

唐黴素[®]注射劑

Daunoblastina[®] 20 mg for Injection

衛署藥輸字第 013059 號

本藥限由醫師使用

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

每一個 20 毫克小瓶含：daunorubicin hydrochloride 20 毫克。

1.2 賦形劑

甘露醇 (mannitol)

1.3 劑型

凍晶注射劑

1.4 藥品外觀

無色玻璃小瓶內含紅橙色多孔冷凍乾燥塊狀或團塊。

2. 適應症

急性之白血球過多症、慢性之骨髓白血病、淋巴瘤、交感神經之母細胞瘤、橫紋肌之肉瘤。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

幼 童：開始治療時，每天每公斤體重適用 1 毫克，以靜脈注射 (IV) 連續使用 4 ~ 5 天，同時每天血液檢查及期間性骨髓檢查。休息 8 ~ 10 天後，再開始第二或第三次的治療。維持治療 (maintenance treatment)：每公斤體重 1 ~ 2 毫克；以靜脈注射，每星期使用 1 ~ 2 次。

成 人：用法與幼童相同。

治療劑量：0.8 毫克／每公斤體重。

維持劑量：0.8 毫克 ~ 1.0 毫克／每公斤體重。

3.2 調製方式

溶液的製備 – daunorubicin hydrochloride 凍晶注射劑應透過加入 4 毫升無菌注射用水進行製備。小瓶中的內容物處於負壓狀態，以減少製備過程中的氣溶膠形成。插入針頭時需要特別小心；必須避免吸入在製備過程中產生的任何氣溶膠。應當輕輕搖動小瓶，直到藥物完全溶解。所得溶液每毫升包含 5 mg Daunorubicin hydrochloride。未使用的藥品或廢棄物，應按當地規定丟棄。

靜脈輸注 – 必須將所需劑量的本劑製備後溶液抽入裝有 10 至 15 mL 0.9% 氯化鈉的注射器中，然後緩慢注入自由流動的 0.9% 氯化鈉或 5% dextrose 靜脈導管中，以儘量減少藥物外滲的風險，並確保投予後徹底沖洗靜脈。

配伍禁忌

唐黴素不可與肝素混合，因為這兩種藥物有化學不相容性，以某些比例混合時會產生沉澱。

4. 禁忌

- 對主成分或第 1.2 節列出之賦形劑過敏
- 對 anthracyclines 過敏
- 持續性骨髓抑制病人
- 嚴重感染者
- 重度肝功能不全 Child Pugh C 級或重度腎功能不全
- 心肌功能不全
- 近期曾發生心肌梗塞
- 嚴重心律不整

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

特殊警語

在處理 daunorubicin hydrochloride 期間，應避免皮膚和黏膜接觸藥物。醫師和護理人員務必遵守嚴格的安全注意事項，因為 daunorubicin hydrochloride 可能具有致突變和致癌作用。也建議接觸病人排泄物和嘔吐物的人員務必謹慎，因為這些穢物可能含有 daunorubicin hydrochloride 或活性代謝物。孕婦不得接觸細胞抑制劑（cytostatics）。

注意事項

若病人已使用最高累積劑量之 daunorubicin hydrochloride（成人為 500~600 mg/m²，2 歲以上兒童病人為 300 mg/m²，2 歲以下兒童病人為 10 毫克／公斤體重），或其他具心臟毒性之 anthracycline，則不得使用 daunorubicin hydrochloride，否則將明顯升高心臟損傷、可能致死的風險。

治療期間女性不得授乳。

相對禁忌症為重度全血球減少症或分離性白血球／血小板減少症，應謹慎使用。

未受控制的感染症，尤其是病毒性疾病（帶狀疱疹），在注射 daunorubicin hydrochloride 後病情可能惡化甚至致命，因為 daunorubicin hydrochloride 具有免疫抑制作用。

曾經、目前或計劃進行放射線治療的病人，務必特別謹慎。因為這些病人在進行 daunorubicin hydrochloride 治療期間，接受放射線治療部位發生局部反應的風險增加（記憶現象 [recall phenomena]）。縱膈腔曾接受放射線治療，會增強 daunorubicin hydrochloride 的心臟毒性。

在開始進行 daunorubicin hydrochloride 治療之前，病人必須已自先前細胞毒性治療的急性毒性（例如口腔炎、嗜中性白血球減少、血小板減少和全身性感染）中復原。

造血系統

投與治療劑量後，所有病人均會發生骨髓抑制。這種可逆性的骨髓抑制與劑量有關，臨床表現主要包括白血球減少、顆粒性白血球減少（嗜中性白血球減少），以及血小板減少，亦可能發生貧血。白血球和血小板數量降到最低通常發生在開始治療後 10 至 14 天。通常在最後一次注射後 3 週後恢復。在治療之前與治療期間應謹慎監測病人的血球數量，以免發生骨髓毒性併發

症，尤其必須留意白血球、顆粒性白血球、血小板和紅血球。骨髓抑制的臨床表現包括發燒、感染、敗血症（Sepsis）、敗血性休克、出血、組織缺氧，甚至可能致命。務必確保能迅速、有效治療嚴重感染或出血。骨髓抑制可能需要加強支持性治療。

續發性白血病：接受 anthracyclines 類藥物治療包括 daunorubicin 在內的病人，曾發生伴隨或未伴隨白血病前期的續發性白血病。續發性白血病較常發生於將此類藥物併用於導致 DNA 受損的抗腫瘤藥物或併用放射線治療或病人曾接受大量細胞毒性藥物治療，或曾逐步增加 anthracyclines 劑量的情況下，此類白血病的潛伏期可能為 1 至 3 年。

心臟毒性

導致心肌損傷是 daunorubicin hydrochloride 治療的主要風險之一。

daunorubicin hydrochloride 所造成的毒性心肌損傷包含兩種形式：與劑量無關的「急性」心肌損傷，症狀包括上心室心搏過速（竇性心搏過速、心室早期收縮、房室傳導阻滯）或非特異性的的心電圖（ECG）異常（ST-T 波改變、低電壓 QRS 複合波、T 波）。也曾有病人發生心絞痛、心肌梗塞、心內膜心肌層纖維化、心包炎／心肌炎；「遲發性」心肌損傷的病人可能發生充血性心肌病變，尤其是 daunorubicin hydrochloride 累積劑量偏高的病人。有時會在治療期間發生，但通常也會發生於治療結束後數月至數年，臨床表現為整體性心臟衰竭，偶爾會因為急性心臟衰竭導致死亡。這些副作用的嚴重度與頻率，和 daunorubicin hydrochloride 的累積劑量有關。

建議於治療之前、之間和之後謹慎監測病人的心臟功能，以便及早發現心臟併發症的風險。最適當的常規檢測為心電圖及測定左心室射出分率

（LVEF）（心臟超音波[UCG]、開門心室功能攝影[MUGA]掃描）。

成人的閾值劑量或總累積劑量為 550 mg/m^2 ，2 歲以上兒童病人的閾值劑量約 300 mg/m^2 ，2 歲以下兒童病人的閾值劑量則約為 10 毫克／公斤體重。

心臟毒性的風險因子包括活動性或潛伏性的心血管疾病、縱膈腔／心包部位曾接受或同時接受放射線治療、曾接受其他 anthracyclines 或 anthracenediones 治療，以及同時併用可抑制心臟收縮的藥物，或具心臟毒性的藥物（例如 trastuzumab）。除非密切觀察病人的心臟功能，否則 anthracyclines 類包括 daunorubicin 在內，不應與其他具心臟毒性的藥物併用。停用其他具心臟毒性的藥物治療之後，尤其是半衰期長的藥物例如 trastuzumab（半衰期為變動的；洗除期達 7 個月），再接受 anthracyclines 治療的病人，發生心臟毒性的風險也可能增加。因此，建議避免使用 anthracycline 類藥物治療，直到暴露於先前的心臟毒性藥物可以忽略不計。若無法避免使用，應謹慎監測病人心臟功能。在此種情況下，成人病人的總累積劑量不得超過 400 mg/m^2 。

老年病人、曾罹患心臟疾病或出現高動脈壓的病人，以及曾接受胸部放射線治療的病人危險性較高，兒童病人的危險性也較高。

在此種情況下，成人病人的總累積劑量不得超過 400 mg/m^2 。由於兒童和青少年心肌損傷的風險增加，因此建議應進行長期的心臟病學追蹤觀察。

數項兒童長期試驗也顯示，接受 anthracycline 治療後的充血性心肌病變可能延遲數年發生，且可能呈現漸進性的病程。

相較於成人，即使已降低兒童的總累積劑量，仍可能造成臨床相關心臟功能

不全。Steinherz 等人 (JAMA, Sep 25, 1991 – Vol 266, no. 12) 曾發表論文，針對 201 名接受治療的兒童，描述 doxorubicin 和 daunorubicin hydrochloride 的心臟毒性長期副作用。病人所接受的 doxorubicin 或 daunorubicin hydrochloride 總累積劑量，介於 200 和 1275 mg/m² 之間（中位數為 450 mg/m²），部分病人也接受縱膈腔放射線治療。治療時間為 4 至 20 年前（中位數為 7 年）。假設 doxorubicin 的心臟毒性與 daunorubicin hydrochloride 相似。若心臟超音波所測得的縮短分率（shortening fraction）< 29%，或放射性核素心室造影的射出分率 < 50%，或運動後射出分率立即降低，則表示心臟泵注功能缺損。當 anthracycline 累積劑量低於 400 mg/m² 時，心臟功能缺損的發生率為 11%；當累積劑量介於 400 和 599 mg/m² 之間時，心臟功能缺損的發生率為 28%；當累積劑量介於 600 和 799 mg/m² 之間時，心臟功能缺損的發生率為 47%；7 名接受劑量超過 800 mg/m² 的病人，心臟功能缺損的發生率為 100%。在各個劑量階段額外接受放射線治療，會使心臟功能障礙的發生率增加。201 名接受檢查的病人中，有 9 人出現其他心臟症狀，包括心臟功能不全、傳導障礙和心律不整，其中有 4 人首次出現症狀的時間為化療結束後 12 至 18 年。

肝功能不全

Daunorubicin hydrochloride 主要透過肝臟代謝，經由膽汁排出體外。建議在開始進行 daunorubicin hydrochloride 治療之前，應先監測病人的肝功能，以免發生併發症。嚴重肝功能不全(Child Pugh C 級)的病人不得接受 daunorubicin hydrochloride（請參閱第 4 節）。

腎功能不全

腎功能不全也會導致毒性增加。因此在開始治療之前，應先監測病人的腎功能。

Daunorubicin hydrochloride 會使白血球細胞大量死亡再加上腎功能不全，可能引起高尿酸血症和尿酸腎病變，尤其是治療前白血球數量增高的病人。受損的程度取決於腫瘤的總質量。在治療急性白血病（第一個治療週期）時，必須預防性投與 allopurinol，避免因上述原因而造成腎小管受損和腎臟衰竭。可能會引起腎病症候群。

開始治療後病人的血中尿酸濃度、鉀離子、磷酸鈣和肌酸酐應該會升高。水合、尿液鹼化和 allopurinol 預防治療，可預防高尿酸血症並盡量降低發生腫瘤溶解症候群的可能性。

免疫抑制作用／容易感染

因使用化療藥劑包括 daunorubicin 在內，以致免疫力受損的病人，若施打活菌或減毒活菌疫苗，可能會引起嚴重或可能致命的感染症。正在接受 daunorubicin hydrochloride 治療的病人，應避免接種活菌疫苗。雖然可以接種死菌或不活化疫苗，但病人對於此類疫苗的反應會降低。

胃腸消化系統異常

Daunorubicin hydrochloride 可能造成噁心和嘔吐，嚴重的噁心和嘔吐可能使病人脫水。應使用適當的止吐治療，以預防或減輕噁心和嘔吐的症狀。

接受 daunorubicin hydrochloride 治療的病人，可能發生黏膜炎（主要是口腔炎，其次是食道炎）。黏膜炎／口腔炎通常在投藥早期出現，如果程度嚴

重，數天後可能會進展為黏膜潰瘍。大部分病人的黏膜炎，在治療第三週時就可復原。

全身性障礙與注射部位反應

藥物滲漏到血管外，可能會導致局部發炎、嚴重蜂窩性組織炎（視注射的量而定）、疼痛的潰瘍與組織壞死。某些情況下，可能需要外科介入，也可能發生不可逆的組織損傷。此外也可能發生局部性靜脈炎、血栓性靜脈炎和靜脈硬化／慢性靜脈炎，尤其是使用小靜脈注射，或多次使用同一靜脈注射 daunorubicin hydrochloride。遵循第 4.2 節所建議的程序，可盡量降低發生靜脈炎／血栓性靜脈炎的機率。

在靜脈注射 daunorubicin hydrochloride 時，若出現藥液外滲的跡象或症狀，應立即停止輸注藥物。

皮膚和皮下組織異常

毛髮脫落。全劑量 daunorubicin hydrochloride 治療，幾乎總是會引起鬍鬚、頭髮、腋毛和陰毛完全脫落。此種副作用可能困擾病人，但通常屬於可逆的副作用，停止治療後 2 至 3 個月，病人身上就會重新長出毛髮。

生殖系統與乳房異常

Daunorubicin hydrochloride 具基因毒性並抑制生育能力。病人可能會發生閉經和無精症，嚴重程度視所使用的劑量而定。Daunorubicin hydrochloride 對生育能力可能造成不可逆的影響。男性和女性病人在 daunorubicin 治療期間和完成治療後的特定期間均需要使用有效的避孕方法。應建議希望在完成治療後生育孩子的病人在適當且可行的情況下取得遺傳諮詢（請參閱第 6.3 和第 10.3 節）。

神經異常

可逆性後腦病變症候群（PRES）：

已通報使用 daunorubicin 併用化療的 PRES 病例。PRES 是一種神經異常，可出現頭痛、癲癇發作、嗜睡、混淆、失明和其他視覺和神經障礙。可能存在輕度至重度高血壓。磁共振造影是確認 PRES 診斷所必需。對於 PRES 病人，應考慮停用 daunorubicin 治療。

5.3 操作機械能力

Daunorubicin hydrochloride 會導致噁心和嘔吐，有時會因此影響病人駕駛或操作機械的能力。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

動物試驗已證實 daunorubicin hydrochloride 具有生殖毒性（請參閱第 10.3 節）。如同大部分其他的抗癌藥物，已證實 daunorubicin hydrochloride 對動物具有胚胎毒性、致畸形性、致突變性和致癌性。雖然有少數婦女於第二孕期和第三孕期接受 daunorubicin hydrochloride 治療，並分娩出外觀正常的嬰兒，但關於孕婦使用 daunorubicin hydrochloride 的資料極少甚至沒有。

根據實驗資料，孕婦使用本劑可能導致胎兒畸形，因此懷孕期間不得使用 daunorubicin hydrochloride，除非具有臨床需要並衡量對胎兒的潛在風險後，認為此治療具正當性。應告知有生育能力的女性病人，接受 daunorubicin

hydrochloride 治療對胎兒具有潛在危害，並建議她們在治療期間避免懷孕。若在懷孕期間用藥，或病人在接受藥物治療期間懷孕，應告知女性病人本劑對胎兒具有潛在危害。亦應考慮進行遺傳諮詢。無論如何，建議懷孕期間接受 daunorubicin hydrochloride 治療的女性病人，其胎兒和新生兒均須接受心臟檢查和血球計數檢測。

6.2 哺乳

目前尚不清楚 daunorubicin hydrochloride 或其代謝物是否會分泌至母乳，但其他的 anthracyclines 會分泌至母乳。由於包括其他 anthracycline 在內的許多藥物會分泌至母乳中，而且 daunorubicin 可能對哺乳嬰兒產生嚴重不良反應，因此治療期間停止哺乳（請參閱第 5.1 節）。應建議哺乳的女性在 daunorubicin 治療期間和最後一次給藥後至少 6 天內停止哺乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

Daunorubicin 可能會導致人類精子的染色體受損。因為 daunorubicin hydrochloride 治療可能造成生育能力的不可逆損傷，在開始進行之前，男性病人應接受遺傳諮詢和告知其精子保存方式。

對於在生育年齡且接受 daunorubicin hydrochloride 治療後希望懷孕的女性，建議在開始治療前接受遺傳諮詢和生育能力保留方法諮詢。

男性與女性避孕

接受 daunorubicin hydrochloride 治療的男性病人，在治療期間應採取有效的避孕方式避孕，並持續至治療結束後至少 14 週。

有生育能力的女性在接受 daunorubicin hydrochloride 治療期間，必須採用有效的避孕方式避孕，並持續至治療結束後至少 27 週。亦應建議計劃於 daunorubicin hydrochloride 治療結束後懷孕的女性病人，接受遺傳諮詢。

7. 交互作用

由於 daunorubicin hydrochloride 大多與其他細胞抑制劑（cytostatics）併用，因此會增加骨髓抑制和胃腸毒性。同時併用 daunorubicin hydrochloride 和其他具心臟毒性的藥物或縱膈腔放射線治療，會增強 daunorubicin hydrochloride 的心臟毒性。因此在併用其他心臟作用藥（例如鈣離子拮抗劑）時，於整個治療過程均須特別謹慎監控病人的心臟功能。若病人曾接受會影響骨髓功能的藥物（例如細胞抑制劑、sulphonamides、chloramphenicol、diphenylhydantoin、amidopyrine 衍生物、抗反轉錄病毒藥物），應切記可能發生顯著的造血障礙。必要時應調整 daunorubicin hydrochloride 的劑量。若與其他細胞抑制劑併用（例如 cytarabin、cyclophosphamide），可能增強 daunorubicin hydrochloride 治療的毒性作用。

Daunorubicin hydrochloride 主要經由肝臟代謝；併用會影響肝功能的藥物，可能會影響 daunorubicin hydrochloride 的代謝或藥物動力學，進而影響其療效和毒性。同時併用 daunorubicin hydrochloride 和具肝毒性的藥物（例如 methotrexate），可能會對 daunorubicin hydrochloride 的肝臟代謝和膽汁排泄造成負面影響，增強此藥的毒性並產生副作用。同時併用其他細胞抑制劑，會提高胃腸副作用的發生風險。Daunorubicin hydrochloride 與會延緩尿酸排泄的藥物（例如 sulphonamides、部分利尿劑）併用，可能會引起高尿酸血症。

含 daunorubicin hydrochloride 的密集性化療，通常會引起口腔和胃腸道黏膜炎，所以若併用口服藥物，則其攝取和吸收或許因此受到影響。

血小板減少的病人若同時併用血小板凝集抑制劑（例如 acetylsalicylic acid），可能加重病人的出血傾向。

進行 daunorubicin hydrochloride 治療期間，病人不得施打含活病原體的疫苗。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

按器官系統類別、發生頻率和嚴重程度表列不良反應。發生頻率的類別定義如下：非常常見（ $\geq 1/10$ ）、常見（ $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ ）、不常見（ $\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$ ）、罕見（ $\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$ ）、非常罕見（ $< 1/10,000$ ）、未知（無法依據現有資料估計）。

MedDRA 器官系統類別	發生頻率	副作用
感染症與寄生蟲病	非常常見	敗血症／感染*
	未知	敗血性休克*
良性、惡性與非特異性 贅瘤（包括囊腫和息 肉）	不常見	急性骨髓性白血病
	未知	骨髓化生不良症候群（Myelodysplastic syndrome）
血液和淋巴系統異常	非常常見	貧血
	非常常見	顆粒性白血球減少（嗜中性白血球減少）
	非常常見	白血球減少
	非常常見	骨髓衰竭
	非常常見	血小板減少
免疫系統異常	未知	過敏性反應／類過敏性反應
代謝和營養方面異常	未知	脫水
	未知	急性高尿酸血症（可能伴隨腎功能不全，尤其是治療前白血球數量升高的病人）
心臟方面異常	非常常見	心肌症（臨床表現為呼吸困難、發紺、依賴性水腫[dependent edema]、肝腫大[hepatomegaly]腹水、肋膜積水和充血性心臟衰竭）
	未知	心內膜心肌層纖維化
	未知	心肌缺血（心絞痛）

	不常見	心肌梗塞
	未知	心包炎／心肌炎
	未知	上心室心搏過速
血管異常	未知	潮紅
	非常常見	出血
	未知	休克
呼吸道、胸部和縱膈腔發生異常	未知	組織缺氧
胃腸消化系統異常	常見	腹痛
	非常常見	腹瀉
	非常常見	食道炎
	非常常見	黏膜炎／口腔炎
	非常常見	噁心／嘔吐
	未知	結腸炎
肝膽疾病	未知	肝炎
	未知	肝臟衰竭
皮膚和皮下組織異常	非常常見	毛髮脫落
	未知	接觸性皮膚炎
	非常常見	紅斑
	未知	放射線照射的皮膚部位局部反應（「放射線記憶反應」）
	未知	搔癢
	非常常見	皮疹
	未知	皮膚和指甲色素過度沉著
	未知	蕁麻疹
腎臟和泌尿道異常	未知	注射藥物後尿色變紅色 1-2 天
生殖系統和乳房異常	未知	閉經
	未知	無精症
全身性障礙和注射部位	未知	寒顫

反應	非常常見	發燒
	非常常見	疼痛
	未知	死亡
	未知	惡性高熱
	未知	藥液外滲到靜脈周圍
	常見	局部性靜脈炎
	未知	靜脈硬化 (Venous sclerosis)
	未知	血栓性靜脈炎
	未知	靜脈硬化 (Phleboscclerosis)
檢查結果	常見	心電圖異常
	非常常見	血清膽紅素暫時升高
	非常常見	AST 值暫時升高
	非常常見	鹼性磷酸酶 (alkaline phosphatase) 暫時升高

*有時可致命。

9. 過量

過量與中毒

極高的 daunorubicin hydrochloride 單一劑量在 24 小時內可能導致急性心肌變性，在 10~14 天內可能導致嚴重骨髓抑制。

曾有病人於 anthracyclines 類藥物過量使用，於數個月後發生心肌損傷。

治療

目前並無專門針對 daunorubicin hydrochloride 的解毒劑。若發生心肌衰弱，應照會心臟科醫師並停用 daunorubicin hydrochloride。若發生明顯的骨髓抑制，應視主要受影響的造血系統，開始適當的支持性治療，例如將病人轉送到無菌室或補充缺乏的細胞成分。

外滲

藥液外滲到血管周圍，可能導致局部壞死和血栓性靜脈炎。若埋置輸注針頭的部位出現灼熱感，可能是藥液外滲到血管外的跡象。

外滲的治療

若發生外滲，應立即停止輸注或注射藥物。先將針頭留置於適當位置，在短暫抽吸後再取出針頭。建議在外滲部位局部塗抹 dimethyl sulfoxide 99% (DMSO 99%)，塗抹範圍應為整個外滲部位的 2 倍（10 平方公分的皮膚面積使用 4 滴藥液），每天塗抹 3 次持續至少 14 天。必要時也應考慮進行清創手術。藉由對立的作用機制（血管收縮相對於血管舒張），於受傷部位塗抹 DMSO 後冰敷（可減輕疼痛）。文獻中所提的其他處理方式仍具爭議，而且療效也不明確。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

藥物分類：細胞毒性抗生素－anthracyclines (cytotoxic anthracycline antibiotic)。

ATC 代碼：L01DB02

雖然已經知道 anthracyclines 能干擾真核細胞的各種生化和生物功能，但對 daunorubicin hydrochloride 的細胞毒性及／或抗增生性質的確切機制仍未完全釐清。

10.2 藥效藥理特性

本劑能與 DNA 形成分子複合物，進而抑制該 DNA 和依賴 DNA 之 RNA 的合成：更確實的說，本藥的平面環嵌入核苷酸的鹼基對之間，結果螺旋展開，阻礙 DNA 模板的活性。Daunorubicin hydrochloride 也會干擾聚合酶的活性，改變基因表現的調控，也介入氧化還原反應，形成高反應性或高毒性的自由基。Daunorubicin hydrochloride 的抗增生與細胞毒活性可能是上述一種或多種機制造成的，也可能還有別的機制。Daunorubicin hydrochloride 在 S 期產生的細胞毒性最大，但它不是週期特異性(cyclo-specific)或期特異性(phase-specific)藥物。

10.3 臨床前安全性資料

Daunorubicin hydrochloride 的 LD₅₀ 在小鼠是 17.3～20.0 mg/Kg，在大鼠是 13.0～15.0 mg/Kg，在狗大約是 5.0 mg/Kg。受單一劑量影響的器官主要是造血系統，以及胃腸道（尤其是狗）。曾在兔、狗和猴子研究重複劑量的毒性。本藥在這些動物主要影響血液淋巴生成系統、胃腸道、腎、肝、雄性與雌性生殖器官。就一般有所顧慮的心臟而論，亞急性和心臟毒性研究指明，daunorubicin hydrochloride 在所有受檢的物種都有心臟毒性。

Daunorubicin hydrochloride 幾乎在所有的體外和體內試驗都有基因毒性，本藥對生殖器官確實具有毒性，在大鼠和兔子有胚胎毒性，在大鼠有致畸性。沒有關於動物

於周產期和產後使用 daunorubicin hydrochloride 的資料，也不知道本藥是否會排泄到母親的乳汁中。和其他 anthracycline 化合物及細胞毒藥物一樣，daunorubicin hydrochloride 在大鼠已被證實會致癌。毒性研究業已確定本藥外滲到靜脈周圍會造成組織壞死。

11. 藥物動力學特性

- 吸收：Daunorubicin hydrochloride 不被胃腸道吸收。它對組織的刺激性非常大，因此必須靜脈注射，以這種方式投藥吸收完全。
- 分佈：靜脈注射後，daunorubicin hydrochloride 廣泛分佈於組織內，在脾、腎、肝、肺和心臟的濃度最高。

Daunorubicin hydrochloride 不能通過血腦障壁，但可以通過胎盤。

- 代謝：Daunorubicin hydrochloride 在肝臟和其他組織經由細胞質醛酮還原酶（aldo-keto reductase）的作用被徹底代謝。投藥後一小時，血漿中主要是活性代謝產物 daunorubicinol（13-OH daunorubicin）。糖鍵（glycosidic bond）進一步還原性斷裂的代謝過程產生各種沒有細胞毒性或毒性很小的糖苷基（aglycone），這些糖苷基依次歷經去甲基化（demethylation），並且藉由微粒體酵素的作用，與硫酸鹽和葡萄糖醛酸鹽結合。
- 排泄：快速靜脈注射本藥之後，daunorubicin hydrochloride 及其代謝產物血漿濃度的降低呈三相式，然而未經修飾的 daunorubicin hydrochloride 血漿濃度的降低呈二相式。Daunorubicin hydrochloride 的平均血漿半衰期初期約 45 分鐘，末期約 18 小時。Daunorubicinol hydrochloride 的末期半衰期超過 24 小時。Daunorubicin hydrochloride 及其代謝產物由尿液與膽汁排泄，40%的劑量由經由膽汁排泄排除。本藥及其代謝產物的尿液排泄佔投與劑量的 14%至 23%，大部分在最初三天排除。最初 24 小時之後，本藥在尿液中排泄，主要是以 daunorubicinol 的形式。

12. 臨床試驗資料

目前尚無資訊。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

中性玻璃小瓶

丁基橡膠瓶塞

20 毫克小瓶裝

13.2 效期

參閱外盒。儲存於 30°C 以下，避光保存。

13.3 儲存條件

本劑製備後，在室溫避光下可保存 24 小時，但冷藏（2~8°C）可保存 48 小時。

13.4 儲存注意事項

本藥品的儲存並無特別注意事項。

藥物製備後的儲存條件請參閱第 13.3 節。

15. 其他

內文修訂版本：Italy 20221102-3

製造廠：Latina Pharma S.p.A.

廠 址：Via Murillo, 7 - 04013 Sermoneta (LT), Italy

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