗局部晚期或者转移性乳腺癌的效果进行了研究。117例患者以前没有接受过化疗（既往未治疗），111例患者以前接受过化疗（经过治疗的患者），其中包括83例在接受蒽环类药物化疗的过程中出现肿瘤进展的患者（对蒽环类药物耐药）。在这些临床试验中，多西他赛的剂量为100 mg/m²，静脉输注，输注的时间为1个小时，每3周给药一次。

- 对蒽环类药物耐药的患者，多西他赛单药治疗总缓解率（ORR）为56% ，完全缓解率（CR）为4.4%。
- 对蒽环类药物难治的患者，多西他赛单药治疗总缓解率（ORR）为46% ，完全缓解率（CR）为7.3% 。
- 对蒽环类药物耐药的患者，多西他赛单药治疗中位缓解持续时间为27周，对蒽环类药物难治的患者，多西他赛单药治疗中位缓解持续时间为28周。
- 对蒽环类药物耐药的患者，多西他赛单药治疗后，患者的中位生存期为11个月
- 49例蒽环类药物耐药的患者中，多西他赛单药治疗，对内脏转移的缓解率较高，为53.1%。
- 对蒽环类药物耐药的患者，多西他赛单药治疗，对肝脏转移的缓解率较高，为40%。
- 多西他赛单药治疗，对于软组织转移的缓解率为 63.2 %。

在两个 III 期对照研究中，对 326 例烷化剂或 392 例蒽环类药物治疗失败的转移性乳腺癌患者，使用多西他赛的推荐剂量及方案，即 100mg/m^2，每 3 周一次。

在烷化剂治疗失败的患者中，多西他赛以阿霉素（75mg/m^2，每 3 周一次）为对照。虽然对总生存时间（多西他赛 15 个月，阿霉素 14 个月，p=0.38）或至疾病

进展时间（多西他赛 27 周，阿霉素 23 周，p=0.54）没有影响，但多西他赛提高了缓解率（52% 比 37%，p=0.01）并缩短了至疾病缓解时间（12 周比 23 周，p=0.007）。3 例多西他赛治疗组患者（2%）由于体液潴留中断治疗，15 例阿霉素治疗组患者（9%）由于心脏毒性中断治疗（3 例充血性心力衰竭死亡）。

在蒽环类药物治疗失败的患者中，多西他赛以丝裂霉素 C 加长春花碱作对照（分别为 12mg/m^2 每 6 周一次及 6mg/m^2 每 3 周一次）。多西他赛提高缓解率（33%比 12%，p<0.0001），延长至疾病进展时间（19 周比 11 周，p=0.0004）及延长总生存期（11 个月比 9 个月，p=0.01）。

在此两项 III 期研究中，多西他赛的安全性与其在 II 期研究中的相同（见《不良反应》）。

在一个开放，多中心，随机III 期研究中，比较了多西他赛及紫杉醇，对先期使用过包括蒽环类药物在内治疗的晚期乳腺癌的治疗效果。共有449例患者随机接受多西他赛100mg/m²，输注1小时，或紫杉醇175mg/m 输注3小时。两个方案组均每3周给药一次。有效性结果见下表：

比较多西他赛及紫杉醇对晚期乳腺癌的治疗效果（若无特别说明，按意向治疗分析）

研究终点	**多西他赛 100 mg/m² n=225**	**紫杉醇175 mg/m² n=224**	**P 值（未调整的）**
中位生存（月） 95% CI	15.3 （13.3 – 18.5）	12.7 （10.5 – 14.8）	0.03
中位至疾病进展时间（周） 95% CI	24.6 （20 – 30.1）	15.6 （13.4 – 18.1）	<0.01
*总缓解率（ORR）（%） 95% CI	32.0 （25.9-38.1）	25.0 （19.3-30.7）	0.10
*在可评估人群中的ORR（%） 95% CI	37.0 （30.2-43.9）	26.0 （19.9-31.9）	0.02
中位缓解持续时间（周） 95% CI	32.4 （25.1 – 39.7）	19.9 （16.9 – 26）	0.01

*主要研究终点

在没有影响主要研究终点、总缓解率（32％比 25％，p＝0.10）情况下，多西他赛延长了中位至疾病进展时间（24.6 周比 15.6 周；p<0.01）和中位生存期（15.3 个月比 12.7 个月；p＝0.03）

最常见多西他赛的不良事件报告是中性粒细胞减少，发热性中性粒细胞减少，胃肠系统疾病，各类神经系统疾病，虚弱及体液潴留。多西他赛（55.4%）与紫杉醇（23.0%）相比，发生 G3/4 不良事件比率增高。在多西他赛组没有发生未预期

的不良事件报告。

多西他赛联合阿霉素：

在一个大型的随机 III 期研究中，有 429 例先期未经治疗的转移性患者，使用阿霉素（50mg/m^2）联合多西他赛（75mg/m^2）（AT 组）对照阿霉素（60mg/m^2）联合环磷酰胺（600mg/m^2）（AC 组）。两组方案均在每 3 周的第 1 日给药。

- 至疾病进展时间（TTP）在 AT 组明显长于 AC 组，p=0.0138。中位 TTP 在 AT 组为 37.3 周（95%CI：33.4-42.1），在 AC 组 31.9 周（95%CI：27.4-36.0）。
- 总缓解率（ORR）在 AT 组明显高于 AC 组，p=0.009。在 AT 组 ORR 为 59.3%（95%CI：52.8-65.9），在 AC 组 ORR 为 46.5%（95%CI：39.8-53.2）。
- 至治疗失败时间在 AT 组明显长于 AC 组，p=0.0479。

在此研究中，以下症状 AT 组比 AC 组发生率高：重度中性粒细胞减少症（90%比 68.6%），发热性中性粒细胞减少（33.3%比 10%），感染（8%比 2.4%），腹泻（7.5%比 1.4%），虚弱（8.5%比 2.4%），疼痛（2.8%比 0%）。另一方面，AC 组重度贫血症状较 AT 组发生率高（15.8%比 8.5%）。此外，AC 组中更高发生率但未达到统计学显著性的重度心脏毒性有：充血性心力衰竭（3.8%比 2.8%），绝对 LVEF 降低≥20%（13.1%比 6.1%），绝对 LVEF 降低≥30%（6.2%比 1.1%）。毒性死亡事件 AT 组 1 例（充血性心力衰竭），AC 组 4 例（1 例脓毒症休克，3 例充血性心力衰竭）。

在两组中，EORTC 问卷显示的生命质量具有可比性，并且在治疗及随防中是稳定的。

多西他赛 100mg/m^2 联合曲妥珠单抗：

在 HER2 基因过度表达的转移性乳腺癌患者中进行多西他赛联合曲妥珠单抗治疗的研究，此类患者先期未接受过转移性乳腺癌的化疗。186 例患者随机接受多西他赛（100mg/m^2）伴或不伴曲妥珠单抗；60%的患者前期接受过蒽环类辅助治疗。多西他赛联合曲妥珠单抗对无论前期是否接受过蒽环类辅助治疗的患者均有效。在本关键研究中用于测定 HER2 阳性的主要实验方法是免疫组织化学法（IHC）。小部分患者用荧光原位杂交法（FISH）。在此研究中，87%的患者 IHC 3+，95%的患者入组时 IHC 3+及/或 FISH 阳性。其疗效综述见下表：

参数	**多西他赛+曲妥珠单抗 [1] n=92**	**多西他赛 [1] n=94**
缓解率	61%	34%

（95%CI）	（50-71）	（25-45）
中位缓解时间（月） （95%CI）	11.4 （9.2-15.0）	5.1 （4.4-6.2）
中位 TTP（月） （95%CI）	10.6 （7.6-12.9）	5.7 （5.0-6.5）
中位生存期（月） （95%CI）	30.5[2] （26.8-ne）	22.1[2] （17.6-28.9）

TTP=进展时间；“ne”为不可评估或尚未达到。

[1] 全分析集（意向治疗）

[2] 估计的中位生存时间

非小细胞肺癌

患者前期经过化疗伴或不伴放射治疗

III 期临床研究中，既往经过化疗的患者，多西他赛 75mg/m^2 组相比最佳支持疗法组（BSC）的至疾病进展时间（12.3 周对比 7 周）及总生存期都显著延长。1 年生存率多西他赛组（40%）比 BSC 组（16%）也显著延长。

多西他赛 75mg/m^2 组比 BSC 组较少使用吗啡类镇痛剂（p<0.01），非吗啡类镇痛剂（p<0.01），其他疾病相关的治疗（p=0.06）及放射治疗（p<0.01）。

在所评估的患者中，总缓解率为 6.8%，中位缓解时间为 26.1 周。

在未经化疗的患者中多西他赛联合铂类药物

在一个 III 期研究中，1218 例不能手术的 IIIB 或 IV 期非小细胞肺癌，KPS70%或以上,且未经化疗的患者，被随机分成：多西他赛（T）75mg/m^2 静脉输注 1 小时，并立即给予顺铂（Cis）75mg/m^2 静脉输注 30-60 分钟，每 3 周 1 次；多西他赛 75mg/m^2 静脉输注 1 小时，给予卡铂（AUC6mg/ml min）静脉输注 30-60 分钟，每 3 周 1 次；或在第 1，8，15，22 天给予长春瑞滨（V）25mg/m^2 注射 6-10 分钟，并在第 1 天给予顺铂 100mg/m^2，每 4 周重复 1 次。

本研究两组的生存数据，中位至疾病进展时间及缓解率数据见下表：

	TCis N=408	VCis N=404	统计学分析
总生存期 （主要终点）： 中位生存期（月） 1 年生存率（%） 2 年生存率（%）	11.3 46 21	10.1 41 14	风险比：1.122 [97.2%CI：0.937; 1.342]* 治疗差异：5.4% [95%CI：-1.1; 12.0] 治疗差异：6.2% [95%CI：0.2; 12.3]
中位至疾病进展时间（周）：	22.0	23.0	风险比：1.032 [95%CI：0.876; 1.216]
总缓解率（%）	31.6	24.5	治疗差异：7.1%

			[95%CI：0.7; 13.5]

*：根据对患者评估，用多重比较法校正及分层因素调整（疾病阶段及治疗方案）。

次要终点包括疼痛的改变，EuroQol-5D 总体生活质量评价，肺癌症状量表，及 Karnosfky 体力状况评分改变。以此终点而得的结论，支持主要终点结果。

多西他赛/卡铂联合组对照 VCis 组，既不能证明其等效也不能证明其非劣效性。

前列腺癌

在一项随机多中心III期临床研究中，对多西他赛联合强的松或强的松龙治疗激素难治性转移性前列腺癌的安全性及有效性进行了评估。1006例患者（KPS≥60）随机分三个治疗组：

●多西他赛75 mg/m^2，每3周给药1次，共10个疗程。

●多西他赛30 mg/m^2，每周给药1次，共5周，6周为1个疗程，共5个疗程。

●米托蒽醌12 mg/m^2，每3周给药1次，共10个疗程。

所有3种方案均同时连续给予强的松或强的松龙5mg，每日2次。

与米托蒽醌组相比，多西他赛3周方案组患者总生存时间延长，差异有统计学意义。多西他赛每周方案组患者与对照组相比生存时间延长，但没有统计学意义。多西他赛组及对照组的疗效结果详见下表：

多西他赛治疗转移性激素难治性（雄激素非依赖）前列腺癌的疗效（意向性分析）

终点	**多西他赛3周方案**	**多西他赛每周方案**	**米托蒽醌3周方案**
患者数	335	334	337
中位生存（月）	18.9	17.4	16.5
95% CI	（17.0-21.2）	（15.7-19.0）	（14.4-18.6）
风险比	0.761	0.912	--
95% CI	（0.619-0.936）	（0.747-1.113）	--
p值†*	0.0094	0.3624	--
患者数	291	282	300
PSA**缓解率（%）	45.4	47.9	31.7
95% CI	（39.5-51.3）	（41.9-53.9）	（26.4-37.3）
p值*	0.0005	<0.0001	--
患者数	153	154	157
疼痛缓解率（%）	34.6	31.2	21.7
95% CI	（27.1-42.7）	（24.0-39.1）	（15.5-28.9）
p值*	0.0107	0.0798	--
患者数	141	134	137
肿瘤缓解率（%）	12.1	8.2	6.6
95% CI	（7.2-18.6）	（4.2-14.2）	（3.0-12.1）
p值*	0.1112	0.5853	--

†分层时序检验

*统计学显著性水平=0.0175

**PSA：前列腺特异性抗原

生活质量在不同治疗组间无统计学差异。

另在一项中国的随机多中心注册研究中，也对多西他赛联合强的松治疗激素难治性转移性前列腺癌的有效性和安全性进行了评估。至2012年12月共228例患者完成了以下两组的研究治疗：

●米托蒽醌12 mg/m^2，每3周给药1次，共10个疗程。

●多西他赛75 mg/m^2，每3周给药1次，共10个疗程。

所有2种方案均同时连续给予强的松5mg，每日2次。

与米托蒽醌12 mg/m2 每3周联合强的松方案相比，多西他赛75 mg/m2 每3周联合强的松方案显著延长转移性激素抵抗性前列腺癌患者的总生存期，多西他赛组患者的死亡风险下降37%（p=0.0011）。多西他赛组的生存优势也在疼痛、PSA、肿瘤和疾病无进展生存分析中得到了进一步的证实。同时，多西他赛组的疼痛和PSA缓解率显著高于米托蒽醌组。

两组治疗的主要疗效详见下表：

多西他赛治疗转移性激素难治性前列腺癌的疗效（意向性分析）

终点	多西他赛3周方案	米托蒽醌3周方案
可评估的患者数	113	115
中位总生存期（月）	21.88	13.67
95%CI	（17.51-26.02）	（11.10-17.67）
风险比*	0.63	--
95%CI*	（0.46-0.86）	--
P值*	0.0011	--
可评估的患者数	113	115
中位疼痛无进展生存期（月）	12.71	5.55
95%CI	（9.53-15.47）	（3.61-8.44）
风险比*	0.51	--
95%CI*	（0.36-0.72）	--
P值*	0.0008	--
可评估的患者数	113	115
中位PSA**无进展生存期（月）	12.71	5.55
95%CI	（7.65-17.51）	（3.48-8.90）
风险比*	0.53	--
95%CI*	（0.39-0.74）	--
P值*	0.0005	--
可评估的患者数	113	115
中位肿瘤无进展生存期（月）	12.19	9.13
95%CI	（8.05-13.76）	（6.93-10.71）
风险比*	0.65	--
95%CI*	（0.47-0.91）	--
P值*	0.0306	--
可评估的患者数	113	115
中位疾病无进展生存期（月）	3.42	2.14
95%CI	（2.79-4.96）	（1.61-2.76）
风险比*	0.66	--
		--

95%CI* P值*	（0.49-0.88） 0.0021	--
可评估的患者数 疼痛缓解率(%) 95% CI p值	36 61.11 (43.46-76.86) 0.0011	39 23.08 (11.13-39.33) --
可评估的患者数 PSA**缓解率(%) 95% CI p值	94 35.11 (25.54-45.64) 0.0155	98 19.39 (12.10-28.61) --
可评估的患者数 肿瘤缓解率（%） 95%CI p值	29 24.14 (10.30-43.54) 0.5269	31 16.13 (5.45-33.73) --

*基于随机时分层因素的分析

**PSA：前列腺特异性抗原

胃癌

在一个多中心，开放，随机研究中（V325研究），评估了多西他赛治疗既往未接受化疗的晚期转移性胃癌，包括胃食管连接部腺癌患者的安全性和有效性。共有445例KPS>70的患者接受多西他赛（T）（75 mg/m^2，用药第一天）联合顺铂（C）（75 mg/m^2，用药第一天）与5-氟尿嘧啶（F）（750 mg/m^{2}每天用量，用5天）治疗，或接受顺铂（100 mg/m^2，用药第一天）与5-氟尿嘧啶（1000 mg/m^{2}每天用量，用5天）治疗。治疗TCF组为每3周重复，CF组为每4周重复。TCF组与CF组相比，接受治疗的周期中位数TCF组为6个周期（范围1-16），而CF组为4个周期（范围1-12）。主要终点为至疾病进展时间（TTP），根据该研究方案规定，TTP是指从随机分组之日起到首次观察到疾病进展或任何原因死亡的时间间隔。TCF治疗方案有助于延长TTP（p=0.0004），并使疾病进展时间风险降低32.1%。TCF组总生存期显著延长（p=0.0201），死亡风险降低22.7%。疗效结果总结见下表：

多西他赛治疗胃癌患者的有效性（V325数据）

终点	**TCF n=221**	**CF N=224**
中位 TTP（月） （95%CI）	5.6 （4.86-5.91）	3.7 （3.45-4.47）
风险比 （95%CI） *p 值	1.473 （1.189-1.825） 0.0004	
中位总生存期（月） （95%CI） 2 年总生存率（%）	9.2 （8.38-10.58） 18.4	8.6 （7.16-9.46） 8.8
风险比 （95%CI）	1.293 （1.041-1.606）	

*p 值	0.0201	
总缓解率（CR＋PR）（%） p 值	36.7	25.4
	0.0106	
进展性疾病最佳总缓解（%）	16.7	25.9

*未分层 log 秩检验

根据年龄、性别和种族等因素进行的亚组分析结果显示，与CF组进行比较均支持TCF组。

随访18个月和30个月时均可观察到TCF比CF疗效更好，但中位随访41.6个月时，生存分析不再显示两治疗组疗效具有显著的统计学差异。

总体而言，生活质量（QoL）和临床疗效结果均显示TCF组有改善。TCF组患者与CF组患者相比， QLQ-C30问卷显示总体健康状态5%永久衰退的时间延长（p=0.0121），KPS评分永久恶化的时间延长（p=0.0088）。

在另一项中国开展的随机、对照、开放、多中心研究中，评估了剂量调整后的多西他赛治疗既往未接受化疗的转移性或复发性晚期胃癌（包括胃食管连接部腺癌）患者的安全性和有效性。共有234例KPS≥70的患者接受多西他赛（T）（60mg/m^2，用药第一天）联合顺铂（C）（60 mg/m^2，用药第一天）与5-氟尿嘧啶（F）（600mg/m^2每天用量，用5天）治疗，或接受顺铂（75mg/m^2，用药第一天）与5-氟尿嘧啶（600mg/m^2每天用量，用5天）治疗。治疗每3周重复。主要终点为无疾病生存期（PFS），方案规定的PFS是指从随机分组之日起到首次观察到疾病进展或死亡的时间间隔（对于疾病进展或死亡而言，按照发生在前的事件计算）。TCF方案治疗有助于延长患者的PFS（p=0.0018），并使疾病进展风险降低37%。随着死亡风险降低22.1%，TCF组患者的中位总生存期延长1.7个月，差异无统计学意义（p=0.0985）；其它次要终点（总缓解率和至治疗失败时间），TCF组均优于CF组（P<0.05）。有效性结果总结见下表：

多西他赛治疗胃癌患者的有效性（中国DOCET_L_02195研究）

终点	**TCF n=119**	**CF N=115**
中位 PFS（月） （95%CI）	7.2 （5.5;8.8）	4.9 （4.5;6.0）
分析比 （95%CI） p 值*	0.63 （0.48,0.85） 0.0018	
中位生存（月） （95%CI）	10.2 （8.6;11.9）	8.5 （7.1;9.5）
风险比 （95%CI）	0.779 （0.579,1.049）	

p 值*	0.0985	
总缓解率（CR＋PR）（%） p 值	48.7% P=0.0244	33.9%
中位至治疗失败时间（TTF）（月） （95%CI）	3.4 （2.5;3.8）	2.4 （2.3;3.2）
风险比 （95%CI） p 值*	0.674 （0.518,0.876） 0.0027	

*未分层 log 秩检验

根据年龄、性别、肿瘤原发部位、是否肝转移、是否接受胃切除术、KPS评分、3个月内体重减轻等因素进行的亚组分析结果显示，与CF组进行比较均支持TCF组。生活质量（QoL）和临床疗效结果显示，TPF组中较基线改善的患者在高于PF组（48.3%比15.8%）。

【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，在克隆形成实验中，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潴留时间长。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，多西他赛抗瘤谱广，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。

毒理作用

致癌作用

多西他赛的致癌性没有研究。

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。

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。

【药代动力学】

在 I 期研究中，对癌症患者进行了剂量为 20-115mg/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，α，β，γ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 100mg/m^2，平均峰浓度为 3.7μg/ml，AUC 为 4.6 h μg/ml，总体清除率和稳态分布容积分别为 21L/h/m^2 与 113L。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%。

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 同工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 例癌症患者中进行了 ^{14}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 例患者中进行。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≥1.5 倍 ULN 伴有碱性磷酸酶≥ULN2.5 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潴留的患者中无变化，尚无在重度体液潴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 例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_{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 的药动学特性（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。

12例患者使用多西他赛联合顺铂与5-氟尿嘧啶治疗实体瘤药代研究结果显示，联合用药不影响每个药物的药代动力学。

42例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。

【贮藏】

多西他赛注射液于室温贮存，在原包装中避光保存。

远离儿童放置。

注射液在25°C下应于配制后24小时内使用，包括对患者的1小时静脉滴注。

冷冻不会对该药产生不利的影响。

【包装】

中硼硅玻璃管制注射剂瓶、注射液用覆聚乙烯－四氟乙烯膜氯化丁基橡胶塞

1.0ml:20mg：1支/盒

一个盒子内放有一支多西他赛注射液1.0ml:20mg。（详见：多西他赛注射液1.0ml:20mg使用说明）。

【有效期】36个月。

【执行标准】YBH13832020

【批准文号】国药准字H20205048

【上市许可持有人】

名称：深圳万乐药业有限公司

注册地址：深圳市坪山新区兰竹东路国家生物医药产业基地万乐药业大厦

【生产企业】

企业名称：深圳万乐药业有限公司

生产地址：深圳国家生物医药产业基地坪山新区兰竹东路万乐药业大厦

邮政编码：518118

电话号码：0755-25843999

传真号码：0755-82260086

网址：www.wanle.com.cn

多西他赛注射液 1.0ml:20mg 使用说明

不要将本品与其他含乙醇的多西他赛注射液混合使用。

在准备多西他赛静脉注射液之前，应阅读全部内容。

1. 处方

多西他赛注射液 1.0ml:20mg 是无色至微黄色的澄明黏稠液体，该液体为多西他赛溶解于聚山梨酯 80/聚乙二醇 400 混合物中而制成，多西他赛的浓度为 20mg/ml。

2. 规格

一个盒子内放有一支多西他赛注射液 1.0ml:20mg。

多西他赛注射液 1.0ml:20mg 应在原包装中于室温避光保存。在此贮存条件下，没有开封的多西他赛注射液 1.0ml:20mg 有效期暂定为 36 个月。配制好输液袋溶液，应在 25℃下 24 小时内使用（包括对患者的 1 小时静脉滴注）。

此外，理化特性表明配置好的多西他赛注射液在非 PVC 输液袋中，保存于 2-8℃稳定性为 48 小时。

多西他赛输液是过饱和溶液，所以会随时间结晶化。如果出现结晶，该输液应废弃不用。

2.1 多西他赛 1.0ml:20mg 溶液：

每支多西他赛 1.0ml:20mg 装于一 7ml 透明玻璃瓶中，上面配封条和易揭弹性盖。

每 1ml 聚山梨酯 80/聚乙二醇 400 混合物中含 20mg 多西他赛。

3. 安全使用建议

多西他赛是一种抗肿瘤药物，同其他有毒化合物一样，处置及配制时一定要非常小心，建议使用手套。

如果多西他赛溶液，预注射液或注射用液碰到了皮肤，立即彻底地用肥皂及水冲洗；若碰到了粘膜，则要立即彻底地用水冲洗。

4. 制备静脉注射液

1.0ml:20mg 不需使用溶剂进行稀释即可加至输液剂。

每瓶为一次性使用，开封后应立即使用。

若从冰箱中取出所需数目的多西他赛注射液，需在室温下放置 5 分钟。要获得患者所需的剂量可能需要超过 1 支多西他赛注射液。应在无菌条件下使用标有刻度的注射器取出多西他赛注射液的所需量。

1.0ml:20mg 中多西他赛的浓度为 20mg/ml。

必须将所需体积的多西他赛注射液单次（一次）注入 250 ml 装有 5%葡萄糖液或 0.9%生理盐水的注射袋或瓶中。

如果要求剂量超过 190mg 多西他赛，则要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 0.74mg/ml。

用手摇动注射袋或瓶以混合注射液。

配制好的输液袋溶液，应在 25℃下 24 小时内使用，包括对患者的 1 小时静脉滴注。

此外，理化特性表明配置好的多西他赛注射液在非 PVC 输液袋中，保存于 2-8℃稳定性为 48 小时。

多西他赛输液是过饱和溶液，所以会随时间结晶化。如果出现结晶，该输液应废弃不用。

和所有肠胃外产品一样，应该在使用前目测多西他赛输注溶液，含有颗粒物的溶液应废弃不用。

5. 弃置

所有被用于稀释和注射的物品应按标准操作程序弃置。