核准日期：2006 年 12 月 21 日
修改日期：2007 年 02 月 20 日；2009 年 12 月 31 日；2010 年 10 月 27 日；2011 年 07 月 18 日；2014 年 02 月 13 日；2015 年 06 月 16 日；2015 年 10 月 21 日；2015 年 12 月 01 日；2017 年 07 月 28 日；2019 年 03 月 04 日；2019 年 12 月 10 日；2020 年 05 月 26 日；2020 年 11 月 05 日；2021 年 07 月 22 日；2022 年 11 月 02 日；2025 年 05 月 08 日

注射用盐酸表柔比星说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用。

警示语：心脏毒性、继发性恶性肿瘤、外渗和组织坏死以及重度骨髓抑制

- **心脏毒性：使用表柔比星时可发生心肌损伤，包括急性左心衰竭。心肌病的风险与表柔比星累积暴露量成比例，累积剂量为 550 mg/m^2 时发生率为 0.9%，累积剂量为 700 mg/m^2 时发生率为 1.6%，累积剂量为 900 mg/m^2 时发生率为 3.3%。如果伴随使用其他心脏毒性药物，心肌病的风险会进一步增加。在表柔比星治疗前、治疗期间定期和治疗后均应评估左心室射血分数 (LVEF) 。**
- **继发性恶性肿瘤：在接受蒽环类药物治疗的患者中，继发性急性髓细胞性白血病 (AML) 和骨髓异常增生综合征 (MDS) 的发生率略增高 。**
- **外渗和组织坏死：表柔比星外渗可导致重度局部组织损伤和坏死，需要广泛切除受累区域并进行皮肤移植。若发生外渗，应立即停用药物，并在受累区域冰敷 。**
- **可能发生导致严重感染、感染性休克、需要输血、住院和死亡的重度骨髓抑制 。**

【药品名称】

通用名称：注射用盐酸表柔比星

商品名称：法玛新®

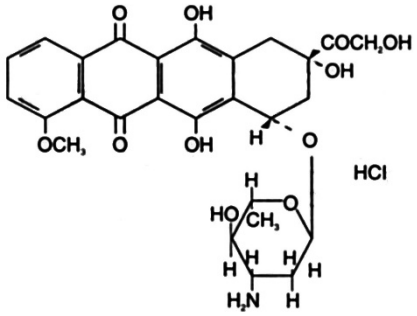
英文名称：Epirubicin Hydrochloride for Injection

汉语拼音：Zhusheyong Yansuan Biaoroubixing

【成份】

化学名称：（7S：9S）－9－羟乙酰基－4－甲氧基－7,8,9,10－四氢－6,7,9,11－四羟基－7－O－(2,3,6－三去氧－3－氨基－α－L－阿拉伯吡喃糖基)－5,12－萘二酮盐酸盐

化学结构式：



分子式： $C_{27}H_{29}NO_{11}\cdot HCl$

分子量：579.98

辅料名称：乳糖、对羟基苯甲酸甲酯

【性状】

本品为鲜红色或橙红色的疏松块状物，有引湿性。

【适应症】

治疗恶性淋巴瘤、乳腺癌、肺癌、软组织肉瘤、食道癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、黑色素瘤、结肠直肠癌、卵巢癌、多发性骨髓瘤、白血病。
膀胱内给药有助于浅表性膀胱癌、原位癌的治疗和预防其经尿道切除术后的复发。

【规格】

(1)10mg； (2)50mg；（按 $C_{27}H_{29}NO_{11}\cdot HCl$ 计）

【用法用量】

配制方法：10mg 规格：用 5mL 0.9%无菌氯化钠溶液或注射用水溶解；50mg 规格：用 25mL 0.9%无菌氯化钠溶液或注射用水溶解。（溶解时限见**【注意事项】**下“关于给药说明”）。

常规剂量：表柔比星单独用药时，成人剂量为按体表面积一次60~120mg/m^2，当表柔比星用来辅助治疗腋下淋巴阳性的乳腺癌患者联合化疗时，推荐的起始剂量为100~120mg/m^{2}静脉注射，每个疗程的总起始剂量可以一次单独给药或者连续2-3天分次给药。根据患者血象可间隔21天重复使用。
优化剂量：高剂量可用于治疗肺癌和乳腺癌。单独用药时，成人推荐起始剂量为按体表面积一次最高可达135mg/m^2，在每疗程的第1天一次给药或在每疗程

的第1、2、3天分次给药，3-4周一次。联合化疗时，推荐起始剂量按体表面积最高可达120mg/m^2，在每疗程的第1天给药，3-4周一次。静脉注射给药。根据患者血象可间隔21天重复使用。

膀胱内给药：表柔比星应用导管灌注并应在膀胱内保持一小时左右。在灌注期间，患者应时常变换体位，以保证膀胱粘膜能最大面积地接触药物。为了避免药物被尿液不适当的稀释，应告知患者灌注前12小时不要饮用任何液体。医生应指导患者在治疗结束时排空尿液。

浅表性膀胱癌，表柔比星50mg溶于25至50mL生理盐水中，每周一次，灌注8次。对于有局部毒性（化学性膀胱炎）的病例，可将每次剂量减少至30mg，患者也可接受50mg每周一次共4次、然后每月一次共11次的同剂量药物膀胱灌注。医生可根据患者病情调整给药次数。

【不良反应】

已在不同适应症患者中进行了大量的临床试验，给予患者常规剂量和优化剂量的盐酸表柔比星。在临床试验中观察到的药物相关的严重不良事件如下所列,还包括来自上市后监测的数据。

表 1：药物不良反应表

系统器官分类	药物不良反应
感染和侵染	脓毒症*
	感染性肺炎*
	结膜炎
	感染
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	急性髓系白血病
	急性淋巴细胞性白血病
血液及淋巴系统疾病	发热性中性粒细胞减少症
	白细胞减少症
	中性粒细胞减少
	血小板减少症
	贫血
免疫系统疾病	速发严重过敏反应*
代谢及营养类疾病	脱水*
	高尿酸血症*
	食欲减退
眼部疾病	角膜炎
心脏疾病	充血性心力衰竭
	室性心动过速
	房室阻滞
	束支阻滞
	心动过缓
血管性疾病	休克*

表 1：药物不良反应表

系统器官分类	药物不良反应
	出血*
	动脉栓塞*
	栓塞
	血栓性静脉炎*
	静脉炎*
	潮热
	潮红*
呼吸系统、胸及纵隔疾病	肺栓塞*
胃肠疾病	胃肠出血*
	胃肠溃疡*
	腹泻
	粘膜炎
	口腔黏膜炎
	呕吐
	胃肠道糜烂*
	胃肠痛*
	腹部不适
	恶心
	颊粘膜色素沉着*
皮肤和皮下组织疾病	脱发
	皮肤毒性
	光敏性反应*
	皮疹/瘙痒
	皮肤病变
	红斑*
	皮肤色素沉着过度*
	指甲色素沉着*
	荨麻疹*
肾脏及泌尿系统疾病	色素尿*†
生殖系统及乳腺疾病	闭经
全身性疾病及给药部位各种反应	乏力
	寒战*
	发热*
	难受
各类检查	射血分数下降
	转氨酶异常
各类损伤、中毒及操作并发症	化学性膀胱炎*§
	回忆现象*Δ

* 上市后发现的 ADR。

† 用药后 1 到 2 天尿液红染。

§ 膀胱内给药后。

Δ 皮肤放疗部位的高敏反应（放疗-回忆反应）。

【禁忌】

对表柔比星过敏或者对本产品任何其他成分，或其他蒽环类或蒽二酮药物过敏的患者。

静脉给药禁忌：

- 持续的骨髓抑制
- 严重肝损伤
- 心肌病
- 最近发作过心肌梗死
- 严重的心律不齐
- 已用过最大累积剂量表柔比星和/或其他蒽环类药物（如多柔比星或柔红霉素）或蒽二酮药物

膀胱内给药禁忌：

- 尿路感染
- 膀胱炎症
- 血尿

【注意事项】

总论

盐酸表柔比星需要在有细胞毒化疗药物应用经验的医师指导和监测下使用。

患者在使用盐酸表柔比星前，必须已从既往细胞毒化疗的急性期毒副作用（如口腔黏膜炎、中性粒细胞减少症、血小板减少症、全身性感染等）中恢复。

尽管使用高剂量的表柔比星（如≥90 mg/m^2 剂量，每 3 至 4 周重复）所引起的不良事件总体来说与使用标准剂量（<90 mg/m^2 剂量，每 3 至 4 周重复）的表柔比星相似，但中性粒细胞减少症、口腔黏膜炎/粘膜炎的严重程度可能增加。在使用高剂量表柔比星的时候，需要特别注意可能因为严重骨髓抑制引起的临床并发症。

心脏功能

使用蒽环类药物会有发生心脏毒性的风险，它可以发生在早期（如：急性）或者晚期（如：延迟的）。

早期（急性）事件 表柔比星的早期心脏毒性主要包括窦性心动过速和/或心电图异常如非特异性的 ST-T 波的改变。已有报道在早期会发生快速性心律失常，包括室

性期前收缩，室性心动过速，心动过缓及房室和束支阻滞等不良事件。这些不良事件的出现并不意味着会发生延迟心脏毒性，通常并不具有临床意义，不需考虑停用表柔比星。

晚期（延迟）事件 延迟的心脏毒性通常会在使用表柔比星治疗末期或治疗结束后的 2 至 3 个月内发生，但是也有报道会发生晚期事件（在完成了表柔比星治疗的数月至数年以后发生心脏毒性）。延迟心脏疾病通常表现为左心室射血分数(LVEF)降低和/或充血性心力衰竭（CHF）的症状如呼吸困难、肺水肿、下垂性水肿、心脏扩大、肝肿大、少尿、腹水、胸腔积液、奔马律等。蒽环类药物毒性导致的最严重心肌病是致命性的充血性心力衰竭，为该药的剂量累积限制性毒性。

动物实验和短期人体试验表明，表柔比星的心脏毒性比它的同分异构体多柔比星小。比较性研究表明，表柔比星和多柔比星引起相同程度心功能减退的蓄积剂量之比为 2:1。对目前或既往接受纵隔、心包区合并放疗的患者，表柔比星心脏毒性的潜在危险可能增加。

蒽环类，尤其是多柔比星所引起的心肌病，在心电图上表现为 QRS 波群持续性低电压、收缩间期的延长超过正常范围（PEP/LVET），以及射血分数减低。当表柔比星总累积剂量超过 900mg/m^2 时进展性充血性心力衰竭（CHF）的发生率明显增高，超过该累积剂量的使用需要非常小心。

在使用表柔比星治疗前，需要进行心脏功能的评估，而且在整个治疗期间需要监测心脏情况，以尽可能地减少发生严重心脏功能损害的风险。在治疗期间定期监测左心室射血分数(LVEF)，一旦出现心脏功能损害的表现立即停用表柔比星就可能减小发生的风险。可以运用 MUGA 扫描（心脏多门电路探测扫描）或者超声心动图（ECHO）对心脏功能进行反复的量化评估（对 LVEF 的评估）。推荐在基线的时候进行心电图、MUGA 扫描或者 ECHO 检查，特别适合于那些具有心脏毒性高危风险因素的患者。应反复进行 MUGA 扫描或 ECHO 检查以评估左心室射血分数，尤其是在使用高累积剂量蒽环药类时。这种评估技术在随访期间也应坚持使用。

当表柔比星总累积剂量超过 900mg/m^2 时有引起原发性心肌病的风险，超过该累积剂量的使用需要非常小心。

发生心脏毒性的风险因素包括活动的或者非活动性的心血管疾病、目前或既往接受过纵膈/心脏周围区域的放射治疗，之前用过其他蒽环类药物或者蒽二酮药物、同时使用其他抑制心肌收缩功能的药物或者具有心脏毒性的药物（例如曲妥珠单抗）。除非患者的心功能得到严密的检测，否则蒽环类药物包括表柔比星不能与其他具有心脏毒性的药物同时使用。患者在停止使用其他具有心脏毒性的药物（特别

是具有长半衰期的药物例如曲妥珠单抗）之后接受蒽环类药物可能也会增加发生心脏毒性的风险。已报告的曲妥珠单抗半衰期是变化的。曲妥珠单抗在血循环中可以持续至 7 个月。因此，如果可能，医师应该在停用曲妥珠单抗之后的 7 个月内避免使用以蒽环类药物为基础的治疗。如果在该时间之前需要使用蒽环类抗生素，须仔细监测心功能。

对接受高累积剂量表柔比星及具有高危风险的患者应进行严格的心脏功能的监测。然而，应用低累积剂量表柔比星的患者也可能发生心脏毒性，不管是否存在心脏毒性风险因素。

很有可能，表柔比星的毒性和其他蒽环类药物或者蒽二酮的毒性是可累加的。

曾有胎儿/新生儿心脏毒性事件的零星报道，包括子宫内暴露于表柔比星后的胎儿死亡（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

血液学毒性

和其他的细胞毒药物使用时，表柔比星也可能会导致骨髓抑制。使用表柔比星前及每个周期都应进行血液学检查，包括各种白细胞的计数。剂量依赖性可逆的白细胞减少症和/或粒细胞减少症（中性粒细胞减少症）是使用表柔比星药物最主要的血液学毒性，也是这种药物最常见的急性剂量限制性毒性。通常在高剂量治疗的时候，会发生更严重的白细胞减少症和中性粒细胞减少症，通常是在用药后的 10 到 14 天降到最低点；这通常是暂时的，大多数病例在第 21 天的时候白细胞/中性粒细胞会恢复正常。也可能发生血小板减少症和贫血。严重骨髓抑制的临床表现包括发热、感染、脓毒症/败血症，感染性休克，出血，组织缺氧，甚至死亡。

继发性白血病

有报道使用蒽环类药物（包括表柔比星）的患者出现了继发性白血病,可伴或不伴白血病前期症状。下列情况下出现继发性白血病更为常见：当与作用机制为破坏 DNA 结构的抗癌药合用时；或患者既往多次使用细胞毒药物治疗；或蒽环类治疗剂量有所提升时。此类白血病的潜伏期一般为 1~3 年。

胃肠道

表柔比星会引起呕吐反应。粘膜炎/口腔黏膜炎通常会发生在给药后的早期， 如果情况严重，几天后可能会进展为粘膜溃疡。但是绝大多数的患者在治疗第三周得以恢复。

肝功能

表柔比星主要通过肝胆系统清除。在用药前及用药过程中需对血清总胆红素和AST 水平进行评估。伴有胆红素或天门冬氨酸氨基转移酶(AST)增加的患者可能出现该药清除减慢，全身毒性增加。有以下生化指标异常的患者需要进行减量：

- 胆红素 1.2 到 3mg/dL 或者 AST 为 2 到 4 倍的正常上限：推荐的起始剂量为原起始剂量的 1/2
- 胆红素高于 3mg/dL 或者 AST 高于 4 倍的正常上限：推荐的起始剂量为原起始剂量的 1/4

伴有严重肝功能损害的患者不能使用表柔比星（见**【禁忌】**）

肾功能

在治疗前及治疗期间需要进行血清肌酐的检查。血清肌酐>5mg/dL 的患者需要调整剂量。

注射部位的反应

小静脉注射或者反复注射同一静脉可能造成静脉纤维性硬化，按照推荐的给药流程可以尽可能的减少注射部位静脉炎/血栓性静脉炎的发生风险。

其他

已有报道表柔比星和其他细胞毒性药物同时使用时，患者有发生血栓性静脉炎、血栓栓塞现象，包括肺栓塞的可能（其中有些是致命的）。

肿瘤溶解综合征

使用表柔比星可能会导致高尿酸血症，其原因是伴随药物诱导的肿瘤细胞的迅速崩解而产生的过度的嘌呤分解代谢 (肿瘤溶解综合征)。因此在治疗开始后需要评估血尿酸、钾、磷酸钙、肌酐等情况。水化、碱化尿液、预防性使用别嘌呤醇以预防高尿酸血症的出现，以尽可能的减少肿瘤溶解综合征的潜在并发症发生。

免疫抑制效应/增加对感染易感性

对于接受化疗药物包括表柔比星而导致免疫妥协的患者接种活疫苗或者减毒活疫苗可能会产生严重甚至致命的感染。正在接受表柔比星的患者应该避免接种活疫苗。可以接种死疫苗或者灭活疫苗，但是对这些疫苗的免疫应答可能会降低。

其他给药方式的额外警告和注意事项

膀胱内给药表柔比星可能会引起化学性膀胱炎（如排尿困难、多尿、夜尿症、痛性尿淋沥、血尿、膀胱不适、膀胱壁坏死）及膀胱缩窄。需要特别留意插管的问题（例如因膀胱内巨大肿瘤引起的尿道阻塞）。

胚胎-胎儿毒性

表柔比星可引起遗传毒性。在表柔比星治疗期间和治疗后的一段时间内，男性和女性患者都需要采取有效的避孕方法（见**【孕妇及哺乳期妇女用药】**）。希望在治疗结束后生育的患者应在适当和可行的情况下进行遗传咨询。

关于给药说明

（1）静脉给药，用注射用生理盐水或者注射用水稀释，使其终浓度不超过2mg/ml；

（2）建议先注入生理盐水检查输液管通畅性及注射针头确实在静脉之后，再经此通畅的输液管给药。以此减少药物外溢的危险，并确保给药后静脉用盐水冲洗；

（3）表柔比星注射时溢出静脉会造成局部的疼痛、组织的严重损伤（起疱、严重的蜂窝织炎）和坏死。小静脉注射或反复注射同一血管会造成静脉硬化。建议以中心静脉输注较好。一旦在注射的时候发生外渗的体征或症状，应立刻停止注射；

（4）不可肌肉注射和鞘内注射。

（5）溶解时间不超过 60 秒（配制方法见**【用法用量】**）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

生育能力的损害

在动物中开展的研究显示了生殖毒性（见**【药理毒理】**）。

表柔比星会引起人类精子的染色体损害，建议正在接受表柔比星治疗的男性患者在治疗期间和最后一次给药后至少 3.5 个月内采取有效的避孕措施。

表柔比星可能会引起绝经前妇女的闭经或过早绝经。

根据动物研究的结果，雄性和雌性动物的生育能力可能会受到影响（见**【药理毒理】**）。建议在治疗前与男性和女性患者讨论保护生育能力的问题。

妊娠

建议育龄妇女在治疗期间避免妊娠，并在治疗期间和最后一次给药后至少 6.5 个月内采取有效的避孕方式。

尚未在妊娠妇女中进行过临床研究。只有当使用该药的潜在获益高于对胎儿的潜在危险时，才能在妊娠期间使用表柔比星。

动物实验的数据表明在妊娠期间使用表柔比星可能会对胎儿产生伤害。避免在怀孕第一个妊娠期内使用表柔比星。已有的人类数据不能确定在第二和第三个妊娠期使用表柔比星是否与重大出生缺陷和流产存在相关性。

如在妊娠期间使用表柔比星或者在使用后怀孕，都应告知患者可能对胎儿产生伤害。在第二和/或第三个妊娠期时于子宫内暴露表柔比星后，曾有胎儿和/或新生儿出现短暂性心室运动功能减退、心肌酶短暂升高，以及疑似蒽环类药物引起的心脏毒性导致胎儿死亡的零星报道（见**【注意事项】**）。监测胎儿和/或新生儿的心脏毒性，并按照社区护理标准进行检测。

哺乳

尚不知表柔比星是否通过人乳排泄。包括其他蒽环类药物在内的许多药物通过人乳排泄，且由于使用表柔比星在哺乳期婴儿中可能会产生严重不良反应，因此建议哺乳期妇女在表柔比星治疗期间和最后一次给药后至少 7 天内不要母乳喂养。

【儿童用药】

儿童用药无特殊要求。

【老年用药】

老年患者伴心功能不全者宜慎用或减量。

【药物相互作用】

1.表柔比星可与其他抗肿瘤药物合用，但表柔比星用量应减低。联合用药时，不得在同一注射器内使用。

2.表柔比星不可与肝素混合注射，因为二者化学性质不配伍，在一定浓度时会发生沉淀反应。

3．表柔比星主要在肝脏代谢，伴随治疗中任何能引起肝功能改变的药物将会影响表柔比星的代谢、药动、疗效和/或毒性。

4．在表柔比星给药前使用紫杉醇类药物会引起表柔比星药物原形及代谢物血药浓度升高，其中代谢物既没有活性也没有毒性。当紫杉醇或多西紫杉醇类药物和表柔比星联合用药时，先给表柔比星则对其药代动力学没有影响。

【药物过量】

本品总限量为按体表面积 550~800mg/m^2。9411 名使用表柔比星治疗的患者,其中大部分为实体瘤晚期患者，当累积剂量达到550mg/m^2时临床上出现明显充血性心力衰竭的患者约为 0.9%;当累积剂量达到 700mg/m^2 时临床上出现充血性心力衰竭的患者约为 1.6%;当累积剂量达到 900mg/m^2 时临床上出现明显充血性心力衰竭的患者约为 3.3%。使用表柔比星辅助治疗乳腺癌，临床试验中最大累积剂量为 720 mg/m^2。

【临床药理】

作用机制

本品为一细胞周期非特异性药物，其主要作用部位是细胞核。本品的作用机制与其能与DNA结合有关。细胞培养研究表明本品可迅速透入胞内，进入细胞核与DNA结合，从而抑制核酸的合成和有丝分裂。已证实表柔比星具有广谱的抗实验性肿瘤的作用，对拓扑异构酶也有抑制作用。

药代动力学

体内代谢和排泄较多柔比星快，平均血浆半衰期约 40 小时，主要在肝脏代谢，经胆汁排泄。48 小时内，9～10％的给药量由尿排出，4 天内，40％的给药量由胆汁排出，该药不通过血脑屏障。对有肝转移和肝功能受损的患者，该药在血浆中的浓度维持时间较长，故应适当减小剂量。肾功能正常与否对本品的药代动力学特性影响不大。

【临床试验】

早期乳腺癌患者的辅助治疗

两项随机、开放、多中心临床研究评估了表柔比星100~120 mg/m^2 联合环磷酰胺与氟脲嘧啶，辅助治疗腋下淋巴阳性不伴远处转移的乳腺癌患者(II 或 III期)。MA-5研究对表柔比星每个疗程120 mg/m^2联合环磷酰胺与氟脲嘧啶(CEF-120) 方案进行了评估，该研究将伴有1个或以上淋巴结转移的绝经前和围绝经期女性患者随机分为含有表柔比星的CEF-120组或CMF组。GFEA-05研究则评估了表柔比星每个疗程100 mg/m^2联合氟脲嘧啶与环磷酰胺(FEC-100方案)，将绝经前和绝经后女性患者随机分为FEC-100组或较低剂量的FEC-50组。GFEA-05研究入组患者要求伴有4个

或以上淋巴结阳性，或，如果阳性淋巴结为1-3个，则要求患者雌激素和孕酮受体为阴性，而且肿瘤组织学为3级或2级。这两项研究共入选1281名妇女，肿瘤组织学4级的患者均未入选。

表2列出各治疗方案，试验的主要终点指标为无复发生存时间（包括发生局部或区域复发、远处转移或疾病相关性死亡的时间）。最后一次随访时记录是否发生对侧乳腺癌、患第二种原发性肿瘤或非乳腺癌导致的死亡。

表2. 早期乳腺癌患者III期临床研究治疗方案

	治疗组	药物	用法
MA-5[1] 356例	**CEF-120** (共6个周期)[2] 716例	环磷酰胺	75 mg/m^2 PO, d 1-14, q 28 天
		表柔比星	60 mg/m^2 IV, d 1 & 8, q 28天
		氟脲嘧啶	500 mg/m^2 IV, d 1 & 8, q 28天
	CMF (共6个周期) 360例	环磷酰胺	100 mg/m^2 PO, d 1-14, q 28天
		甲氨喋呤	40 mg/m^2 IV, d 1 & 8, q 28天
		氟脲嘧啶	600 mg/m^2 IV, d 1 & 8, q 28天
GFEA-05[3] 565例	**FEC-100** (共6个周期) 276例	氟脲嘧啶	500 mg/m^2 IV, d 1, q 21天
		表柔比星	100 mg/m^2 IV, d 1, q 21天
		环磷酰胺	500 mg/m^2 IV, d 1, q 21天
	FEC-50 (共6个周期) 289例	氟脲嘧啶	500 mg/m^2 IV, d 1, q 21天
		表柔比星	50 mg/m^2 IV, d 1, q 21天
		环磷酰胺	500 mg/m^2 IV, d 1,q 21天
不论受体状态如何，两组绝经后妇女均接受三苯氧胺每天30 mg共三年			

1 对于乳腺肿瘤切除术的患者，在化疗完成后继续给予放疗。

2 化疗期间曾用磺胺及喹诺酮预防性抗生素治疗。

3 化疗后全部患者均接受了乳腺放疗。

MA-5研究中，患者中位年龄45岁，肿瘤淋巴结转移1-3个占60%，4个或以上占40%。GFEA-05研究中，中位年龄51岁，近半数为绝经后患者，肿瘤淋巴结转移1-3个占17%，4个或以上占80%。每项研究两组的人口统计学及肿瘤特征均相近。

两项研究的疗效学指标为意向性治疗（ITT）患者的无复发生存时间(RFS)及总体生存期(OS)，采用Kaplan-Meier方法分析。随访5年时进行了首次分析，结果见表

3。随访10年的分析结果也列于表3。MA-5研究中，含有表柔比星的联合治疗方案(CEF-120)无复发生存率显著高于CMF方案（5年无复发生存率分别为62%和53%，logrank 分层分析 p=0.013），5年复发风险降低24%。表柔比星为主联合治疗方案(CEF-120) 的总体生存率也高于CMF（5年总生存率分别为77%和70%，logrank 分层分析 p= 0.043; logrank未分层分析 p=0.13）。5年的死亡风险降低29%。在GFEA-05研究，高剂量表柔比星治疗 (FEC-100) 患者5年无复发生存率和总体生存率均显著高于低剂量组(FEC-50)，两组5年无复发生存率分别为65% 和 52%（logrank 检验 p=0.007），总体生存率分别为76% 和65%（logrank 检验 p=0.007），5年的复发风险降低32%，死亡风险降低31%。MA-5和GFEA-05 10年随访（中位随访时间分别为8.8年和8.3年）的结果见表3。

虽然没有设定亚组分析，但是在MA-5研究中，伴有1-3个淋巴结转移和4个及以上淋巴结转移的患者中，CEF-120方案治疗的无复发生存时间和总体生存期均优于CMF。在GFEA-05研究中，绝经前和绝经后患者接受FEC-100方案治疗的无复发生存时间和总体生存期也均优于接受FEC-50方案治疗者。

表3. 早期乳腺癌III期研究结果*

	MA-5 研究		GFEA-05 研究	
	CEF-120 N=356	CMF N=360	FEC-100 N=276	FEC-50 N=289
5年无复发生存率 (%)	62	53	65	52
风险比★	0.76		0.68	
双侧检验 95% CI	(0.60, 0.96)		(0.52, 0.89)	
Log-rank 检验分层分析**	(p = 0.013)		(p = 0.007)	
5年总体生存率 (%)	77	70	76	65
风险比★	0.71		0.69	
双侧检验 95% CI	(0.52, 0.98)		(0.51, 0.92)	
Log-rank 检验分层分析**	(p = 0.043)		(p = 0.007)	
	(未分层 p = 0.13)			
10年无复发生存率 (%)	51	44	49	43
风险比★	0.78		0.78	

双侧检验95% CI		(0.63, 0.95)		(0.62, 0.99)
Log-rank检验分层分析**		(p = 0.017)		(p = 0.040)
		(未分层p = 0.023)		(未分层p = 0.09)
10年总体生存率 (%)	61	57	56	50
风险比★		0.82		0.75
双侧检验95% CI		(0.65, 1.04)		(0.58, 0.96)
Log-rank检验分层分析**		(p = 0.100)		(p = 0.023)
		(未分层p = 0.18)		(未分层p = 0.039)

*Kaplan-Meier分析

**MA-5组中患者按照淋巴结状况(1-3, 4-10和 >10 个)、首次手术的方式（乳腺肿瘤切除术或乳房切除术）以及激素受体情况[ER 或 PR 阳性 (≥10 fmol)、双阴性(<10 fmol)或不详]进行分层分析。GFEA-05研究则按照淋巴结状况(1-3, 4-10, 和 >10 个)分层分析。

★风险比: MA-5研究为CMF:CEF-120，GFEA-05研究为FEC-50:FEC-100。

MA-5研究无复发生存时间和总体生存期的Kaplan-Meier曲线见图1和图2，GFEA-05研究无复发生存时间和总体生存期的Kaplan-Meier曲线见图3和图4

图 1. MA-5 研究无复发生存时间曲线

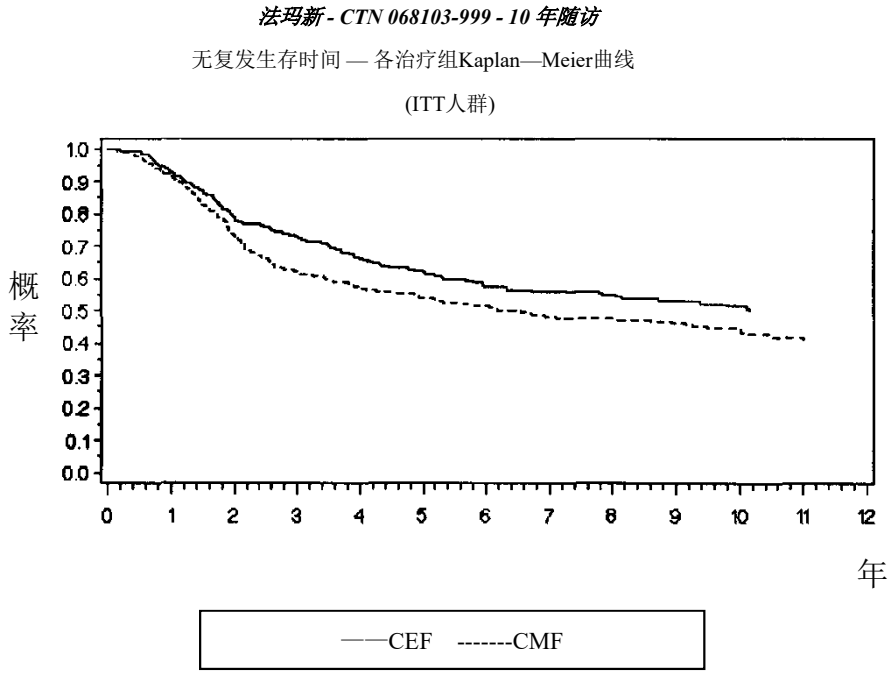


图 2. MA-5研究总体生存期曲线

法玛新 - CTN 068103-999 - 10 年随访

总生存期— 各治疗组 Kaplan—Meier 曲线

(ITT 人群)

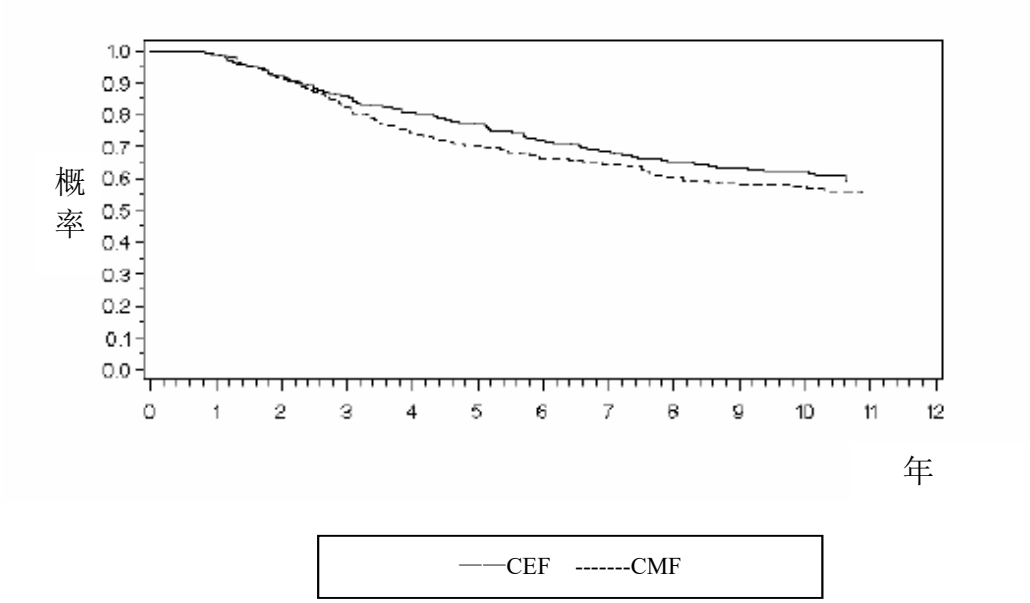


图 3. GFEA-05研究无复发生存时间曲线

法玛新 - GFEA 05 - 10 年随访

无复发生存时间 —各治疗组 Kaplan—Meier 曲线

(ITT 人群)

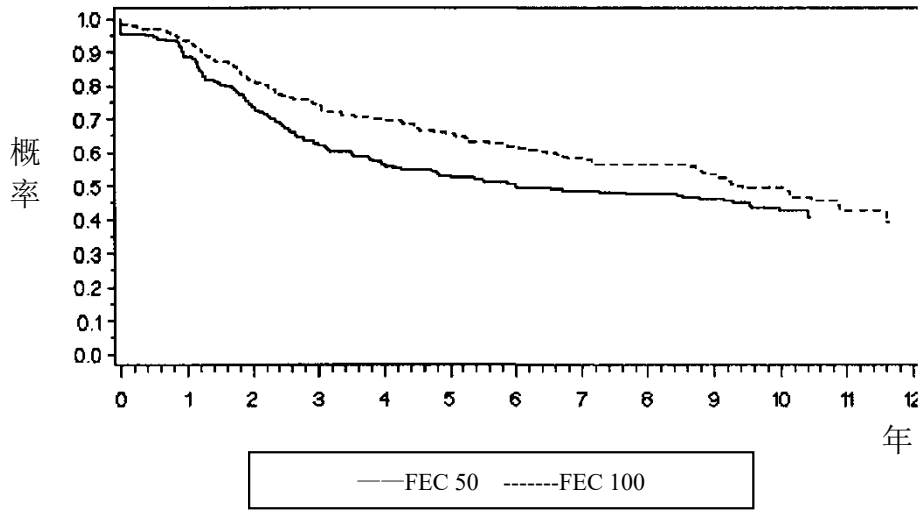
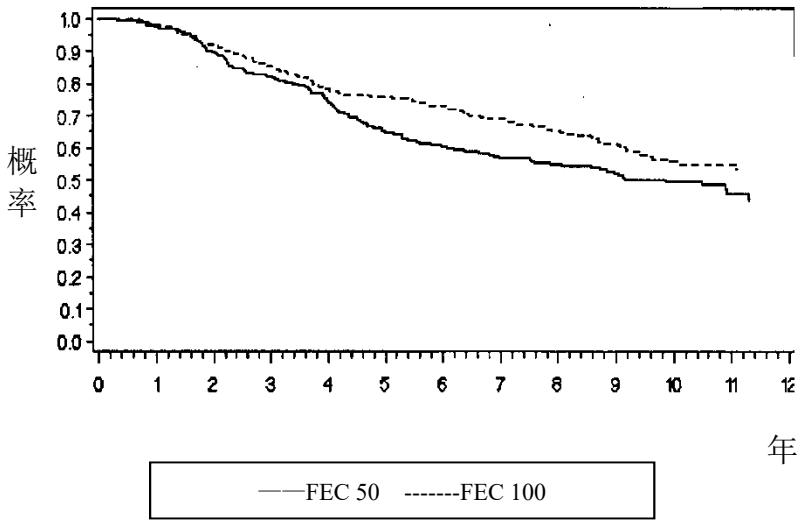


图 4. GFEA-05 研究总体生存期曲线

法玛新 — GFEA 05 — 10 年随访

总生存期— 各治疗组 Kaplan—Meier 曲线

(ITT 人群)



【药理毒理】

药理作用

表柔比星是一种蒽环类细胞毒药物。虽然已知蒽环类药物可干扰真核细胞内许多生化和生物学功能，但是表柔比星的细胞毒和/或抗细胞增殖作用的确切机制尚未完全阐明。

表柔比星的平面环嵌入核苷酸碱基对之间，从而与 DNA 形成复合物，进而抑制核酸（DNA 和 RNA）和蛋白质的合成。这个嵌入过程可引发拓扑异构酶 II 裂解 DNA，产生细胞杀伤作用。表柔比星还可抑制 DNA 解链酶的活性，阻止酶介导的 DNA 双链解链，干扰复制和转录。表柔比星还可通过产生细胞毒自由基，参与氧化/还原反应。表柔比星的抗细胞增殖和细胞毒作用源于上述或其他可能的作用机制。

表柔比星对多种鼠源性、人源性细胞系和人体肿瘤的原代培养物具有体外细胞毒作用。同时，它对多种鼠源性肿瘤和无胸腺小鼠的人源异种移植肿瘤也具有体内抗肿瘤作用。

毒理研究

遗传毒性

Ames 试验结果显示，无论代谢活化与否，表柔比星均可引起细菌突变；对 V79 中国仓鼠肺成纤维细胞进行 HGPRT 试验，在未代谢活化的条件下表柔比星有致突变作用，在代谢活化的条件下没有致突变作用；在人淋巴细胞染色体畸变试验中，无论代谢活化与否，表柔比星均显示出诱裂变作用。小鼠骨髓染色体畸变体内试验中，表柔比星也显示出诱裂变作用。

生殖毒性

在生育力和早期胚胎发育毒性试验中，雄性大鼠连续 9 周每天给予表柔比星，随后与雌性大鼠交配（雌鼠从交配前 2 周开始每天给药，持续给药至妊娠第 7 天）。当两种性别的大鼠给药剂量为 0.3 mg/kg/天（以体表面积计，约为最大推荐人单次给药剂量的 0.015 倍）时大鼠不孕。 0.1 mg/kg/天剂量下对大鼠交配行为或生育力无影响，但可导致雄性大鼠睾丸和附睾萎缩，精子生成减少。0.1 mg/kg/天剂量下还可导致胚胎死亡。0.03 mg/kg/天剂量下（以体表面积计，约为最大推荐人单次给药剂量的 0.0015 倍）胚胎发育迟缓发生率增加。兔和犬多次给予表柔比星也可导致雄性动物生殖器官萎缩。小鼠和大鼠分别单次静脉注射表柔比星 20.5、12 mg/kg（以体表面积计，约为最大推荐人用剂量的 0.5 倍），导致睾丸萎缩。大鼠单次给予表柔比星 16.7 mg/kg 导致子宫萎缩。

大鼠于妊娠第 5-15 天静脉注射表柔比星 0.8 mg/kg/天（以体表面积计，约为最大推荐人单次给药剂量的 0.04 倍）导致胚胎-胎仔死亡（吸收和着床后丢失增加）和胎仔发育迟缓（体重下降）。大鼠于妊娠第 9-10 天静脉注射表柔比星 2 mg/kg/天（以体表面积计，约为最大推荐人单次给药剂量的 0.1 倍）导致胚胎-胎仔死亡（晚期吸收增加、着床后丢失和死胎数增加），胎仔发育迟缓（体重下降），并引起胎盘重量下降和多种外观畸形（肛门闭锁、尾巴畸形、生殖器结节异常)，内脏（主要是胃肠道系统、泌尿系统和心血管系统）和骨骼畸形（长骨和带骨畸形、肋骨异常、脊柱不规则骨化）。兔于妊娠第 6-18 天静脉注射表柔比星 0.2 mg/kg/天（以体表面积计，约为最大推荐人单次给药剂量的 0.02 倍）未见致畸，但 0.32 mg/kg/天剂量下的母体毒性导致流产增加和骨化延迟。兔于妊娠第 10-12 天静脉注射表柔比星 1 mg/kg/天（以体表面积计，约为最大推荐人单次给药剂量的 0.1 倍）导致流产，但未见致畸。大鼠于妊娠第 17-21 天静脉注射表柔比星 0.5 mg/kg/天（以体表面积计，约为最大推荐人单次给药剂量的 0.025 倍），子代的发育、功能性活动、行为或者生殖性能未见长期性的改变。此剂量下，大鼠乳汁中可检测到表柔比星。

致癌性

尚未进行常规的长期动物试验评价表柔比星潜在的致癌作用，但雌性大鼠单次静脉注射表柔比星 3.6 mg/kg（以体表面积计，约为最大推荐人用剂量的 0.2 倍），给药后 1 年，乳腺癌（主要是纤维腺瘤）的发生率大约加倍。大鼠每 3 周静脉注射表柔比星 0.5 mg/kg（以体表面积计，约为最大推荐人用剂量的 0.025 倍），共给药 10 次，在 18 个月观察期间，雄性大鼠皮下纤维瘤的发生率增高。另外，新生大鼠

在出生后第 1 天或第 10 天连续 4 天皮下注射表柔比星 0.75 或 1.0 mg/kg/天（以体表面积计，约为最大推荐人用剂量的 0.015 倍），共给药 8 次，在 24 月的观察期内，肿瘤发生率高于对照组。

【贮藏】

遮光、密封保存

【包装】

无色透明玻璃瓶，氯丁基橡胶塞，并用顶盖为聚丙烯塑料的嵌入式铝盖封口。

包装规格：1 瓶/盒

【有效期】

48 个月

【执行标准】

《中国药典》2025 年版二部，其中[检查]项下溶解时限、降压物质和[贮藏]执行药品注册标准 YBH02502011

【批准文号】

10mg 批准文号：国药准字 H20000496

50mg 批准文号：国药准字 H20000497

【上市许可持有人】

名称：辉瑞制药(无锡)有限公司

注册地址：江苏省无锡市滨湖区马山 7 号桥

【生产企业】

企业名称：辉瑞制药(无锡)有限公司

生产地址：江苏省无锡市滨湖区马山 7 号桥

邮政编码：214092

电　　话：0510 85960999

传　　真：0510 85960899

产品咨询热线：400 910 0055