



“速溶”艾黴素注射劑10毫克 Adriblastina Rapid Dissolution 10 mg

衛署藥輸字第018580號

1. 藥品名稱

“速溶”艾黴素注射劑10毫克
Adriblastina Rapid Dissolution 10 mg

2. 定性與定量成分

每一個10毫克小瓶含：doxorubicin hydrochloride 10毫克。
活性成分：doxorubicin hydrochloride 10毫克。
具已知作用之賦形劑：對羥基苯甲酸甲酯、乳糖
完整賦形劑清單，請見第6.1節。

3. 劑型

ADRIBLASTINA 10毫克：注射溶液用粉末與溶劑

4. 臨床特性

4.1 適應症

急性白血病過多症、硬癌、淋巴瘤、軟纖維性肉瘤、交感神經母細胞瘤、乳癌、肺癌。

4.2 用法用量

用量

本藥限由醫師使用。

靜脈注射—以艾黴素作為單一的抑制腫瘤生長藥物時，成人的建議劑量是每平方公尺之體表面積使用60-75 mg，配合血液和骨髓的狀況，每隔21天靜脈注射一次或等分2-3天之劑量使用。較低的劑量(60 mg/m²)是針對年紀較大，或因先前的治療或腫瘤浸潤骨髓以致骨髓功能不全者使用。另一種劑量是每天30 mg/m²，連續三天以靜脈注入，每四週注射一次，此法尤其適用於小兒科。切記，艾黴素靜脈注射之累積劑量不可超過550 mg/m²(參閱第4.4節)。艾黴素目前也廣用於合併化學療法，與骨髓抑制劑併用時，每平方公尺之體表面積適用25-50 mg，每隔3-4週投予；與非骨髓抑制劑併用時，每平方公尺體表面積劑量為60-75 mg。倘若肝功能不全，則艾黴素之劑量應酌予減少，以免增加整體的毒性。一般而言，當膽紅素的血中濃度為1.2-3 mg/100 ml，bromsulphthlein (BSP)滯留量為9-15%時，建議投予艾黴素正常劑量的一半。如果膽紅素的血中濃度高於3 mg/100 ml，bromsulphthlein滯留量大於15%時應投予艾黴素正常劑量的四分之一。因為艾黴素經由腎臟排泄的比率低，所以有中度腎功能不全者無須改變建議劑量。

膀胱內給藥—建議每次以30-50 mg滴入膀胱內，每隔1週至1個月給藥，治療間隔與治療期由醫師依病情及目的(治療或預防)決定。

膀胱內給藥經吸收進入體循環之比率非常低，故經由靜脈投予本劑治療的限制對經由膀胱內給藥並無必要。

用法—本劑口服無效，亦不得以肌肉注射或神經鞘內注射。本劑應由靜脈注射，若是作為腫瘤的局部治療，可經由局部動脈內慢速輸注，或經導尿管滴入膀胱內給藥。本劑會完全且迅速在水中或生理食鹽水中溶解，一般比較建議使用生理食鹽水，因為可以得到耐受性比較好的等張溶液。本劑作靜脈注射使用時，應先將針頭固定，以5-10分鐘的時間緩慢注入使用中(生理食鹽水)之点滴管中。這種技術可以減少血栓形成，或藥物外滲到靜脈周圍而導致嚴重蜂窩組織炎或組織壞死的危險。若使用小靜脈注射或多次使用同一靜脈注射，可能會造成靜脈硬化之組織炎。這種技術也可減少藥物外滲的危險，並且保證注射完成之後，靜脈會得到徹底的沖洗。

膀胱內給藥：膀胱內給藥不適合用來治療已侵入膀胱壁肌肉層的侵犯性腫瘤。

本劑以膀胱內給藥時，建議濃度是每毫升1毫克。應使用導尿管將doxorubicin滴入膀胱，並讓其在膀胱內停留1至2小時。在滴注末期期間，患者應轉動身體，使骨盆的膀胱黏膜充分接觸藥物溶液。為避免被尿液過度稀釋，應指示患者在開始滴注之前的12小時內不要飲用任何液體。應指示患者在滴注結束後立即排尿。

4.3 禁忌

- 對於主成分或第6.1節列出之其他賦形劑過敏

- 對於其他anthracyclines或anthracenediones類藥物過敏

靜脈注射使用：

- 先前曾接受其他抗腫瘤藥或放射線治療引起持續性骨髓抑制

- 重度肝功能不全

- 重度心功能不全

- 近期發生過心肌梗塞

- 重度心律不整

- 之前使用過最大累積劑量的doxorubicin、daunorubicin、epirubicin、idarubicin及/或其他anthracyclines和anthracenediones類藥物治療(參閱第4.4節)

膀胱內使用：

- 尿道感染

- 膀胱發炎

- 血尿

4.4 特殊警語及注意事項

一般注意事項

艾黴素必須在抗癌症專科醫師監督下使用。

開始使用艾黴素治療前，患者先前細胞毒性治療導致的急性毒性必須已復原(口腔炎、嗜中性白血球減少、血小板減少和全身性感染)。

Doxorubicin全身廓清率在肥胖患者顯示會降低。

心臟功能

心臟毒性為anthracycline治療的風險之一，可能會以急性或延遲性事件形式表現。

急性毒性

Doxorubicin的早期心臟毒性主要包含實性心搏過速及/或心電圖異常，例如非特定ST-T波形改變。曾回報心律過速，包括心室提早收縮和心室性心搏過速、心搏過緩以及房室和束枝傳導阻滯。這些作用通常無法預測後續是否會發展出延遲性心臟毒性，極少具臨床顯著性，且通常不會做為停止doxorubicin治療的考慮。

延遲性毒性

延遲性心臟毒性通常會在治療晚期或治療結束後2至3個月內出現，但也曾通報過更晚期發生



事件，在治療完成後數個月至數年發生。延遲性心肌變化的表現為左心室射出分率(LVEF)降低及/或鬱血性心臟衰竭(CHF)的表徵和症狀，例如呼吸困難、肺水腫、下肢水腫、心臟肥大和肝腫大、少尿、腹水、胸腔積液和奔馬律(gallop rhythm)。也曾通報急性作用，例如心包炎/心肌炎。有生命危險之CHF是最嚴重形式的anthracycline誘發性心臟病變，且為此藥物之累積劑量限制毒性。

患者使用doxorubicin治療前，應評估心臟功能，且整個治療期間必須接受監測，以降低重度心臟受損之風險。在治療期間定期監測LVEF，並在出現心臟受損表徵時立即停止治療，可降低風險。重複評估心臟功能(評估LVEF)的適當定量方法，包括多開道放射核種血管攝影(MUGA)或心臟超音波(ECHO)。建議使用心電圖和MUGA或ECHO進行基準點心臟評估，尤其是具有心臟毒性增加之風險因子的患者。應進行重複MUGA或ECHO決定LVEF，尤其是使用高累積劑量的anthracycline時。整個追蹤期間，用於評估的技術應保持一致。

累積劑量300 mg/m²下，發生CHF之機率估計為1%至2%，在總累積劑量達450-550 mg/m²前會緩慢增加。之後，發生CHF之機率會急遽增加，最大累積劑量建議不應超過550 mg/m²。

心臟毒性之風險因子包括活性或潛伏性血管疾病、縱膈/心包區域之前或併用放射療法、之前使用過anthracycline或anthracenedione類藥物治療，以及併用可能抑制心臟收縮藥物或心臟毒性藥物(如，trastuzumab)。包含doxorubicin在內的anthracycline類藥物，不應和其他心臟毒性藥物合併使用，若使用必須密切監測患者之心臟功能。患者停用其他心臟毒性藥物後，尤其是半衰期較長的藥物，例如trastuzumab，再接受anthracycline類藥物治療，可能增加心臟毒性的風險。Trastuzumab的半衰期約為28.5天，可在血液循環中存留長達24週。因此，醫師應儘可能避免在trastuzumab治療後24週內採用含anthracycline類藥物之治療。若在此期限前使用anthracycline類藥物，建議謹慎監測患者的心臟功能。

接受高累積劑量且具有風險的患者，必須謹慎監測心臟功能。然而，不論是否具有心臟毒性風險因子，doxorubicin的心臟毒性均可能在較低累積劑量下發生。

兒童族群

兒童與青少年較容易在投予doxorubicin之後發生延遲性心臟毒性。女性的風險可能要高於男性。建議定期進行追蹤性心臟檢查，藉以監視這種作用。

Doxorubicin和其他anthracycline及anthracenedione類藥物的毒性可能累加。

血液學毒性

如同其他所有細胞毒性藥物，doxorubicin可能產生骨髓抑制。每個doxorubicin療程之前和期間，均應評估血液學特性，包括白血球(WBC)分類計數。血液學毒性最主要的表現為劑量依賴、可逆的白血球減少，及/或顆粒性細胞減少(嗜中性白血球減少)，且為此藥物最常見的急性劑量限制毒性。白血球減少和嗜中性白血球減少一般在投予藥物後10天至14天之間達到低谷；在大部分情況下，白血球/嗜中性白血球數量會在第21天內回復至正常數值。也可能發生血小板減少及貧血。重度骨髓抑制的臨床表現包括發燒、感染、敗血症/菌血症、敗血性休克、出血、組織缺氧或死亡。

繼發性白血病

在使用anthracycline類藥物(包括doxorubicin)治療的患者中，曾有繼發性白血病的報告，而這些繼發性白血病可能併有或未併有前白血病之現象。繼發性白血病較常見於將此類藥物和DNA破壞性抗腫瘤劑併用時、和放射療法併用時、患者曾預先以細胞毒性藥物猛烈治療，或是anthracycline類藥物的劑量升高之後。此類白血病可能有1至3年的潛伏期。

胃腸道

Doxorubicin會誘發嘔吐。開始治療後通常會立即出現黏膜炎/口腔炎，若嚴重，可能在幾天內進展成為黏膜潰瘍。大部份患者在治療第三週內即會從這些不良事件復原。

肝功能

Doxorubicin主要經由肝膽系統排除。使用doxorubicin治療前和治療期間，必須評估血清總膽紅素。膽紅素濃度高的患者，doxorubicin廓清率可能降低，伴隨之後整體毒性增加。建議減少這些患者的劑量。重度肝功能不全患者，不得使用doxorubicin(參閱第4.3節)。

注射部位作用

注射在小血管，或之前注射過的相同血管，可能導致靜脈硬化。遵循建議用法程序(參閱第4.2節)，可降低注射部位發生靜脈炎/血栓性靜脈炎的風險。

外滲

靜脈注射期間doxorubicin外滲可能導致局部疼痛、嚴重組織病灶(出現水泡、嚴重蜂窩性組織炎)和壞死。若靜脈注射doxorubicin期間出現外滲表徵或症狀，應立即停止輸注。

腫瘤溶解症候群

Doxorubicin可能因為藥物誘發之腫瘤細胞而快速溶解，伴隨大量嘌呤代謝，而誘發血中尿酸過高(腫瘤溶解症候群)。開始治療後，應評估血中尿酸濃度、鉀、磷酸鈣和肌酸酐。補充水分、尿液鹼性化及使用allopurinol預防治療，以防止血中尿酸過高，可減少腫瘤溶解症候群的可能併發症。

免疫抑制作用/感染之易感性增加

因包含doxorubicin在內之治療藥物而導致免疫功能減退的患者，施打活毒或減毒疫苗可能導致嚴重或致命感染。接受doxorubicin患者應避免接種活毒疫苗。可施打死毒或去活疫苗；然而，對於此類疫苗的反應可能減退。

其他

Doxorubicin可能增強其他抗癌治療的毒性。曾通報cyclophosphamide誘發之出血性膀胱炎惡化，以及其他mercaptopyrimidines的肝臟毒性增強。也曾通報輻射誘發性(心肌、粘膜炎和肝臟)。如同其他細胞毒性藥物，使用doxorubicin曾同時發生血栓性靜脈炎和血栓性皮膚病(在某些情況下致命)，包括肺栓塞。

膀胱內灌注投藥：

經由膀胱內灌注進行艾黴素治療時，必須特別小心。膀胱內灌注投予doxorubicin可能導致化學性膀胱炎，伴隨尿急、多尿、夜尿、遲緩性及痛性排尿、血尿、膀胱不適、膀胱壁硬化(膀胱壁壓迫症狀)。必須特別注意導管相關問題(例如大腫瘤導致的尿道阻塞)。建議在投藥期間和藥物溶液自膀胱排出後，立即完整沖洗尿道周圍。

如同大部分抗癌和免疫抑制劑治療，本藥品已在特定實驗條件下，證實動物中具有致癌性質。

投藥後1-2天內，艾黴素可能導致尿液呈現紅色。

急性非淋巴性白血病的患者如果連續三天接受包含doxorubicin和cytarabine之合併化學治療，可能會發生結腸潰瘍及壞死。這些事件可能因為出血或間發性感染而導致死亡。

一些成分的相關重要資訊：

艾黴素包含對羥基苯甲酸甲酯，可能導致過敏反應(立即性或延遲性)，且在極端情況下可能導致支氣管痙攣。

4.5 藥物交互作用與其他交互作用

Doxorubicin為細胞色素P450 CYP3A4和CYP2D6，及P-糖蛋白(P-gp)的主要受質。曾通報和CYP3A4、CYP2D6、P-gp的抑制劑(如，verapamil)發生臨床顯著交互作用，導致doxorubicin濃度和臨床作用增加。CYP3A4誘發劑(如phenobarbital、phenytoin、聖約翰草)和P-gp誘發劑可能降低doxorubicin的濃度。

Doxorubicin和cyclosporine併用可能導致doxorubicin和doxorubicinol的濃度一時間曲線下面積(AUC)增加，可能是因為原藥清除率降低，及doxorubicinol代謝減緩所致。文獻報告顯示，併用cyclosporine和doxorubicin會增加血液學毒性，較單獨使用doxorubicin更強，持續更久。併用cyclosporine和doxorubicin也曾發生昏迷和癲癇發作。

艾黴素不可與肝素(heparin)混合，因為這兩種藥物在化學上不兼容，若以某些比例混合會產生沉澱。

艾黴素也會與其他抗癌化學治療藥物併用。可能發生累加毒性，尤其是骨髓/血液學和胃腸道作用(參閱第4.4節)。併用doxorubicin和其他可能具心臟毒性藥物進行化療，以及併用其他心臟作用化合物(如，鈣離子通道阻斷劑)，必須在整個治療期間監測心臟功能。

藥物絕對不能混合在同一針筒中。

當Paclitaxel在艾黴素之前給藥，會引起血漿中doxorubicin和它的代謝物的濃度增加。某些數據顯示當艾黴素在paclitaxel之前投藥，曾發生較小幅增加。

與sorafenib 400毫克每日兩次合併治療時，曾發現doxorubicin的AUC增加(21%和47%)和未改變。目前尚不清楚這些結果的臨床顯著性。

4.6 生育能力、懷孕與授乳

生育能力

女性使用艾黴素可能導致在使用藥物期間無生育能力。艾黴素可能導致無月經。停止治療後，排卵和月經會恢復，但可能發生提早停經。

艾黴素具致突變性，可誘發人類精子的染色體受損。精子過少或無精子可能為永久性；然而，在一些情況下，曾通報精子數量回復至正常水準。此情況可能在停止治療後數年發生。接受艾黴素治療的男性，應使用有效避孕方法。

懷孕

體內和體外研究已證實，doxorubicin可能具胚胎毒性。雌性大鼠在交配、懷孕和授乳前及期間使用時，doxorubicin對於母體和胚胎均具有毒性。

懷孕期間使用時，doxorubicin會導致胚胎受損。必須告知懷孕期間使用doxorubicin或使用doxorubicin治療期間懷孕的患者，對於胚胎的可能風險。

授乳

Doxorubicin會排入乳汁(參閱第5.2節)。女性接受doxorubicin治療期間，不應授乳。

4.7 對駕駛及機械操作能力之影響

Doxorubicin對於駕駛或機械操作之作用，尚未經過全面評估。

4.8 副作用

骨髓抑制作用和心臟毒性是兩種最重要的副作用(參閱第4.4節)。

禿髮是最常見的副作用，約有86%之患者會發生，男性的鬍鬚也會暫時停止生長，然而治療後所有毛髮均會恢復生長。

開始治療後約5~10天可能會發生口腔黏膜炎，以疼痛糜爛的區域為特徵，主要位於舌頭兩側邊緣及舌下黏膜。艾黴素若以連續三天的方式給藥，口腔黏膜炎較常發生，也比較嚴重。

以膀胱內給藥的方式投予本劑時，可能發生血尿、膀胱及尿道燒灼感、排尿困難、遲緩性及痛性排尿和頻尿現象。這些症狀通常中度且短暫。

注射時若艾黴素外滲，可能導致重度組織受損甚至壞死。注射在小靜脈或重複使用同一靜脈注射，曾造成靜脈硬化之現象(參閱第4.2節)。

Doxorubicin治療伴隨之不良反應，依據MedDRA系統器官分類和頻率列於下表。頻率定義為：極常見(≥10%)、常見(≥1%、<10%)、不常見(≥0.1%、<1%)、罕見(≥0.01%、<0.1%)和極罕見(<0.01%)

和不明(無法依據現有資料估計)。

不良反應表

感染和寄生蟲感染	
極常見	感染
常見	敗血症、菌血症
良性、惡性與不明腫瘤(包括囊腫和息肉)	
不明	急性淋巴性白血病、急性骨髓性白血病
血液淋巴系統疾患	
極常見	白血球減少、嗜中性白血球減少、貧血、血小板減少
免疫系統疾患	
不明	急性過敏反應、過敏性休克
代謝營養疾患	
極常見	食慾減退
不明	脫水、血中尿酸過高
眼部疾患	
常見	結膜炎
不明	角膜炎、淚液增加
心臟疾患	
常見	鬱血性心臟衰竭、竇性心搏過速
不明	房室傳導阻滯、心律過速、束枝傳導阻滯
血管疾患	
不常見	栓塞
不明	休克、出血、血栓性靜脈炎、靜脈炎、熱潮紅
胃腸道疾患	
極常見	黏膜發炎/口腔炎、腹瀉、嘔吐、噁心、結腸炎
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
皮膚和皮下組織疾患	
極常見	掌蹠紅皮感覺遲鈍症、脫髮
常見	蕁麻疹、皮疹、皮膚色素沉著、指甲色素沉著
不明	光敏感反應、放射記憶反應、搔癢症、皮膚疾患
腎臟和尿道疾患	
不明	色素尿 ^a
生殖系統及乳房疾患	
不明	無月經、無精子、精子過少
全身疾患與給藥部位病症	
極常見	發熱、虛弱、發冷
常見	輸注部位反應
不明	不適
檢查	
極常見	射出分率降低、心電圖異常、轉胺酶異常、體重增加 ^b

^a 給藥後一至兩天

^b 在患有早期乳癌，接受含doxorubicin輔助治療患者中發生(NSABP B-15試驗)

4.9 過量

急性doxorubicin過量可能導致重度骨髓抑制(尤其是白血球減少和血小板減少)、胃腸道毒性作用(尤其是黏膜炎)和急性心臟變化。

5. 藥理特性

5.1 藥效學性質

藥物治療組：細胞毒性抗體—**antracyclines**

ATC：L01DB01

作用機轉

艾黴素的作用機轉和此抗生素與去氧核糖核酸(DNA)結合，且抑制核酸(nucleic acid)合成的能力相關。細胞培養研究顯示，此抗生素可迅速穿透進入細胞，且主要位於細胞核周圍的染色質內。也觀察到可迅速抑制核酸和有絲分裂活性，並且造成染色體畸變。動物研究顯示，艾黴素對許多實驗性腫瘤均有作用。

5.2 藥動學性質

使用同位素標示、靜脈注射之艾黴素進行的藥動學研究顯示，此藥物的血中濃度迅速減少，但是劑量廣泛分佈於組織內，以致慢慢由尿液與膽汁排泄。經由螢光計測定，五天後僅有約5%的經由劑量經由尿液排出；膽汁排泄是本藥主要的排泄途徑，七天後約有40~50%的僅有劑量經由膽汁排泄。肝功能不全會使本藥的排泄減慢，使本藥物蓄積在血漿和組織裡。艾黴素不能通過血腦障壁(blood brain barrier)。

5.3 臨床前的安全性資料

在小鼠，艾黴素靜脈注射的LD₅₀是15.99 mg/kg；腹腔內注射的LD₅₀是8.5 mg/kg，口服的LD₅₀則超過750 mg/kg。對兔子和狗以每天0.125~0.250~0.500 mg/kg的劑量進行長期毒性研究。對這兩種動物每天給予0.125 mg/kg的艾黴素靜脈注射，三個月後，兔子和狗都沒有死亡或其他形態和功能上的毒性表現。每天給予0.250 mg/kg的劑量，兔子會出現毒性徵候，而狗的死亡率則達到30%。每天給予0.500 mg/kg的劑量，40%的兔子在兩個月內死亡，100%的狗在10天內死亡。毒性病灶見於這兩種動物的胃腸道黏膜、造血區域和睪丸，兔子的腎臟，和狗的皮膚。

6. 藥劑學特性

6.1 賦形劑清單

ADRIBLASTINA 10毫克：對羥基苯甲酸甲酯(methyl p-hydroxybenzoate)、乳糖

溶劑：注射用水

6.2 配伍禁忌

艾黴素不可與肝素混合，因為這兩種藥物在化學上不兼容，以某些比例混合時會產生沉澱。Doxorubicin不應和flurouracil混合(亦即，置於同一個靜脈輸注管或在靜脈輸注管路的Y型接頭混合)，因為曾通報過這些藥物不相容，可能形成沉澱。若需要doxorubicin和flurouracil合併治療，建議給予這兩種藥物之間，沖洗靜脈輸注管路。

6.3 儲架期

請參閱外盒標示。

本劑稀釋後，在室溫避光下可保存24小時，但在4°C~10°C時可保存48小時。

6.4 儲存特別注意事項

無

配製後儲存條件，請參閱第6.3節。

6.5 容器材質與容量

玻璃小瓶，以橡膠瓶塞和鋁帶密封。

中性玻璃安瓿

10毫克1小瓶裝注射溶液用粉末。另附5毫升安瓿裝溶劑。

6.6 丟棄與其他處理特殊注意事項

艾黴素可經由自然流動之靜脈輸注以靜脈注射方式給予。

下列防護措施對所有抗腫瘤藥物均適用，建議遵守：

- 操作人員必須受過正確的藥物配製及處理技術訓練；
 - 懷孕的工作人員不可從事這些職務；
 - 處理本藥的人員應穿戴防護服裝：護目鏡、防護袍、口罩及拋棄式手套；
 - 藥物配製應在指定區域進行(在垂直式層流系統下更佳)。工作臺表面應鋪上具有塑膠背膜的吸水紙加以保護；
 - 所有用於藥物配製、給藥、或清洗的材料，包括手套在內，使用後應置於高危險廢棄物垃圾袋內，供高溫焚化；
 - 本藥若不小心接觸到皮膚或眼睛，必須立即用大量清水及肥皂徹底沖洗皮膚，並用碳酸氫鈉溶液沖洗眼睛。被藥物觸及的部位應由專科醫師仔細觀察；
 - 萬一藥液不小心滲漏而污染了物品，應將受污染的物品浸泡在1%次氯酸鈉溶液中，然後用大量清水沖洗；
 - 所有的清洗材料均應按上述方法處理(參閱第4.2節)。
- 任何未使用的藥品或廢棄物，應依據本地規定丟棄。

版本：Italy LPD 201402-2

製造廠：Actavis Italy S.p.A.

廠址：Nerviano-Viale Pasteur 10, Milano 20014, Italy

廠商：輝瑞大藥廠股份有限公司

地址：新北市淡水區中正東路二段177號