

艾徽素注射液

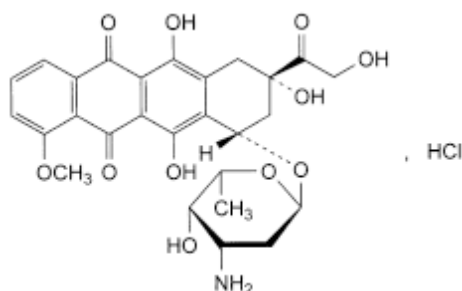
Adriamycin Inj. 2 mg/mL

衛署藥輸字第 022712 號
本藥限由醫師使用

1. 性狀

Doxorubicin 是一種具細胞毒性的 anthracycline 類抗生素，由 *Streptomyces peucetius* var. *caesius* 培養所分離出來。

化學結構式



化學名：

(8S,10S)-10-[(3-Amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxyacetyl)-1-methoxy-7,8,9,10-tetrahydrotetracene-5,12-dione hydrochloride

分子式： $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$

CAS 註冊碼：25316-40-9

分子量：580.0

1.1 有效成分及含量

ADRIAMYCIN 注射液為小瓶裝，含有活性成分 doxorubicin hydrochloride 10 mg/5 mL, 20 mg/10 mL, 50 mg/25 mL。

1.2 賦形劑

氯化鈉、注射用水及調整 pH 值用的鹽酸。

1.3 劑型

注射液

1.4 藥品外觀

Doxorubicin hydrochloride 為橘紅色、結晶狀且具吸濕性的粉末，可溶於水，微溶於甲醇。

ADRIAMYCIN 注射液為紅色、澄清溶液。

2. 適應症

急慢性白血球過多症、硬瘤、淋巴瘤、軟纖維性肉瘤、交感神經母細胞瘤、乳癌、肺癌。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

應小心投予 ADRIAMYCIN，以降低發生靜脈周圍組織浸潤的機會。如此亦可降低發生如蕁麻疹及紅斑條痕等局部反應的機會。建議的劑量及療程為每隔 21 天靜脈注射一劑 60-75 mg/m²。對因老年、先前之治療或腫瘤骨髓浸潤而有骨髓貯量不足之現象的病人，應給與較低的劑量。另一種劑量療程為連續三天每天投予 30mg/m² 的劑量，並每 4 週重複一次。成人的劑量療法也適用於兒童病人。建議的終生總累積劑量上限為 doxorubicin 550 mg/m² (體表面積)。曾以動脈輸注的方式連續 1-3 天投予 45-100 mg/m² 之劑量的 ADRIAMYCIN。對 70 歲(含)以上的病人，建議應將 doxorubicin 的總累積劑量限制於 450 mg/m² (體表面積)。

3.2 調製方式

ADRIAMYCIN 注射液的含量規格有 10 毫克、20 毫克及 50 毫克 doxorubicin hydrochloride，分別為 5 毫升、10 毫升及 25 毫升小瓶裝(即 doxorubicin 2 毫克/毫升)。

操作 ADRIAMYCIN 注射液時必須小心。如果接觸到皮膚，應以肥皂及清水充分清洗。本品不含抗菌性防腐劑。本注射液必須冷藏貯存(2-8°C)，避免日光照射，並應留置於包裝盒中，待要使用時再取出。

ADRIAMYCIN 注射劑在冷藏條件的貯存下可導致凝膠狀的產生，在室溫(15°C 至 25°C)中靜置保存 2 小時到最多 4 小時後，凝膠狀將恢復為稍微黏稠至流動性溶液。

建議將 ADRIAMYCIN 緩慢注入流動順暢之氯化鈉輸注液(USP)或 5%葡萄糖輸注液(USP)的靜脈輸注管中。輸注管應與蝴蝶針連接，且最好插入大靜脈。投藥速度須視靜脈大小及劑量而定。不過，投藥時間不可少於 3-5 分鐘。由於外滲的風險(即使針頭抽吸時有適當的回血的情形下也可能發生)，不建議直接推注。

如果出現沿著靜脈的局部性紅斑條痕及面部潮紅的現象，可能表示投藥速度太快。如果出現灼熱感或刺痛感，可能表示發生靜脈周圍組織浸潤，此時應立即停止輸注，並另覓一條靜脈重新開始注射。

除非有具體的相容性數據，否則並不建議將 ADRIAMYCIN 與其他藥物混合使用。應避免與鹼性溶液接觸，因為這可能導致 doxorubicin 的水解。由於化學不相容性可能導致的沉澱，ADRIAMYCIN 不可與 heparin 混合使用。

Doxorubicin 不應與 fluorouracil 混合(例如，在同一靜脈輸液袋或靜脈輸液線的 Y 位點混合)，因曾報導這些藥物為非相容，並可能形成沉澱。如果需要併用 doxorubicin 和 fluorouracil，建議在這些藥物的給藥間隔沖洗靜脈輸液線。

曾經將 ADRIAMYCIN 與其他已核准的化學治療劑合併使用。雖然有證據顯示，至少在治療某些類型的腫瘤時，合併式化學療法的效果要優於單一藥物，但這種療法的效益與風險目前尚未完全闡明。

保護措施

以下乃是針對本成分的毒性所提供的保護建議：

- 相關人員應接受良好的製備和操作技術方面的訓練。
- 與本藥相關的工作應排除懷孕人員。
- 處理 doxorubicin 的人員應穿戴防護衣物：護目鏡、防護服、以及拋棄式的手套和口罩。
- 應在指定的區域製備藥物(最好在層流系統中進行)。應使用有塑膠背襯的拋棄式吸水紙保護工作檯面。
- 所有用於製備藥物、投藥或清洗的用具，包括手套，皆應棄入高危險廢棄垃圾袋，並以高溫焚化。
- 溢出物或滲出物應以稀釋的次氯酸鈉溶液(含 1%有效氯)處理，最好先浸泡再以清水清洗。
- 所有的清潔用具皆應依上述方式處理。
- 如果藥物接觸到皮膚，應以肥皂和清水或碳酸氫鈉溶液徹底清洗接觸區域。不過，請不要使用刷子刷洗皮膚。
- 如果藥物接觸到眼睛，應拉開眼瞼並以大量清水沖洗患眼至少 15 分鐘。然後請醫師進行醫療評估。
- 取下手套後務必洗手。

不相容性

請參閱 3.2 調製方式、7 交互作用。

3.3 特殊族群用法用量

肝功能不全的病人

對肝功能不全的病人，應依下表降低 doxorubicin 的劑量：

表 1

血清膽紅素濃度	BSP 滯留	建議劑量
20-50 $\mu\text{mol/L}$	9-15%	正常劑量的 1/2
>50 $\mu\text{mol/L}$	>15%	正常劑量的 1/4

4. 禁忌

- 對 doxorubicin 或本品其他成分、其他 anthracyclines 或 anthracenediones 過敏者
- 懷孕與哺乳者(請見 5.1 警語/注意事項與 6 特殊族群注意事項)
- 因曾接受其他抗腫瘤藥或放射線治療而引發持續性骨髓抑制或嚴重口腔炎
- 全身性感染
- 嚴重心律不整
- 嚴重心肌功能不全
- 最近曾發生心肌梗塞
- 嚴重肝功能不全
- 曾接受 doxorubicin、daunorubicin、epirubicin、idarubicin 及/或其他 anthracyclines 及 anthracenediones 最大累積劑量治療者(請見 5.1 警語/注意

事項)

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

一般注意事項

僅可於有癌症化學治療劑使用經驗之醫師的監督下投與 ADRIAMYCIN。

ADRIAMYCIN 不是抗微生物製劑。

病人在開始使用 doxorubicin 治療之前，先前進行細胞毒性治療所引發的急性毒性反應(例如口腔炎、嗜中性白血球減少症、血小板減少症與全身性感染)應已經復原。

在投與 ADRIAMYCIN 治療的初期，需要密切的觀察病人並給予密集的實驗室監測。

因此，極力建議至少於投與本藥治療的初期，應讓病人住院。每次給與 ADRIAMYCIN 治療前都應進行血球計數及肝功能的檢測。

ADRIAMYCIN 溶液應小心處理。如果製劑接觸到皮膚或黏膜，應以肥皂及清水徹底清洗適當的區域。

警語

1. **僅供靜脈注射使用。** 投藥時如果發生外滲，可能會造成嚴重的局部組織壞死。ADRIAMYCIN 不可以肌肉注射或皮下注射的方式投與。
2. 總劑量達 550 mg/m² 時，可能會出現嚴重的不可逆性心臟毒性與遲發性鬱血性心臟衰竭，此一心臟衰竭症狀通常對現代醫療上已知的心臟功能支持性療法反應不佳。
若病人先前曾接受縱隔放射治療或併用 cyclophosphamide 治療，在較低的累積劑量下可能就會發生這類毒性反應。
3. 對肝功能受損的病人，應降低劑量。
4. 可能會出現嚴重的骨髓抑制作用。

心臟功能

必須特別注意 doxorubicin 的心臟毒性作用。心臟毒性作用是使用 anthracycline 類藥物治療的風險之一，其表現可能為早發性(急性)或晚發性(遲發性)事件。治療所引起的心臟功能異常可分為兩類：

1. 心電圖改變
2. 鬱血性心臟衰竭(CHF)

早發性(急性)事件：doxorubicin 的早發性心臟毒性主要包括竇性心搏過速及/或心電圖(ECG)異常，如非特異性 ST-T 波變化。也曾有發生心搏過速型心律不整，包括心室早期收縮、心室心搏過速與心搏徐緩，以及房室與束支傳導阻斷的報告。這些影響通常並不能預測後續是否會發生遲發性心臟毒性作用、極少具臨床重要性、且通常並非停止使用 doxorubicin 治療的考量因素。在使用各種

劑量之 doxorubicin 治療的病人中，約有 10% 在使用 doxorubicin 治療後出現 ECG 變化，這些變化通常都可逆轉，且似乎與後續是否發生充血性心臟衰竭並無關聯。

晚發性(遲發性)事件：遲發性心臟毒性作用通常發生在使用 doxorubicin 治療的後期，或停止治療後 2 至 3 個月內，但也曾有在治療完成後數個月至數年後才發生的報告。遲發性心肌病變的表現為左心室射出率(LVEF)降低及/或鬱血性心臟衰竭(CHF)的徵兆與症狀，例如呼吸困難、肺水腫、體位性水腫(dependent oedema)、心臟肥大、肝腫大、少尿、腹水、肋膜積液與奔馬律(gallop rhythm)。也曾有發生亞急性影響的報告，如心包膜炎/心肌炎。危及生命的 CHF 是最為嚴重的 anthracycline 誘發性心肌病變，也是本藥的累積劑量限制性毒性。

透過下列檢查結果可能辨識出發生早發性心肌病變的病人：T 波逐漸變平或反轉(主要是在左心前導程)、QRS 電壓降低、收縮間隔延長、射出分率降低(依據心臟超音波檢查或心臟腔室掃描的結果)或心臟切片檢查顯示發生特有的電子顯微鏡成像變化。Doxorubicin 所引起的心肌病變常具有致命性。目前已知的用以支持心臟功能的藥物治療或物理治療通常無法對心臟衰竭產生良好的影響。及早在臨床上診斷出藥物所引發的心臟衰竭乃是使用毛地黃、利尿劑、低鹽飲食及臥床休息治療成功的要素。

雖然並不常見，但還是有發生急性左心室衰竭的報告，尤其是使用本藥之總劑量超過目前之建議劑量上限 550 mg/m² 的病人。因此，使用 doxorubicin 治療前應評估病人的心臟功能，且在整個治療期間必須密切監測，以減少發生嚴重心臟損害的風險。在治療期間定期監測 LVEF，並於初次出現功能不全的徵兆時就立即停藥，或可降低這項風險。適用重複評估心臟功能(LVEF 評估)的定量方法包括多時閘心室造影(MUGA)或心臟超音波(ECHO)。建議在基礎期以心電圖加上 MUGA 掃描或 ECHO 進行一次心臟功能評估，尤其是併有會促使心臟毒性升高之危險因子的病人。應重複進行 MUGA 或 ECHO 以確認 LVEF，尤其是使用較高的 anthracycline 累積劑量時。在整個追蹤過程中，用於評估的技術應保持一致。嚴重的心臟毒性作用可能會在事前未出現 ECG 變化的情況下就突然發生。

於治療前進行 ECG 評估，於治療期間定期追蹤 ECG，並於治療後立即進行 ECG 評估，乃是一種適當的預防措施。短暫的心電圖變化，如 T 波變平、S-T 波段降低及心律不整，並未被視為停止使用 doxorubicin 治療的指標。目前認為 QRS 波電壓持續降低是較具特異性的心臟毒性作用預測指標。若發生上述現象，必須審慎評估繼續治療的效益與發生不可逆性心臟損害的風險。

LVEF 降低是慢性、累積劑量依賴性心肌病變的最佳預測指標。如果有治療前(基礎期)的 LVEF 評估結果，此參數可作為整個治療期間的心臟功能指標。

投予 doxorubicin 之後，兒童與青少年發生遲發性心臟毒性作用的風險較高。女性的風險可能要高於男性。建議定期追蹤心臟功能的評估結果，藉以監測是否發生這種作用。

一般而言，在基礎 LVEF 正常($\geq 50\%$)的病人中，絕對降低幅度 $\geq 10\%$ 或下降至低於 50% 閾值即表示心臟功能惡化，在這種情況下，必須小心評估是否繼續使用 doxorubicin 治療。

發生心肌功能損害的可能性乃是以包含徵兆、症狀及 LVEF 降低的綜合指標做為評估的依據，在累積劑量為 300 mg/m^2 時，此可能性為 1-2% 左右；在總累積劑量增加至 $450\text{-}550 \text{ mg/m}^2$ 的範圍內，此可能性會緩慢升高。之後，發生 CHF 的風險會更為快速地升高，因此，建議總累積劑量不要超過 550 mg/m^2 。

對接受高累積劑量治療或併有危險因子的病人，必須密切監測心臟功能。不過，在較低的累積劑量下，不論是否併有危險因子，還是可能會發生與 doxorubicin 相關的心臟毒性。

發生心臟毒性的危險因子包括活動性或潛伏性心臟疾病、先前曾經或目前同時在縱隔/心包膜部位進行放射治療、先前曾使用 anthracycline 類藥物或 anthracenedione 類藥物治療、併用會抑制心臟收縮力的藥物或其他心臟作用藥物(例如鈣離子通道阻斷劑)、或併用其他可能具心臟毒性的藥物(如 cyclophosphamide、5-fluorouracil 或 trastuzumab)。Anthracycline 類藥物(包括 doxorubicin)不可與其他具心臟毒性的藥物併用，除非能夠密切監測病人的心臟功能(請見 7 交互作用)。於停止使用其他具心臟毒性作用之藥物，尤其是半衰期長的藥物，如 trastuzumab(半衰期為變動的；清除週期可達 7 個月)，治療後再接受 anthracycline 類藥物治療的病人，發生心臟毒性的風險可能也會增加。注意: Trastuzumab emtansine 的半衰期較短，約為 4 天。Trastuzumab 半衰期為變動的。Trastuzumab 可能在循環中可持續存在達 7 個月。因此，醫師在停用 trastuzumab 後的 7 個月內，應儘可能避免使用 anthracycline 類藥物。如果要在這段期間內使用 anthracycline 類藥物，建議應密切監測心臟功能。

對曾接受縱隔放射治療、併用高劑量 cyclophosphamide 或患有高血壓性心臟肥大的病人，建議 doxorubicin(包括相關藥物，如 daunorubicin)的終生總累積劑量應低於 450 mg/m^2 (體表面積)。在停止使用 doxorubicin 治療數週後，可能會發生鬱血性心臟衰竭及/或心肌病變。

Doxorubicin 的總(累積)劑量和藥物誘發鬱血性心臟衰竭(心肌病變)的發生具有相關性。將 doxorubicin 的總劑量限制於 500 mg/m^2 ，可降低發生藥物誘發性心肌病變的風險。從細胞層級來看，doxorubicin 所引發的心臟毒性作用乃是心肌細胞受到損傷所致。此外，由於本藥抑制細胞增生的作用不僅會作用於腫瘤細胞，也會作用於正常細胞，因此會造成心肌細胞無法再生。

心內膜切片的顯微鏡檢查顯示，心肌細胞損傷有兩種主要的類型：

- (1) 即使細胞核及粒腺體仍維持完整，但細胞完全或部份缺乏肌原纖維成分。
- (2) 空泡變性。

心肌細胞損傷會伴隨極少的發炎反應，且肌纖維會逐漸退化。Doxorubicin 之毒性作用的臨床表現可從僅能透過精密試驗檢出的心室功能變化，乃至出現晚期充血性心臟衰竭之症狀與徵兆的嚴重充血性心肌病變。

Doxorubicin 與其他 anthracycline 類藥物或 anthracenedione 類藥物的毒性作用可能具有加成性。

動物實驗顯示，doxorubicin 對粒腺體之 Q10 輔酶生合成作用的抑制作用與 doxorubicin 所引發的心臟毒性作用可能具有關聯性。另有研究顯示，維生素 E 及其他自由基接受劑或可防止 doxorubicin 的毒性作用。

血液學毒性

和其他細胞毒性藥物一樣，doxorubicin 可能會產生骨髓抑制作用。在使用 doxorubicin 治療前與每個治療週期中都應評估血液學概況，包括白血球(WBC)分類計數。具劑量依賴性且可逆轉的白血球減少症及/或顆粒性白血球減少症(嗜中性白血球減少症)乃是 doxorubicin 之血液學毒性作用的主要表徵，也是本藥最常見的急性劑量限制性毒性作用。白血球減少與嗜中性白血球減少的現象通常在使用高劑量療程時較為嚴重，大部份病例會在投藥後 10-14 天之間達到最低值；這種現象通常都是暫時性的，大部份病例的 WBC/嗜中性白血球計數會在第 21 天前回復到正常值。在使用適當劑量的 doxorubicin 治療期間，白血球計數可能會下降至 $1000/\text{mm}^3$ 。

幾乎 100% 的病人在接受 doxorubicin 的有效治療時都會伴隨發生骨髓抑制。主要的影響為白血球減少，也有病人發生血小板減少及貧血，但發生率較低。亦應監測紅血球和血小板數量。

對曾經接受大範圍放射治療、有腫瘤骨髓浸潤現象、肝功能不良的病人，若未適當降低劑量，或同時併用其他骨髓抑制藥物，會較常發生骨髓抑制現象(請見 3 用法及用量)。出現血液學毒性時，可能須降低 ADRIAMYCIN 的劑量、暫停治療或延後治療。

在化學治療中將 doxorubicin 和具有類似藥理作用(即細胞毒性作用)的藥物併用時，可能會發生加成性的毒性作用。治療時必須考慮到這種加成性的毒性作用，尤其是骨髓功能方面的毒性作用。

Doxorubicin 是一種強力但作用短暫的免疫抑制劑。應採取適當的措施，以防止發生續發性感染。嚴重骨髓抑制作用的臨床影響包括發燒、感染、敗毒症/敗血症、敗血性休克、出血、組織缺氧或死亡。

續發性白血病

在使用 anthracycline 類藥物(包括 doxorubicin)治療的病人中，曾有發生續發性白血症(出現或未出現白血病前期)的報告。續發性白血病較常發生於將此類藥物與 DNA 傷害性抗腫瘤藥物併用時、病人曾接受大量細胞毒性藥物治療時、或 anthracycline 類藥物的劑量升高時。用於輔助性治療或前導性治療時都曾出現這種現象。此類白血病可能會潛伏 1-3 年。

腸胃道

Doxorubicin 會造成嘔吐。使用 doxorubicin 治療時，黏膜炎是一種常見的疼痛

性併發症，但沒有骨髓抑制現象那麼常見。黏膜炎/口腔炎通常在投藥後不久就會出現，最常發生於開始治療後 5 至 10 天。典型的初始徵兆為口腔及咽喉出現灼熱感。黏膜炎也可能會發生在陰道、直腸和食道，嚴重時可能會在數天後進展成黏膜潰瘍，並有發生續發性感染的危險。發生此不良事件的病人大部份會在治療的第 3 週恢復正常。針對黏膜炎發生率所進行的追溯性比較研究顯示，投藥間隔增加時，發生頻率會隨之降低。在先前曾於黏膜部位進行放射治療的病人中，黏膜炎可能會較為嚴重。

肥胖

在肥胖病人中，doxorubicin 的全身廓清率會降低；對這類病人使用最大建議劑量治療時，應小心監測。

注射部位影響

注射進入小血管或重複注入相同靜脈可能會導致靜脈硬化。遵循建議的給藥程序或可降低注射部位發生靜脈炎/血栓性靜脈炎的風險(請見 3.2 調製方式)。

外滲

靜脈注射 doxorubicin 期間如果發生外滲，可能會導致局部疼痛(灼熱感或刺痛感)、嚴重組織損傷(糜爛、嚴重蜂窩性組織炎)與組織壞死。靜脈注射 doxorubicin 期間如果出現外滲的徵兆或症狀，應立即停止輸注。

為避免藥物浸潤至靜脈周圍組織，請參見 3.2 調製方式的說明。

腫瘤溶解症候群

和其他的細胞毒性藥物一樣，doxorubicin 可能會促使嘌呤大量分解代謝，從而引發高尿酸血症，並伴隨腫瘤細胞快速溶解(腫瘤溶解症候群)。醫師應監測病人的血液尿酸濃度、鉀離子、磷酸鈣及肌酸酐。應採用支持性治療與藥物治療來控制這個問題。補充水分、鹼化尿液、並預防性投予 allopurinol 以預防高尿酸血症，或可減少腫瘤溶解症候群的可能併發症。

免疫抑制作用/對感染的敏感性升高

對因使用化學治療劑(包括 doxorubicin)而導致免疫功能減弱的病人，接種活性疫苗或活性減毒疫苗可能會引發嚴重或致命的感染。接受 doxorubicin 治療的病人應避免接種活性疫苗。或可接種死菌疫苗(去活性疫苗)，不過，對此類疫苗的反應可能會減弱。

胚胎-胎兒毒性

Doxorubicin 可能造成基因毒性。在 Doxorubicin 治療期間及治療後一段時間，男性及女性病人均需要使用有效避孕方法。對於完成療法之後想要生育孩子的病人，應建議他們如果適當且可用時要取得基因諮詢(請見 6.3 有生育能力的女性與男性及 10.3 臨床前安全性資料)。

5.3 操作機械能力

對駕駛或操作機械之能力的影響未於藥品註冊時進行評估。

5.4 實驗室檢測

無相關資料。

5.5 其他注意事項

Doxorubicin 可能會增強其他抗癌療法的毒性作用。曾有造成 cyclophosphamide 誘發性出血性膀胱炎惡化、放射治療誘發性黏膜炎惡化、及 6-mercaptopurine 之肝毒性增強的報告。也曾有發生放射治療誘發性毒性作用(心肌、黏膜、皮膚與肝臟)的報告。

和其他的細胞毒性藥物一樣，曾有在使用 doxorubicin 時發生血栓性靜脈炎與血栓栓塞事件(包括肺栓塞，並有部份病例因而死亡)的報告。

在投予 doxorubicin 後的 1-2 天期間尿液會呈現紅色，應告知病人，在積極治療期間應該會出現這種現象。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

孕婦之使用：懷孕用藥分級 D

目前並無對孕婦使用本藥的資料；因此，本藥不可用於懷孕或可能懷孕的婦女，除非預期的效益超越潛在的風險。如果婦女在懷孕期間接受 doxorubicin 治療，或在使用本藥期間懷孕，應告知該婦女胎兒可能面臨的危害。

雖然動物試驗並未發現和 doxorubicin 相關的致畸作用，但有明顯的胚胎毒性作用。以兔子和大鼠所進行的試驗發現，胎兒的體重增加幅度有下降的現象，胎兒吸收的發生率也較高。外觀、內臟或骨骼畸形或出生後死亡的發生率皆未出現升高的現象。

曾有體外試驗的報告指出，doxorubicin 具有與劑量相關的致突變作用，並會引發嚴重的染色體變異。從這項作用來看，本藥不建議用於孕婦。

6.2 哺乳

Doxorubicin 會分泌進入乳汁。由於 doxorubicin 在餵哺母乳的嬰兒中可能引起嚴重反應，應囑咐女性病人在使用 doxorubicin 治療期間及最後一劑後持續至少 10 天不要餵哺母乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

Doxorubicin 可能會造成投藥期間不孕。Doxorubicin 可能會使女性病人出現閉經的現象。雖然排卵與月經在終止治療後似乎會恢復正常，但仍可能發生提早停經。

動物試驗顯示，doxorubicin 會對雄性生殖器官產生毒性作用，造成睪丸萎縮、細精小管瀰漫性退化及精蟲過少。

Doxorubicin 具有致突變性，並可能導致人類精子的染色體受損。寡精症或無精症可能是永久性的影響；不過，在一些病例中也有精子計數恢復到正常程度的

報告。精子計數可能會在停止治療數年後恢復正常。接受 doxorubicin 治療的男性病人應採用有效的避孕措施。女性及男性都應在治療前尋求有關生育能力保留的建議。

應建議有生育能力的女性在治療期間避免懷孕，並在治療期間持續至少 6 個月，以及最後一劑之後持續 10 天使用有效避孕方法。男性的女性伴侶若有生育能力，應建議該男性在 doxorubicin 治療期間持續至少 3 個月，以及最後一劑之後持續 10 天使用有效避孕方法。

6.4 小兒

無相關資料。

6.5 老年人

無相關資料。

6.6 肝功能不全

Doxorubicin 的主要排除途徑為肝膽系統。建議劑量之 doxorubicin 所引發的毒性作用會因肝功能不全而增強。因此，在對個別病人用藥之前，應以傳統的臨床實驗室檢驗方式來評估肝功能，如 AST (SGOT)、ALT (SGPT)、鹼性磷酸酶、膽紅素及 BSP(請見 3.3 特殊族群用法用量)。在使用 doxorubicin 治療期間，也應評估血清總膽紅素濃度。在膽紅素濃度升高的病人中，藥物廓清率可能會較為緩慢，整體毒性作用也會因而增強。對這類病人，建議使用較低的劑量(請見 3.3 特殊族群用法用量)。嚴重肝功能不全的病人不可使用 doxorubicin 治療(請見 4 禁忌)。

為達到最佳抗腫瘤療效或針對併有之疾病而合併使用其他藥物治療時，這些藥物所引發的肝功能變化可能會影響 doxorubicin 的代謝、藥物動力學、療效或毒性作用。

7. 交互作用

Doxorubicin 是細胞色素 P450 CYP3A4 與 CYP2D6 及 P 糖蛋白(P-gp)的主要受質。報告指出，doxorubicin 與 CYP3A4、CYP2D6 及/或 P 糖蛋白的抑制劑(如 verapamil)會發生具臨床意義的交互作用，從而造成 doxorubicin 的濃度與臨床作用升高。CYP3A4 誘導劑(如 phenobarbital、phenytoin、聖約翰草)與 P-gp 誘導劑可能會降低 doxorubicin 的濃度。

Doxorubicin 主要都是與其他細胞毒性藥物合併使用。可能會發生加成性的毒性作用，尤其是骨髓/血液學與胃腸道方面的毒性作用(請見 5.1 警語/注意事項)。

使用 doxorubicin 做為輔助性化學治療用藥

不建議常規使用 doxorubicin 做為任何腫瘤類型的輔助性化學治療用藥。Doxorubicin 與其他藥物併用時的活性不僅會受到該藥物本身之性質的影響，也會受到投藥時程的影響。強烈建議如果要使用 doxorubicin 做為輔助性化學治療用藥，應先徵詢上級主管及醫院倫理委員會的意見。

Cyclophosphamide

同時使用 cyclophosphamide 治療會使心臟對 doxorubicin 的心臟毒性作用更為敏感(請見 5.1 警語/注意事項)。Doxorubicin 可能會使 cyclophosphamide 所引發的膀胱炎更加惡化。

Ciclosporin

在 doxorubicin 的療程中加入 ciclosporin 可能會使 doxorubicin 與 doxorubicinol 的濃度時間曲線下面積(AUC)都出現增加的現象，這可能是原形藥物的廓清率降低，以及 doxorubicinol 的代謝作用降低所致。文獻指出，和單獨使用 doxorubicin 相比較，在 doxorubicin 的療程中加入 ciclosporin 會引發更為明顯且持續時間更長的血液學毒性作用。將 ciclosporin 與 doxorubicin 合併投予時，也曾有發生昏迷和癲癇發作的報告。

Heparin

Doxorubicin 不可與 heparin 混合使用，因為有報告指出，這兩種藥物並不相容，如果混合使用，可能會產生沉澱。

縱隔放射治療

同時進行縱隔放射治療與 doxorubicin 治療可能會增強的心臟毒性作用(請見 5.1 警語/注意事項)。

Paclitaxel

在投予 doxorubicin 前使用 paclitaxel，可能會導致 doxorubicin 及/或其代謝物的血漿濃度升高。有些資料顯示，在使用 paclitaxel 前投予 anthracycline 類藥物時，此影響較不明顯。

Propranolol

從 doxorubicin 與 propranolol 都已證實會抑制心臟粒腺體 CoQ10 酵素這點來看，這兩種藥物的交互作用可能會導致加成性的心臟毒性作用。

放射治療

同時進行放射治療與 doxorubicin 治療可能會增強放射治療的毒性作用，即皮膚反應與黏膜炎。

Sorafenib

同時使用每天兩次 sorafenib 400 毫克治療時，曾觀察到 doxorubicin 的 AUC 增加(21-47%)或無任何變化的現象。目前並不確知這項發現的臨床意義。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

與使用 doxorubicin 治療相關的不良反應依 MedDRA 系統器官分類及發生頻率分列表 2。發生頻率定義為：極常見(≥10%)、常見(≥1%且<10%)、少見(≥0.1%且<1%)、罕見(≥0.01%且<0.1%)、極罕見(<0.01%)、不明(無法依現有資料估算)。

表 2 不良反應表

血液與淋巴系統疾患	
極常見	白血球減少、嗜中性白血球減少、貧血、血小板減少
心臟疾患	
常見	心肌病變、充血性心臟衰竭、竇性心搏過速
不明	房室傳導阻滯、心搏過速型心律不整、束支傳導阻滯、心包積液
眼睛疾患	
常見	結膜炎
不明	角膜炎、淚液分泌增加
胃腸道疾患	
極常見	黏膜發炎/口腔炎、腹瀉、嘔吐、噁心
常見	食道炎、腹痛
不明	胃腸道出血、糜爛性胃炎、結腸炎、黏膜變色、大腸出血 ^a 、胃腸道壞死 ^a 、大腸潰瘍 ^a
全身性疾患與投藥部位症狀	
極常見	發熱、無力、發冷
常見	輸注部位反應、外滲
不明	不適、注射部位紅斑、死亡
免疫系統疾患	
不明	過敏性反應
感染與寄生蟲侵染	
極常見	感染
常見	敗血症、蜂窩性組織炎
檢查發現	
極常見	射出分率降低、心電圖異常、轉胺酶異常、體重增加 ^b
代謝及營養疾患	
極常見	食慾降低
不明	脫水、高尿酸血症
良性、惡性與未確認的腫瘤(包括囊腫與息肉)	
不明	急性淋巴球性白血病、急性骨髓性白血病
神經系統疾患	
不明	嗜睡
腎臟及泌尿系統疾患	
不明	色素尿 ^c 、腎臟病
生殖系統及乳房疾患	
不明	閉經、無精症、寡精症
皮膚及皮下組織疾患	
極常見	掌蹠紅斑觸痛症候群、脫髮
常見	蕁麻疹、皮疹、皮膚色素沉著過度、指甲色素沉著過度
不明	復甦性皮膚炎、光過敏反應、搔癢、皮膚疾病、皮膚壞死、皮膚變皺、水泡
血管疾患	

少見	栓塞
不明	休克、出血、血栓性靜脈炎、靜脈炎、靜脈硬化、熱潮紅、潮紅
a 發生於罹患急性骨髓性白血病，且合併使用 doxorubicin 與 cytarabine 治療的病人 b 發生於罹患初期乳癌，且接受含 doxorubicin 之輔助性治療的病人(NSABP B-15 試驗) c 投藥後一至兩天期間	

9. 過量

Doxorubicin 急性過量會造成急性心臟功能變化、嚴重骨髓抑制(主要為白血球減少症與血小板減少症)、以及胃腸道毒性作用(主要為黏膜炎)。

遲發性心臟衰竭可能會在用藥過量 6 個月後才發生。應密切觀察病人，如果出現心臟衰竭的徵兆，應依照常規的方式治療。

單劑 250 毫克與 500 毫克的 doxorubicin 已證實具有致命性。這些劑量可能會導致急性心肌退化(24 小時內)與嚴重骨髓抑制，所造成的影響在投藥後 10 至 15 天之間最為劇烈。

產生毒性作用的血中濃度目前尚未確立。Doxorubicin 會與蛋白質高度結合，不過，如果能在用藥過量後幾分鐘內就開始進行血液灌洗，可以達到降低血清濃度的作用。血液透析不太可能產生效果。

目前並無任何特別針對 doxorubicin 的解毒劑。應採取症狀性的支持措施，並維持呼吸和心臟功能。建議監測心臟功能，且特別注意預防及治療可能發生的嚴重出血，或是因嚴重持續性骨髓抑制作用而發生的續發性感染。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

Doxorubicin 的作用機轉目前尚未完全闡明，但已知與其 DNA 結合的能力及抑制核酸合成作用有關。細胞培養的研究顯示，其可快速穿透細胞，與細胞核周圍的染色質結合，快速抑制有絲分裂活性及抑制核酸合成，具致突變性，會產生染色體異常現象。

10.2 藥效藥理特性

Doxorubicin 具有免疫抑制作用。本品會抑制以綿羊的紅血球誘發小鼠免疫反應所引發的溶血及血液凝集抗體效價。在男性人類也曾觀察到的類似證據顯示，doxorubicin 是一種作用強、但為暫時性的免疫抑制劑。Doxorubicin 是一種對細胞分裂周期階段不具特異性的細胞毒性藥物。

Doxorubicin 對骨髓的毒性作用與其對骨髓細胞增生的作用有關。Doxorubicin 的心臟毒性作用可能是由不同的作用機轉所引發。雖然在動物試驗系統顯示，doxorubicin 會抑制心臟肌肉細胞 DNA 合成，但其心臟毒性作用與抑制心臟肌肉細胞複製的作用可能並無直接的關聯。一些試驗結果顯示，本藥是藉由產生自由

基，並以某些不明的方式，造成心臟肌肉細胞傷害。這些動物試驗結果亦顯示，併用維生素 E 及自由基接受劑可能可防止心臟毒性作用，而不損害其抗腫瘤作用。上述試驗結論應再確認，但是它確實顯示，本藥的抗腫瘤作用與其累積的心臟毒性作用是有可能分離的。

Doxorubicin 特有的毒性作用似乎主要是與其影響正常組織增生的活性具關連性。因此，骨髓、胃腸道及性腺為受到損害的主要正常組織。

10.3 臨床前安全性資料

基因毒性

一系列的體外或體內試驗顯示，doxorubicin 具有基因毒性。報告指出，大鼠的乳腺腫瘤發生率有升高的現象，母狗的濾泡成熟作用有延遲或停止的傾向。

致癌性

實驗模型的試驗結果顯示，doxorubicin 與相關化合物具有致突變性與致癌性。

11. 藥物動力學特性

吸收/分佈

ADRIAMYCIN 不適合口服投與，因為經此途徑投與，藥品的吸收少於 5%。

藥物動力學研究顯示，靜脈投與正常或經放射線標記的 ADRIAMYCIN 注射液 (doxorubicin hydrochloride) 之後，會出現快速的血漿廓清作用及明顯的組織結合作用。目前並無 doxorubicin 之血漿蛋白結合作用方面的資訊。Doxorubicin 不會通過血腦障壁。

代謝

Doxorubicin 的代謝與分佈仍有待確認。本藥主要由肝臟代謝成為 adriamycinol 及數種 aglycone 類代謝物。必須注意的是，其中有幾種代謝物具有細胞毒性。不過，目前並不確定是否有任何代謝物的細胞毒性高於原型成分。高濃度的代謝物會快速出現在血漿中，並以可測量得到的短時間之起始半衰期分佈於體內。在肝臟功能異常的病人中，代謝作用可能會受損。

Doxorubicin 及其代謝物會以三階段的藥物動力學模式自血漿中消失，第一階段的平均半衰期為 12 分鐘，第二階段為 3.3 小時，時間較長的第三階段則為 29.6 小時。

排除

以 fluorimetric 方法，於投藥後五天內可測得大約投藥劑量的 4-5% 會自尿液排除。膽汁排除是主要的排除途徑，投與劑量的 40-50% 可於七天內由膽汁或糞便中回收。肝功能不全造成排除作用減慢，因此，增加藥物滯留及血漿、組織中之累積量。

12. 臨床試驗資料

無相關資料。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

ADRIAMYCIN 注射液為小瓶裝，每瓶含有：

10 毫克 doxorubicin hydrochloride，及適量的 0.9%生理食鹽水溶液使總體積為 5 毫升。單一瓶裝。

20 毫克 doxorubicin hydrochloride，及適量的 0.9%生理食鹽水溶液使總體積為 10 毫升。單一瓶裝。

50 毫克 doxorubicin hydrochloride，及適量的 0.9%生理食鹽水溶液使總體積為 25 毫升。單一瓶裝。

13.2 效期

請見外盒包裝指示。

13.3 儲存條件

請冷藏貯存於 2°C 至 8°C 的環境，並避光。

14. 病人使用須知

1. 如果注射部位出現疼痛現象，病人應立即告知醫師。
2. 投藥後 3-6 小時可能會出現噁心及嘔吐的現象，並可能持續數小時。
3. 應告知病人，每次投予 ADRIAMYCIN 後的 1-2 天期間，尿液會呈現紅色(並非血尿)。
4. 在開始使用 ADRIAMYCIN 治療 1-2 週後，應該會出現禿髮(頭髮脫落)的現象。頭髮可能會完全脫落，但在停止治療後都會恢復正常。
註：在使用 ADRIAMYCIN 治療時綁上頭皮止血帶，加壓至高於血壓的收縮壓，並留置 30 分鐘，可降低脫髮的可能性。
5. 每次治療後的 24 小時期間可能會出現厭食現象，這種現象偶爾也可能會持續數天。
6. 接受 ADRIAMYCIN 治療的病人可能會出現色素沉著過度的現象，通常發生於手部、指甲及臉頰內部黏膜。應告知病人，這種現象在停止治療後通常並不會有所改善。
7. 在接受 ADRIAMYCIN 治療的病人中，不論男女，不孕的現象都很常見。常會發生閉經的現象，但停經前的婦女在停止使用 ADRIAMYCIN 治療數個月後，通常都會恢復規律的月經週期。此時通常也會伴隨恢復正常的生育能力。
應告知男性病人，寡精症或無精症可能是永久性的影響。可能在停止治療數年後可恢復生育能力。接受 ADRIAMYCIN 治療的男性病人應採用有效的避孕措施。
8. 應囑咐病人，如果先前有任何心臟或肝臟功能異常的問題，一定要告訴醫師，因為這些訊息對制定適當的劑量療法極為重要。

15. 其他

特殊處置注意事項

請依據當地規範處理任何未使用或廢棄之藥物。

製造廠：Pfizer (Perth) Pty Limited

15 Brodie Hall Drive, Technology Park, Bentley, Western Australia

6102, Australia

藥商： 輝瑞大藥廠股份有限公司

地址： 台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓

版本： Australia 20220420-2