

Daunoblastina®

唐黴素注射劑

Daunorubicin

20mg/vial

專業人員版 | 陳語紘藥師撰 方麗華藥師審

常見適應症 (藥物於 2017 年 FDA 允許上市)

- 急性淋巴性白血病 (Acute lymphocytic leukemia, ALL)
- 急性骨髓性白血病 (Acute myeloid leukemia, AML)
- 急性前骨髓細胞白血病 (Acute promyelocytic leukemia, APL)

作用機轉

細胞毒性藥物，是具有抗癌作用的抗生素。可鑲嵌到細胞的 DNA 上，抑制 DNA、RNA 及蛋白質的合成，造成細胞死亡。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：中度致吐性 (有 30%-90% 的病人會發生嘔吐)。
- 抑制血球生長程度：骨髓抑制 (>10%，開始時間：7 天；最低點：10 至 14 天；恢復：21 至 28 天；主要是白血球減少、貧血、血小板減少)、續發性白血病 (<1%)、嗜中性白血球低下 (<1%)。

注意事項及常見副作用

1. 心血管系統 (>10%)：心衰竭 (與劑量有關，治療後可能延後 7 至 8 年才發生)、心電圖異常 (短暫性的，通常無症狀並可自癒；包括心房早期收縮、心電圖 ST 段改變、上心室心律不整、心室早期收縮)
2. 皮膚系統：掉髮 (>10%)、唾液、汗液變色 (1-10%)、指甲疾病 (<1%，包括甲床色素沉澱、帶狀指甲、甲床分離)
3. 代謝及內分泌系統：高尿酸血症 (1-10%)，適當的補充水份、鹼化尿液、或是使用allopurinol都是預防的方法。

4. 胃腸系統：噁心 (>10%)、嘔吐 (>10%)、口腔黏膜破損 (1-10%)、腹瀉 (1-10%)、腹痛 (1-10%)、胃腸道潰瘍 (1-10%)
5. 肝臟系統：肝功能指數升高 (<1%)、肝炎 (<1%)
6. 泌尿生殖系統：尿液可能短暫變為紅色 (1-10%)、不孕症 (<1%)
7. 眼部：淚液變色 (1-10%)
8. 其他系統 (<1%)：過敏反應 (全身性：包括血管性水腫、吞嚥困難、呼吸困難、瘙癢、蕁麻疹)、注射部位反應 (包括注射部位蜂窩織炎、局部血栓性靜脈炎、注射部位疼痛)。

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、致命 (4 級) 或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

- 腎功能不全調整：成人
 - Cr >3 mg/dL: 給予正常劑量的 50%
- 肝功能不全調整：成人
 - Serum bilirubin 1.2 to 3 mg/dL: 給予正常劑量的 75%
 - Serum bilirubin 3.1 to 5 mg/dL: 給予正常劑量的 50%
 - Serum bilirubin >5 mg/dL: 避免使用。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 血液骨髓毒性 (Hematologic toxicity)：在治療之前與治療期間應謹慎監測患者的血球數量，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。

➤ 外滲 (Extravasation) :

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

副作用	處理
外滲症狀	■ 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 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)。

- 發紅反應 (flare up) : 在藥物注射完後，沿著靜脈經過的位置的無痛局部反應。它的特點是馬上出現紅色斑點、或條紋和局部蕁麻疹，可能是由於組織胺釋出造成，有時會有水腫。病人可能不會出現皮膚瘙癢或刺激感。通常給藥完 30 分鐘後，不處理下，症狀通常會消失，症狀可持續 1-2 小時，很少超過 24 小時。

➤ 心臟毒性 (Cardiotoxicity) :

- 早期心臟毒性影響：發生於最後一次劑量後的 1-23 天內，與累積劑量無關。可能會伴隨有心電圖異常、心律不整、傳導障礙...等。
- 晚發性心臟毒性影響：與劑量相關，是臨床上最重要的心臟毒性作用類型，

表現為 LVEF 降低或有症狀的 CHF，導致累積性，劑量依賴型心肌病變，直接造成心內膜心肌組織損傷。通常是在治療後數年才發生。累積劑量超過以下數值，可能造成不可恢復的心肌影響：

- ✓ 成人累積劑量 (終生) 超過 550 毫克/體表面積。
- ✓ 接受縱隔腔放射線治療，累積劑量超過 400 毫克/體表面積。
- ✓ 二歲以上的兒童累積劑量超過 300 毫克/體表面積或二歲以下的嬰幼兒超過 10 毫克/公斤。

- 其他危險因子包括：治療前已存在心臟疾病或 ≥ 2 心血管危險因素 (包括吸煙、高血壓、糖尿病、血脂異常和肥胖 (治療期間或治療後))、併用其他潛在心臟影響藥品、縱隔腔放射線治療、年齡大於 60 歲。

副作用	處理
心毒性預防及治療	■ 心臟評估應在治療前和整個治療過程中進行。監測 CHF 症狀或 LVEF 的降低 (MRI 或 MUGA) ■ 一旦病人達到建議的最大累積劑量，可以停止使用相關的 Anthracyclines 治療來預防晚期心臟毒性作用。 ■ Daunorubicin 處理方法包括停藥與給與心臟衰竭標準治療 ■ 對於累積 daunorubicin 劑量大於 300 mg/m^2 的患者，可考慮使用 dexrazoxane 進行心臟保護治療

- 治療 anthracycline 引起心臟毒性包括停藥與開始心臟衰竭治療 dexrazoxane, epirubicin, liposomal doxorubicin 或改變給藥的頻率 (once a week vs. once every 3 weeks, or continuous infusion) 可降低心臟毒性的危險，但無法完全免除心臟毒性的發生。當大於等同 doxorubicin 300 mg/m^2 的累積劑量時，可考慮 dexrazoxane 當成保護心臟治療方法 (註：台灣無此藥品)。

- 可依下表計算先前所有 anthracyclines or anthracenediones 所累積的總劑量。

Anthracyclines 劑量互換值			
Agents	Conversion factor	Suggested monitoring threshold	Max dose
Daunorubicin	0.5-0.83	450 mg/m ²	500 mg/m ²
Doxorubicin	1	300 mg/m ²	450 mg/m ²
Epirubicin	0.5-0.67	600 mg/m ²	900 mg/m ²
Idarubicin	2-5	Not defined	150-210 mg/m ²
Mitoxantrone	2.2-4	Not defined	140 mg/m ²

* 主要依血液毒性來計算互換值。

** 病人間最高忍受劑量，差異很大。有些病人可忍受超過 1000 mg/m² 劑量，也有病人在少於 300 mg/m² 劑量下，發生心臟衰竭的症狀。

- 繼發性惡性腫瘤 (Secondary malignancy)：與化療或放療合併使用時可能會發生繼發性白血病。
- 腫瘤溶解症候群 (tumor lysis syndrome, TLS)：可能導致腫瘤溶解症候群和高尿酸血症。可能需要使用抗高尿酸藥物進行尿液鹼化和預防。監測電解質、腎功能。TLS 最有可能發生在例如白血病、high-grade 淋巴瘤和骨髓性增生疾病。尤其是輸尿管阻且先前有腎功能不全的病人，風險可能會增加。

副作用	處理
對高風險病人的建議 預防性治療	■ 積極補水：3 L/m²/day，目標尿量 >100 ml/h ■ 如果可以的話，停用導致高尿酸血症的藥物 (e.g., thiazide diuretics) 或酸性尿液(e.g., salicylates) ■ 監測電解質、腎功能和尿酸 ■ 根據需要，置換電解質 ■ 一開始給予 Allopurinol 600 mg PO，之後 300 mg PO Q6H x6 doses，然後 300 mg/day PO 5-7 天 ■ 當尿酸值升高時，才應鹼化尿液，sodium bicarbonate IV 或 PO 以維持尿液 pH > 7

- 接受放射治療者：接受放射治療的病人慎用；減少同時接受放射治療的病人的劑量。

藥物交互作用

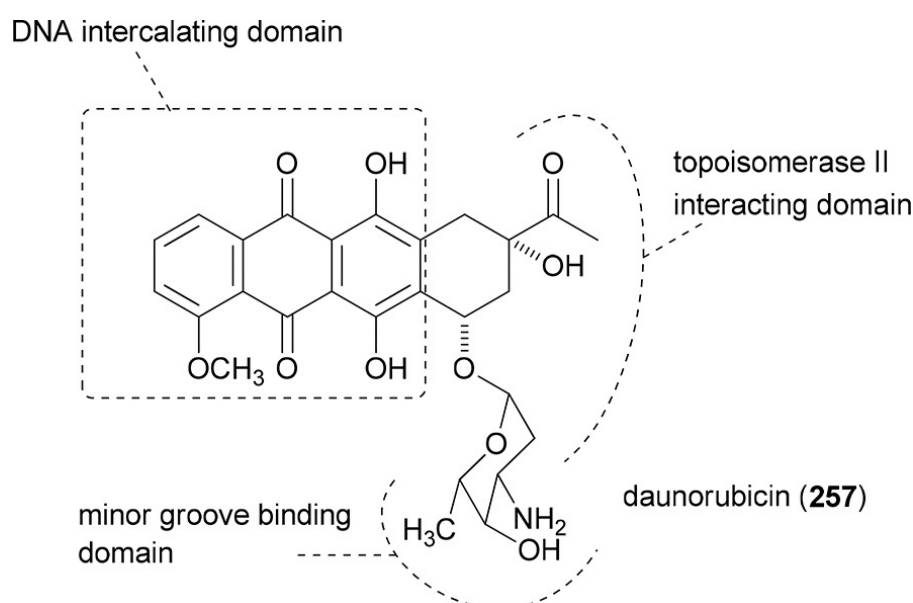
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

臨床監測項目

- CBC
- 肝腎功能
- 心臟功能 (ECG、LVEF)
- 監測外滲反應
- 在治療開始之前 (在有生殖能力的女性中) 驗證妊娠狀態。
- 治療前檢驗 B 型肝炎表面抗原 (HBsAg)、B 型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、B 型肝炎表面抗體 (anti-HBs)。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

機轉

Similar to doxorubicin, daunorubicin inhibits DNA and RNA synthesis by intercalation between DNA base pairs and by steric obstruction. Daunomycin intercalates at points of local uncoiling of the double helix. Although the exact mechanism is unclear, it appears that direct binding to DNA (intercalation) and inhibition of DNA repair (topoisomerase II inhibition) result in blockade of DNA and RNA synthesis and fragmentation of DNA. On binding to DNA, daunomycin intercalates, with its daunosamine residue directed toward the minor groove.



與doxorubicin類似，daunorubicin 通過 DNA 鹼基對之間的插入和空間位阻來抑制 DNA 和 RNA 合成。daunorubicin插入雙螺旋的局部展開點。儘管確切的機制尚不清楚，但似乎直接與 DNA 結合（嵌入）和抑制 DNA 修復（拓撲異構酶 II 抑制）會導致 DNA 和 RNA 合成受阻以及 DNA 片段化。在與 DNA 結合時，daunorubicin嵌入，其daunosamine殘基指向小溝。）

Ref: 1. Maier, M. E. (2015). Design and synthesis of analogues of natural product
Organic & Biomolecular Chemistry, 13(19), 5302-5343

藥師小叮嚀

1. 請注意藥物外滲反應。在輸注時如果有發熱、灼熱、疼痛、腫脹、水泡、液體滲漏，請馬上告知醫護人員。
2. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物交互作用。
3. 足夠的營養可以將口腔黏膜破損降至最低。如果口腔黏膜破損合併發燒就需要住院。
4. 為了減少噁心及嘔吐，請按照醫生的規定服用止吐劑，並少量多餐。請參照副作用症狀解釋與自我照護中《噁心與嘔吐》的章節。
5. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於治療期間至停藥後 (女性：6 個月內; 男性：6 個月內)，應採有效避孕措施。婦女使用此藥時不可以哺乳。
6. 此藥因造成血球低下、低血小板可能造成瘀青或低白血球容易感染,盡量避免受傷與生病,並請經常洗手保持好的衛生習慣。遠離感染、感冒或流感的人。
7. 若發現有以下的症狀出現，請立即與您的醫師聯繫
 - (1) 過敏：蕁麻疹、臉或手發生紅或腫、喉嚨或嘴巴紅腫刺痛、胸口緊、呼吸困難
 - (2) 感染：發燒、畏寒、咳嗽、鼻水/鼻涕、喉嚨痛、排尿疼痛、口腔潰瘍或無法癒合的傷口
 - (3) 異常出血、瘀青
 - (4) 感到非常疲倦或虛弱
8. 若發現有以下症狀出現，請於下次回診時告知醫師：胃部不適、嘔吐、口腔刺激或口腔潰瘍
9. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
10. 臨床監測項目：全血球計數、ECG、心臟超音波、肝腎功能、輸注時外滲反應