

艾達黴素靜脈注射劑 1 毫克/毫升

ZAVEDOS® 1mg/ml Injection vial

衛署藥輸字第 023313 號

本藥限由醫師使用

1. 性狀

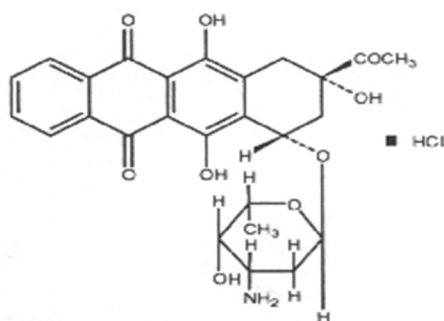
1.1 有效成分及含量

成分名：Idarubicin Hydrochloride

分子式：C₂₆H₂₇NO₉.HCl

分子量：533.95 Daltons

結構式



化學名： (7*S*,9*S*)-9-acetyl-7,8,9,10-tetrahydro-6,7,9,11-tetrahydroxy-7-*O*-(2,3,6-trideoxy-3-amino-α-*L*-lyxo-hexopyranosyl)-5,12-naphthacenedione hydrochloride

CAS 編號： 57852-57-0

ZAVEDOS 靜脈注射劑

5 mg/5mL：每小瓶中含有 5 毫克 idarubicin hydrochloride。

10 mg/10mL：每小瓶中含有 10 毫克 idarubicin hydrochloride。

20 mg/20mL：每小瓶中含有 20 毫克 idarubicin hydrochloride。

Idarubicin hydrochloride 為無臭、橙紅色粉末，微溶於水，熔點為 173°C - 174°C。

1.2 賦形劑

甘油

鹽酸

注射用水

1.3 劑型

注射劑

1.4 藥品外觀

滅菌、無熱源的橙紅色澄清流動溶液，盛裝於小瓶中。

2. 適應症

成人的急性非淋巴性白血病(ANLL)。

成人與孩童的急性淋巴性白血病(ALL)。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

急性非淋巴性白血病(ANLL)

成人 ANLL 建議每天以本品 12 mg/m² 與 cytarabine 合併靜脈注射 3 天。另一用法是當作單一治療劑或合併使用，每天以 8 mg/m² 靜脈注射 5 天。

急性淋巴性白血病(ALL)

單獨使用時建議劑量為成人每天 12 mg/m²，靜脈注射 3 天，而孩童每天 10 mg/m²，靜脈注射 3 天。

所有劑量投予及療程必須考慮病人血液狀況以及與其它抗癌藥物合併使用時的劑量。

給藥

ZAVEDOS 必須靜脈注射，在確定注射針已固定良好，於通暢的生理食鹽水點管中注入本劑 5-10 分鐘。

本方法可減少血栓或靜脈周圍的外滲與可能引起的嚴重蜂窩組織炎與壞死。靜脈硬化可能是由於注射到小靜脈或重覆注射到相同血管而產生。

通常根據體表面積來計算劑量。

ZAVEDOS 注射劑不含抗菌性防腐劑。僅供單一病人單次使用。殘餘藥物應丟棄。

ZAVEDOS 注射劑必須透過靜脈途徑給藥，並應將溶液透過自由流通之 0.9%氯化鈉注射液的輸注管投予，整個注射過程需要 5-10 分鐘。

輸注管應與蝴蝶針或其他合適的裝置連接，且最好插入大靜脈。該方式可減小形成血栓或靜脈周圍組織滲漏(會導致嚴重的蜂窩性組織炎和組織壞死)的風險。注入小靜脈或重複注入相同靜脈可能會導致靜脈硬化。

小心投予 ZAVEDOS 可降低外滲至靜脈周圍組織的機會。亦可降低發生如蕁麻疹及紅斑性條痕等局部反應的機會。

即使輸注針回抽時的血液回流很順暢，靜脈注射 ZAVEDOS 期間，伴隨或未伴隨刺痛感或灼熱感的滲漏仍可能發生。如果出現任何滲漏的徵兆或症狀，應立即終止注射或輸注，並在另一條靜脈重新開始注射。如果已知或懷疑發生皮下滲漏，建議在滲漏區域間歇使用冰袋冰敷(立即冰敷半小時，然後連續 3 天每天冰敷 4 次，每次半小時)，並將患肢抬高。

由於滲漏反應具有惡化特性，因此應經常檢查注射區域，如果出現任何局部反應的徵兆(如疼痛、紅斑、水腫或糜爛)，應及早進行整形外科諮詢。如果滲漏部位開始出現潰瘍或持續疼痛，應考慮及早擴大切除受影響的區域。參見「5.1 警語/注意事項」中的注射部位影響。

使用、操作和處置說明

製備溶液時須小心，因為可能發生與 ZAVEDOS 相關的皮膚反應。意外接觸 ZAVEDOS 的皮膚應用清水、肥皂加清水或用碳酸氫鈉溶液徹底洗淨，如果濺入眼睛，應立即採用標準沖洗技術沖洗。應立即就醫。以下乃是針對本成分的毒性所提供的防護建議：

- 相關人員應接受良好的製備與操作技術方面的訓練。
- 製備 ZAVEDOS 相關的工作應排除懷孕者。
- 製備和投予本藥時建議穿戴護目鏡、拋棄式口罩和手套、以及防護服。
- 應在指定的區域製備本品(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物垃圾袋，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。所有的清洗用具皆應依上述方式處理。

不相容性

ZAVEDOS 不可與肝素混合使用，因為這樣會導致沉澱，也不可與鹼性溶液混合使用，因為會導致 ZAVEDOS 快速降解，也不建議與其他藥物混合使用。

3.3 特殊族群用法用量

劑量調整

肝腎功能不全

ZAVEDOS 不可用於重度肝腎功能不全的病人(參見「4. 禁忌」)。對中度肝腎功能不全的病人，需考慮調整劑量。若膽紅素值在 20.4-51.0 微莫耳/公升的範圍內，通常應將 anthracycline 的劑量減少 50%。

對中度腎功能不全的病人，建議謹慎用藥(參見「11. 藥物動力學」)。

合併療法時，所有的劑量療程都應考慮到病人的血液學狀態和所有其他細胞毒性藥物的劑量。

4. 禁忌

重度肝腎功能不全的病人或感染症未獲控制的病人禁止使用 ZAVEDOS 治療。對 idarubicin 或本品中之任何其他成份(參見「1.2 賦形劑清單」)及/或其他 anthracycline 類藥物過敏的病人也不得投與 ZAVEDOS。

嚴重心肌機能不全、最近曾發生心肌梗塞、嚴重心律不整、持續性骨髓抑制、或先前曾接受最大累積劑量之 idarubicin 及/或其他 anthracycline 類藥物和 anthracenedione 類藥物治療的病人禁止使用 ZAVEDOS 治療。

孕婦或想要懷孕的婦女禁止使用 ZAVEDOS 治療(參見「6.1 懷孕，6.2 哺乳及 6.3 有生育能力的女性與男性」)。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

一般注意事項

ZAVEDOS 應在具有白血病化療經驗之醫師的指導下使用。必須密切監視是否發生毒性反應。本藥不可用於因先前之藥物治療或放射治療而引發骨髓抑制的病人，除非治療的效益超越風險。

治療機構應具備有實驗室和支持照護資源，以監測藥物耐受性，並為受到藥物毒性傷害的病人提供保護和支持。必須能夠迅速有效地治療嚴重的出血症狀及/或嚴重感染。

病人在開始使用 idarubicin 治療之前，必須已經從先前細胞毒性藥物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、血小板減少症、泛發性感染)復原。

既有的心臟病和先前曾使用 anthracycline 類藥物(尤其是高累積劑量)或其他可能具心臟毒性的藥物治療都是會升高發生 idarubicin 誘發性心臟毒性之風險的協同因素：在開始使用 ZAVEDOS 治療之前，應先權衡對這類病人使用 idarubicin 治療的效益/風險比率。和大多數其他細胞毒性藥物一樣，idarubicin 具有致突變性，且對大鼠具有致癌性。

血液學毒性

ZAVEDOS 是一種強效的骨髓抑制劑。因此，所有給予本品治療劑量的病人皆會發生骨髓抑制(主要是影響白血球)，必須進行嚴密的血液學監測，包括顆粒性白血球、紅血球和血小板。

續發性白血病

在使用 anthracycline 類藥物(包括 idarubicin)治療的病人中，曾有發生續發性白血病(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。這類白血病可能會潛伏 1 至 3 年。

心臟功能

心臟毒性是使用 anthracycline 類藥物治療的一項風險，可能出現早發性(急性)或晚發性(遲發性)事件。

早發性(急性)事件

Idarubicin 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，例如非特異性 ST-T 波改變。也曾有發生心搏過速型心律不整(包括心室早期收縮與心室性心搏過速)、心搏徐緩、以及房室和束支傳導阻斷的報告。這些影響通常無法預測後續是否會發生遲發性心臟毒性。

晚發性(遲發性)事件

遲發性心臟毒性通常發生在治療的後期，或治療完成後 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分率(left ventricular ejection fraction, LVEF)降低及/或 CHF 的徵兆和症狀，如呼吸困難、肺水腫、依賴性水腫(dependent oedema)、心臟肥大、肝腫大、寡尿、腹水、胸腔積液和奔馬律(gallop rhythm)。也有發生亞急性影響的報告，如心包膜炎/心肌炎。危及生命的鬱血性心臟衰竭是 anthracycline 誘發最為嚴重的心肌病變，也是本藥的累積劑量限制性毒性。

在治療期間或治療結束後數週，可能會出現心肌毒性，其表現包括可能致命的鬱血性心臟衰竭(CHF)、危及生命的急性心律不整或其他心肌病變。

在接受 150 至 290 mg/m² 之累積靜脈注射劑量的病人中，有 5% 通報發生 idarubicin 相關的心肌病變。雖然累積劑量的極限值尚未確立，但從使用 ZAVEDOS 膠囊治療之病人的現有資料顯示，在高達至少 400 mg/m² 的總累積劑量下，出現心臟毒性的可能性低。如果發生鬱血性心臟衰竭(CHF)，應以毛地黃、利尿劑、限鈉和臥床休息的方式進行治療。

治療過程中應小心監測心臟功能，以降低發生在其他 anthracycline 類藥物中所提及之心臟毒性類型的風險。發生心臟毒性的危險因子包括同時或先前曾在縱隔/心包區域進行放射治療、先前曾使用高累積劑量的其他 anthracycline 類藥物或 anthracenedione 類藥物治療、以及合併使用會抑制心肌收縮力的藥物或其他可能具潛在心臟毒性的藥物(如 trastuzumab)。Anthracycline 類藥物(包括 idarubicin)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(參見「7. 交互作用」)。於停止使用其他具心臟毒性之藥物(尤其是半衰期長的藥物，如 trastuzumab)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升高。Trastuzumab 的半衰期為變動的。Trastuzumab(HERCEPTIN)可能持續在血液中循環達 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。若在這段期間內使用 anthracycline 類藥物，建議應謹慎監測心臟功能。在開始治療之前，應先權衡對這類病人使用 ZAVEDOS 治療的效益/風險比率。原先患有心臟病或因其它疾病而有的特定臨床表徵(貧血、骨髓抑制、感染、白血病心包膜炎及/或心肌炎)的病人，發生此類心肌毒性的風險可能也較高。

雖然沒有可靠的方法以預測急性鬱血性心臟衰竭，但 anthracycline 所引發的心肌病變通常會伴隨持續性的 QRS 波電壓降低、心室收縮時間間隔(PEP/LET)超出正常限值增加以及相較於治療前基準值的左心室射出分率(left ventricular ejection fraction, LVEF)下降。

在開始使用 ZAVEDOS 治療之前，應先使用 ECG 和多時閘門心室造影(multiple gated acquisition, MUGA)或心臟超音波(ECHO)評估心臟功能(LVEF 評估)。應重複進行 MUGA 或 ECHO 以評估 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。即早在臨床上診斷出藥物所引發的心肌損傷對藥理治療發揮作用至關重要。

胃腸道疾病

曾有極少數發生嚴重的小腸結腸炎並有穿孔現象的報告。發生穿孔的風險可能會因器械介入而升高。對出現嚴重腹痛症狀的病人，應考慮發生穿孔的可能性，並採取適當的診斷和處置措施。

腫瘤溶解症候群

Idarubicin 可能會引發高尿酸血症，這是由於藥物誘發腫瘤細胞快速溶解(腫瘤溶解症候群)伴隨著大量嘌呤分解代謝。在開始治療之後，應評估血中尿酸濃度、鉀離子、鈣離子、磷酸鹽及肌酸酐。補充水份、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。在開始治療之前必須採取合適的措施，以控制任何全身感染。

注射部位影響

靜脈注射 ZAVEDOS 時，注射部位滲漏會導致疼痛、嚴重的局部組織病灶(糜爛、嚴重蜂窩性組織炎)和壞死。即使輸注針回抽時的血液回流很順暢，伴隨或未伴隨有刺痛感或灼熱感的滲漏仍可能發生。如果出現滲漏的徵兆或症狀，應立即終止注射或輸注，並在另一條靜脈重新開始注射(參見「3.1 用法用量」)。

注射進入小血管，或先前曾注射過的相同靜脈，可能會導致靜脈硬化。

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 idarubicin)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導致嚴重或致命的感染。接受 idarubicin 治療的病人應避免接種活性疫苗。或許可以接種死菌疫苗或去活性疫苗，不過，對此類疫苗的反應可能會減弱。

胚胎-胎兒毒性

Idarubicin 可引起基因毒性。在使用 idarubicin 進行治療的期間和治療後一段時間內，男性和女性病人都需要使用有效的避孕方法。應建議在治療完成後希望生育孩子的病人在適當和可行的情況下進行基因諮詢（參見「6.3 有生育能力的女性與男性」和「10.3 臨床前安全性資料」）。

其他

曾有使用 idarubicin 時發生血栓性靜脈炎和血栓栓塞(包括肺栓塞)事件的報告。遵循建議的注射程序或可降低注射部位發生血栓性靜脈炎的風險。

5.3 操作機械能力

Idarubicin 對駕駛或操作機械之能力的影響尚未經過系統性的評估。如果病人在接受 ZAVEDOS 治療期間必須駕駛或操作機械，應特別小心，尤其是在身體虛弱的情況下。

5.4 實驗室檢測

無相關資料。

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)

懷孕期間不可使用 ZAVEDOS (參見「4. 禁忌」)。

無相關資料顯示 idarubicin 是否會對人類的生育力產生不利的影響或導致畸胎。然而，在每日 0.7-1.4 mg/m² 的靜脈注射劑量下，對大鼠具有致畸性和胚胎毒性。在兔子的試驗中，在會導致部份母兔死亡的最高試驗劑量下(2.2 mg/m²/日或人類靜脈注射劑量的五分之一)，並未發現具致畸性的證據。如果病人在治療期間懷孕，應告知病人藥物對胎兒的潛在危害。

6.2 哺乳

目前尚未確定 idarubicin 或其代謝物是否會分泌進入人類的乳汁。由於許多藥物(包括其他 anthracycline 類藥物)會分泌進入人類的乳汁，且因為 idarubicin 可能會造成哺乳期嬰兒產生嚴重不良反應，因此建議哺乳中女性在 idarubicin 治療期間和最後一劑後至少 14 天內勿進行哺乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

對生育能力之影響

Idarubicin 會導致人類精蟲的染色體受損。因此，接受 idarubicin 治療的男性應採取有效的避孕措施。男性和女性都應在治療前針對保留生育能力進行諮詢。

應建議具生育能力的女性在治療期間避免懷孕。應建議具生育能力的女性在 idarubicin 治療期間和接受最後一劑後至少 6.5 個月內，使用有效的避孕措施。應建議有具生育能力女性伴侶的男性在 idarubicin 治療期間和接受最後一劑後至少 3.5 個月內，使用有效的避孕措施。

6.4 小兒

嬰兒和兒童對 anthracycline 所引發的心臟毒性似乎更為敏感，必須長期定期評估心臟功能。

6.5 老年人

無相關資料。

6.6 肝功能不全

由於肝功能不全可能影響 idarubicin 的分佈特性，因此，在治療開始之前及治療期間都應透過傳統的臨床實驗室檢驗(以血清膽紅素作為指標)評估肝功能。Idarubicin 禁用於重度肝功能不全的病人。參見「3.3 特殊族群用法用量」。

6.7 腎功能不全

由於腎功能不全可能影響 idarubicin 的分佈特性，因此，在治療開始之前及治療期間都應透過傳統的臨床實驗室檢驗(以血清肌酸酐作為指標)評估腎功能。Idarubicin 禁用於重度腎功能不全的病人。參見「3.3 特殊族群用法用量」。

7. 交互作用

ZAVEDOS 是一種強效的骨髓抑制劑，合併式化學療法中如果含有其他具有相似作用的藥物，預期可能會導致加成性的骨髓抑制作用，尤其是骨髓/血液學和胃腸道方面的影響(參見「5.1 警語/注意事項」)。

在合併式化學療法中將 idarubicin 與其他可能具心臟毒性的藥物合併使用時，以及和其他心臟作用藥物(如鈣離子通道阻斷劑)合併使用時，在整個療程中都必須監測心臟功能(參見「5.1 警語/注意事項」)。

合併治療所引發的肝腎功能變化可能會影響 idarubicin 的代謝、藥物動力學、療效及/或毒性(參見「5.1 警語/注意事項」)。

伴隨進行或在使用 idarubicin 治療前的 2-3 週內進行放射治療，可能會出現加成性的骨髓抑制作用。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

嚴重的骨髓抑制和心臟毒性是兩大主要的不良反應。大部份的副作用具有劑量相關性，如骨髓抑制和心臟毒性。除了心肌病變之外，其它所有副作用均可逆。

發生頻率超過 1%的不良反應包括：

感染和寄生蟲

感染、敗血症。

良性、惡性和未特定腫瘤

續發性白血病(急性骨髓白血病和骨髓發育不良症候群)。

免疫系統疾病

過敏性反應(Anaphylaxis)。

血液和淋巴系統疾病

貧血、白血球減少症、嗜中性白血球減少症、血小板減少症和骨髓抑制。

胃腸道疾病

腹痛或灼熱感、急性噁心和嘔吐、黏膜炎/口腔炎、食道炎、腹瀉、灼熱感、糜爛/潰瘍、胃腸道出血、結腸炎(包括嚴重小腸結腸炎/嗜中性白血球低下性小腸結腸炎伴隨穿孔)。

皮膚和皮下組織疾病

脫髮、皮膚皮疹/搔癢、肢端紅斑、放射性部位皮膚過敏(「放射記憶反應」)、局部毒性、皮膚改變、皮膚與指甲色素沉澱、蕁麻疹。

腎臟疾病

投予 idarubicin 1-2 天後可能會使尿液呈現紅色，應告知病人無需恐慌。

心臟疾病

心肌病變、竇性心搏過速、心搏過速型心律不整(tachyarrhythmias)、房室和束支傳導阻斷、亞急性影響(如心包膜炎/心肌炎)。

血管疾病

靜脈炎、血栓性靜脈炎、血栓性栓塞、血管舒縮不穩(熱潮紅)、出血、休克。

代謝和營養疾病

厭食、脫水、高尿酸血症。

一般疾病和給藥部位病況

發燒、冷顫。

實驗室檢測

無症狀性的左心室射出分率(LVEF)降低、ECG 異常、肝臟酵素和膽紅素升高。

特定不良事件的描述。

骨髓抑制

所有接受 ZAVEDOS 治療劑量治療的病人都會發生血液學毒性反應，嚴重的骨髓抑制是與 ZAVEDOS 治療相關的主要毒性反應。白血球減少的現象通常都為嚴重，白血球中的嗜中性白血球受到最顯著的影響；也可能會發生血小板減少症和貧血。在骨髓受到抑制的期間，病人有發生可能危及生命或致死之感染和出血的危險。

白血球與血小板通常會在投藥 10 至 14 天後達到最低點；然而，血球計數通常會在第三週期間恢復正常。

骨髓/血液學毒性的臨床表現可能為發燒、感染、敗血症、敗血性休克、出血、組織缺氧或死亡。出現發燒性嗜中性白血球減少症時應靜脈注射抗生素。

胃腸道疾病

可能會發生噁心及/或嘔吐、黏膜炎(通常涉及口腔黏膜，並於開始治療後 3-10 天出現)、腹痛或灼熱感、腹瀉和食道炎，但通報發生嚴重(WHO 第 4 級)胃腸道毒性反應的病人少於 5%。

嚴重的嘔吐和腹瀉可能會導致脫水。給予適當的止吐治療，可以預防或減輕噁心及嘔吐的症狀。

曾有發生嚴重小腸結腸炎(嗜中性白血球低下性小腸結腸炎)並伴有穿孔現象的報告。出現嚴重腹痛的病人，應考量發生穿孔的可能性，並採取適當的診斷和處置措施。

皮膚和皮下組織疾病

常有發生脫髮的報告，也可能會發生皮膚反應，包括皮疹/搔癢、蕁麻疹、以及掌蹠水泡性紅皮疹。皮膚反應通常可歸因於合併使用抗生素治療，也曾有發生皮膚改變、皮膚與指甲色素沉澱、放射性部位皮膚過敏(「放射記憶反應」)、肢端紅斑、局部毒性和局部反應(包括在注射部位出現蕁麻疹)的報告。

心臟疾病

如同使用其他 anthracycline 的情況，在進行誘導治療的急性骨髓性白血病(AML)病人中曾有發生心臟毒性反應的報告，其表現包括鬱血性心臟衰竭(通常為體液過量所致)、危及生命的嚴重心律不整(包括心房纖維顫動)、胸痛、心肌梗塞、以及無症狀的 LVEF 下降(參見「5.1 警語/注意事項」)。心肌機能不全和心律不整通常為可逆的，且發生於有敗血症、貧血、以及正在積極進行靜脈輸液治療的情況。這些事件較常發生於年齡超過 60 歲和原先患有心臟疾病的病人。在治療過程中定期進行監測或許可以預防嚴重的心臟損害(參見「5.1 警語/注意事項」)。

也曾有發生亞急性影響的報告，如心包膜炎/心肌炎。

肝臟和腎臟疾病

肝腎功能檢驗的變化達嚴重程度(第 4 級)的病人少於 5%，通常為暫時性的反應，且發生於有敗血症的情況，以及病人正在接受具潛在肝毒性和腎毒性的抗生素與抗黴菌劑治療期間。

9. 過量

極高劑量的 idarubicin 可能會在 24 小時內引發急性心肌毒性反應，並會在一或兩週內產生嚴重的骨髓抑制作用。曾有過量投予 anthracycline 類藥物後至數個月發生遲發性心臟衰竭的報告。

曾有兩例接受治療的 AML 病人因用藥過量而死亡的報告。其劑量分別為 135 mg/m² 連續超過 3 天，以及在 3 天期間使用 45 mg/m² 的 idarubicin 和 90 mg/m² 的 daunorubicin。

目前尚無 ZAVEDOS 的解毒劑。治療的目標應在於為病人提供支持，並應採取如輸血、反向隔離護理、抗生素和黏膜炎症狀治療等處置措施。應謹慎觀察病人，若出現心臟衰竭的跡象，應依常規的方式治療。

目前尚未針對嚴重腎衰竭的病人或正在接受透析治療的病人進行有關 idarubicin 之分佈動態的試驗。從明顯的多室分佈表現、廣泛的血管外分佈和組織結合、以及血漿中未結合藥物比例低等方面來看，其療效或毒性不太可能會因傳統的腹膜血液透析治療而有所改變。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

ZAVEDOS 是一種靜脈注射用的半合成抗腫瘤 anthracycline 類藥物。

Idarubicin 是一種細胞毒性藥物，為一種 DNA 嵌入劑，會與 topoisomerase II 產生作用，並具有核酸合成抑制作用。此化合物具有高親脂性，因此其細胞攝入速率要比 doxorubicin 與 daunorubicin 快。

10.2 藥效藥理特性

Idarubicin 和 daunorubicin 相比，已證實具有較高的藥效強度，可有效對抗鼠科動物的白血病與淋巴瘤。以人類及鼠科動物之 anthracycline 抗藥細胞所進行的體外試驗顯示，idarubicin 發生交叉抗藥性的程度較 doxorubicin 與 daunorubicin 低。動物心臟毒性試驗顯示，和 daunorubicin 與 doxorubicin 相比較，idarubicin 具有較佳的治療指數。體外及活體實驗皆顯示，其主要代謝物 idarubicinol 具有抗腫瘤作用。在大鼠的試驗中，投予和原型藥物 idarubicin 相同劑量的 idarubicinol 所引發的心臟毒性較低。

10.3 臨床前安全性資料

基因毒性

在大多數體外或活體檢測中，Idarubicin 具有基因毒性。

在鼠傷寒沙氏桿菌和釀酒酵母菌 D4 的回復突變檢測中，Idarubicin 具有體外誘發突變性。在體外正向突變檢測中，Idarubicin 在中國倉鼠 V79 細胞中具有誘發突變性，但在體外或離體的裂殖酵母菌 P1 中沒有。Idarubicin 在人類淋巴細胞中具有致裂性，以及在體外誘導大鼠肝細胞中的程序外 DNA 合成，且在小鼠活體微核檢測中具有致裂性。

致癌性

目前尚未針對 idarubicin 執行過長期致癌性試驗，但和大多數其他細胞毒性藥物一樣，idarubicin 具有突變性，且對大鼠具有致癌性。在公狗的試驗中，給予 idarubicin 閾值劑量(靜脈注射 1.8 mg/m²或口服 3 mg/m² (每週 3 天，持續 13 週))，曾觀察到睪丸萎縮及抑制精蟲生成和成熟作用的現象。在八週恢復期之後，這些影響仍難以回復。

11. 藥物動力學特性

靜脈注射

靜脈注射 idarubicin 之後，血漿中的分佈動態會呈三相模式。原型成分的血漿半衰期估計為 11 至 25 小時。Idarubicin 會廣泛代謝成活性代謝物 idarubicinol，其血漿半衰期為 41 至 69 小時。

血漿清除率要高於預期的肝臟血漿流量，這表示本品會進行廣泛的肝外代謝。Idarubicin 的血漿蛋白結合率為 97%，而 idarubicinol 則為 94%。這兩種成分的結合率均與濃度無關。

在注射後數分鐘，idarubicin 便會達到尖峰細胞濃度。Idarubicin 與 idarubicinol 在有核血球與骨髓細胞中的濃度要比血漿濃度高出 100 倍。Idarubicin 在細胞中的排除半衰期約為 15 小時，與在血漿中類似。Idarubicinol 在細胞中的排除半衰期為 72 小時。

本藥主要都是以 idarubicinol 的形式經由肝臟和腎臟排出體外。靜脈注射 13 mg/m² 的 ¹⁴C-idarubicin，14 天之後有 33%的劑量會經尿液排除，並有 39%會經糞便排除。以原型經尿液排除的 idarubicin 占投予劑量的 2-7%，idarubicinol 則占 9-13%。在一位接受穿皮膽汁引流術的病人中，在 5 天後有 17%的劑量經由膽汁排出體外(idarubicin 和 idarubicinol)。

特殊人群

腎功能不全

在腎功能不全對 idarubicin 之藥物動力學的影響方面，現有的資訊有限。有報告指出，靜脈投藥後的 idarubicin 血漿清除率和肌酸酐廓清率之間有顯著的關聯性。在一項針對肌酸酐廓清率<60 毫升/分鐘之病人與肌酸酐廓清率正常之病人進行比較的試驗中，肌酸酐廓清率降低之病人，其 idarubicin 曲線下面積(AUC)平均增加了 38%，idarubicinol AUC 平均增加了 120%；但是，也存在相當大的變異性。

肝功能不全

在肝功能不全對 idarubicin 之藥物動力學的影響方面，現有的資訊也有限。在一項針對輕度肝功能不全之肝轉移病人與肝功能正常之病人進行比較的試驗中，idarubicin 和 idarubicinol 的藥物動力學參數皆未出現顯著的差異。然而，在一位重度肝功能不全的病人中，idarubicin 的排除作用有明顯延遲的現象，血漿排除半衰期為 112 小時。

12. 臨床試驗資料

目前尚無資訊。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

ZAVEDOS 注射劑有三種含量規格，為單次使用型小瓶裝：

5 毫克： 小瓶中含有 5 毫克 idarubicin hydrochloride、125 毫克甘油、適量注射用水使總體積為 5 毫升，並以 HCl 將 pH 值調整為 3.5。

10 毫克： 小瓶中含有 10 毫克 idarubicin hydrochloride、250 毫克甘油、適量注射用水使總體積為 10 毫升，並以 HCl 將 pH 值調整為 3.5。

20 毫克： 小瓶中含有 20 毫克 idarubicin hydrochloride、500 毫克甘油、適量注射用水使總體積為 20 毫升，並以 HCl 將 pH 值調整為 3.5。

13.2 效期

請見外盒包裝指示。

13.3 儲存條件

ZAVEDOS 注射劑：請儲存在 2-8°C。冷藏。切勿冷凍。避光儲存。

15. 其他

特殊處置注意事項

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物垃圾袋，並以高溫焚化。

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
台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓

版本： Australia 20221006-1