

台灣大昌華嘉股份有限公司 函

地址：台北市內湖區堤頂大道二段 407 巷 22 號 10 樓
傳真：(02)8752-6100
聯絡人：華昱涵
聯絡方式：(02)8752-6666 轉 569
E-MAIL：joy.hua@dksh.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人

發文日期：中華民國 111 年 01 月 27 日

發文字號：嘉標字第 111-071 號

附件：原廠公文影本、附件

主旨：本公司代理賽基有限公司之藥品「Vidaza 100mg Powder for Suspension for Injection “德國” 委丹扎注射劑（衛署藥輸字第 025781 號）」，為依行政院衛生福利部所核准之贈品，請遵照贈品使用規範，並配合回收事項，如說明段。

說明：

- 一、本公司代理賽基有限公司之藥品「“德國” 委丹扎注射劑」（產品名稱為 Vidaza）因疫情影響，導致仿單、外盒及標籤變更後於製造廠之新舊包裝銜接問題，造成藥品短缺須至三月方能有新貨抵台。為避免各醫院旨揭之藥品存量用罄，而造成目前已用藥之病人斷藥，進而影響疾病的控制，行政院衛生福利部已核准本公司得將舊包裝產品以贈品方式，無償提供予目前正在使用「“德國” 委丹扎注射劑」治療之病人。（附件一）」。
- 二、檢附本藥品之新舊包裝與仿單主要差異（附件二）乙份，謹供參考；新版仿單電子檔請參照 衛生福利部食品藥物管理署官網。
- 三、因此，本包裝內所含之藥品均為贈品，特以本文提醒 貴院，依據行政院衛生福利部核准公文記載，藥物贈品不得出售、讓與或轉供他用。此外，貴院應登載列為贈品之藥品批號、藥品流向，並將醫師評估該病患須使用藥品之治療計畫留存備查。
- 四、另外，待新核准包裝產品進口並可供給病人使用時，本公司將統計未使用之贈品，並進行回收銷毀。故請 貴院協助統計使用數量，並辦理後續回收事項。
- 五、特此通知，造成不便之處懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

台灣大昌華嘉股份有限公司
負責人：伍安得



賽基有限公司 函

地址：105 台北市健康路 156 號 5 樓

聯絡人及電話：楊育清(02)27561234

Email：David.Yang1@bms.com

受文者：台灣大昌華嘉股份有限公司；聯合國國際藥業股份有限公司

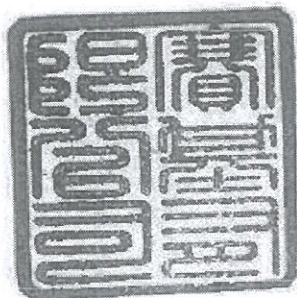
發文日期：中華民國 111 年 1 月 27 日

發文字號：111 基字專第 20220127-01 號

主旨：本包裝內所含之藥品「"德國"委丹扎注射劑」(衛署藥輸字第 025781 號)為依行政院衛生福利部所核准之贈品，請遵照贈品使用規範，並配合回收事項，詳如說明段，惠請鑒察。

說明：

- 一、查，「"德國"委丹扎注射劑」(產品名稱為 Vidaza)因疫情影響，導致仿單、外盒及標籤變更後於製造廠之新舊包裝銜接問題，造成藥品短缺須至三月方能有新貨抵台。為避免各醫院旨揭之藥品存量用罄，而造成目前已用藥之病人斷藥，進而影響疾病的控制，行政院衛生福利部已核准本公司得將舊包裝產品以贈品方式，無償提供予目前正在使用「"德國"委丹扎注射劑」治療之病人。(附件一)
- 二、檢附本藥品之新舊包裝與仿單主要差異(附件二)乙份，謹供參考；新版仿單電子檔請參照 衛生福利部食品藥物管理署官網。
- 三、因此，本包裝內所含之藥品均為贈品，特以本文提醒 貴院，依據行政院衛生福利部核准公文記載，藥物贈品不得出售、讓與或轉供他用。此外，貴院應登載列為贈品之藥品批號、藥品流向，並將醫師評估該病患須使用藥品之治療計畫留存備查。
- 四、另外，待新核准包裝產品進口並可供給病人使用時，本公司將統計未使用之贈品，並委託台灣大昌華嘉股份有限公司進行回收銷毀。故請 貴院協助統計使用數量，並辦理後續回收事項。
- 五、以上，懇請 貴院配合，如有不便，敬請諒解。



賽基有限公司

負責人：文以中



附件二：新舊包裝與仿單差異說明

一：新舊仿單主要差異

#	新版仿單內容	舊版仿單內容
1.	仿單內容特定文字敘述變更，全文適用： 病人	仿單內容特定文字敘述，全文適用： 患者
2.	仿單內容特定文字敘述變更，全文適用： 不全	仿單內容特定文字敘述，全文適用： 受損
3.	3. 【用法用量】 (略) 肝功能 不全 的病人 目前尚未針對肝功能 不全 的病人進行過任何正式的研究【參見第 3.4 節】。對重度肝功能 不全 的病人，應嚴密監視是否發生不良事件。對開始治療前即併有肝 臟器官受損 功能 不全 問題的病人，並不建議特別調整起始劑量；後續則應依據血液學實驗室檢驗值調整劑量。Vidaza 禁用於併有晚期惡性肝臟腫瘤的病人【參見第 3.3 節與第 3.4 節】。 (略)	3. 【用法用量】 (略) 肝功能 受損 的病人 目前尚未針對肝功能 受損 的病人進行過任何正式的研究【參見第 3.4 節】。對重度肝功能 受損 的病人，應嚴密監視是否發生不良事件。對開始治療前即併有肝 臟器官受損 功能 受損 問題的病人，並不建議特別調整起始劑量；後續則應依據血液學實驗室檢驗值調整劑量。Vidaza 禁用於併有晚期惡性肝臟腫瘤的病人【參見第 3.3 節與第 3.4 節】。 (略)
4.	3. 【用法用量】 (略) 兒童 Vidaza 用於 0-17 歲之兒童的安全性與療效尚未確立。 目前並無任何相關的資料。 在第 3.8、4.1 與 4.2 節中描述了目前可用的資料，但無法提供建議的劑量。	3. 【用法用量】 (略) 兒童 Vidaza 用於 0-17 歲之兒童的安全性與療效尚未確立。目前並無任何相關的資料。
5.	表 1：使用 azacitidine 治療之 MDS 或 AML 病人所通報的 ADRs 不良反應 (臨床研究與上市後使用經驗) (略)	表 1：使用 azacitidine 治療之 MDS 或 AML 病人所通報的 ADRs 不良反應 (臨床研究與上市後使用經驗) (略)
6.	特定不良反應說明 (略) (新增) 小兒族群 在 AZA-JMML-001 試驗中，針對 28 名小兒病人(年齡 1 個月至 18 歲以下)以 Vidaza 治療 MDS (n=10)或幼年型骨髓單核球性白血病 (JMML) (n=18)【參見第 4.1 節】。 全部 28 位病人經歷了至少 1 次不良事件，其中 17 位(60.7%)經歷了至少 1 次的治療相關事	特定不良反應說明 (略)  

	件。在整體小兒族群中，最常通報的不良事件是發燒、血液學事件(包括貧血、血小板減少和發燒性嗜中性白血球減少症)以及胃腸道事件(包括便秘和嘔吐)。 有 3 位受試者經歷了一個需要治療的事件(發燒、疾病惡化和腹痛)，並導致停藥。 因臨床試驗期間使用 Vidaza 治療的小兒病人數有限，尚無法定義新的安全訊息。總體安全性資料與成人族群一致。 (略)	
7.	臨床療效與安全性 (略) (新增) 小兒族群 AZA-JMML-001 試驗為一項第 2 期、國際、多中心、開放性的研究，評估新診斷為晚期 MDS 或 JMML 的兒科病人中，在進行 HSCT 之前，使用 Vidaza 的藥物動力學、藥效學、安全性和活性。臨床試驗的主要目的是評估 Vidaza 在第 3 週期的第 28 天對緩解率的影響。 病人(MDS，n=10；JMML，n=18，3 個月至 15 歲；71%男性)在 28 天治療週期的第 1 至 7 天每天接受 75 mg/m²靜脈注射 Vidaza 治療，持續最少 3 個週期，最多到 6 個週期。 MDS 治療組在收案 10 位 MDS 病人後因為缺乏療效而停止了：這 10 位病人之中沒有記錄到確定的反應。 在 JMML 治療組中，招募了 18 位病人(13 位 PTPN11、3 位 NRAS，1 位 KRAS 體細胞突變和 1 位臨床診斷為神經纖維瘤第 1 型[NF 1])。16 位病人完成了 3 個治療週期，其中 5 位完成了 6 個週期。共有 11 位 JMML 病人在第 3 週期的第 28 天有臨床反應，其中 9 位(50%)受試者有確定的臨床反應(其中 3 位有 cCR，6 位有 cPR)。在接受 Vidaza 治療的 JMML 病人的世代中，有 7 位(43.8%)病人有持續的血小板反應(計數$\geq 100 \times 10^9/L$)，而有 7	臨床療效與安全性 (略)

	位(43.8%)病人在 HSCT 時需要輸血。18 位病人中有 17 位接續進行了 HSCT。 由於研究設計(病人數少和各種干擾因素)，有關 Vidaza 使用於 HSCT 之前是否能改善 JMML 病人的存活結果，從這項臨床試驗無法得出結論。 安全資訊請參見第 3.8 節。	
8.	藥商地址：臺北市松山區健康路 156 號 5 樓	藥商地址：臺北市信義區松仁路 32 號 9 樓

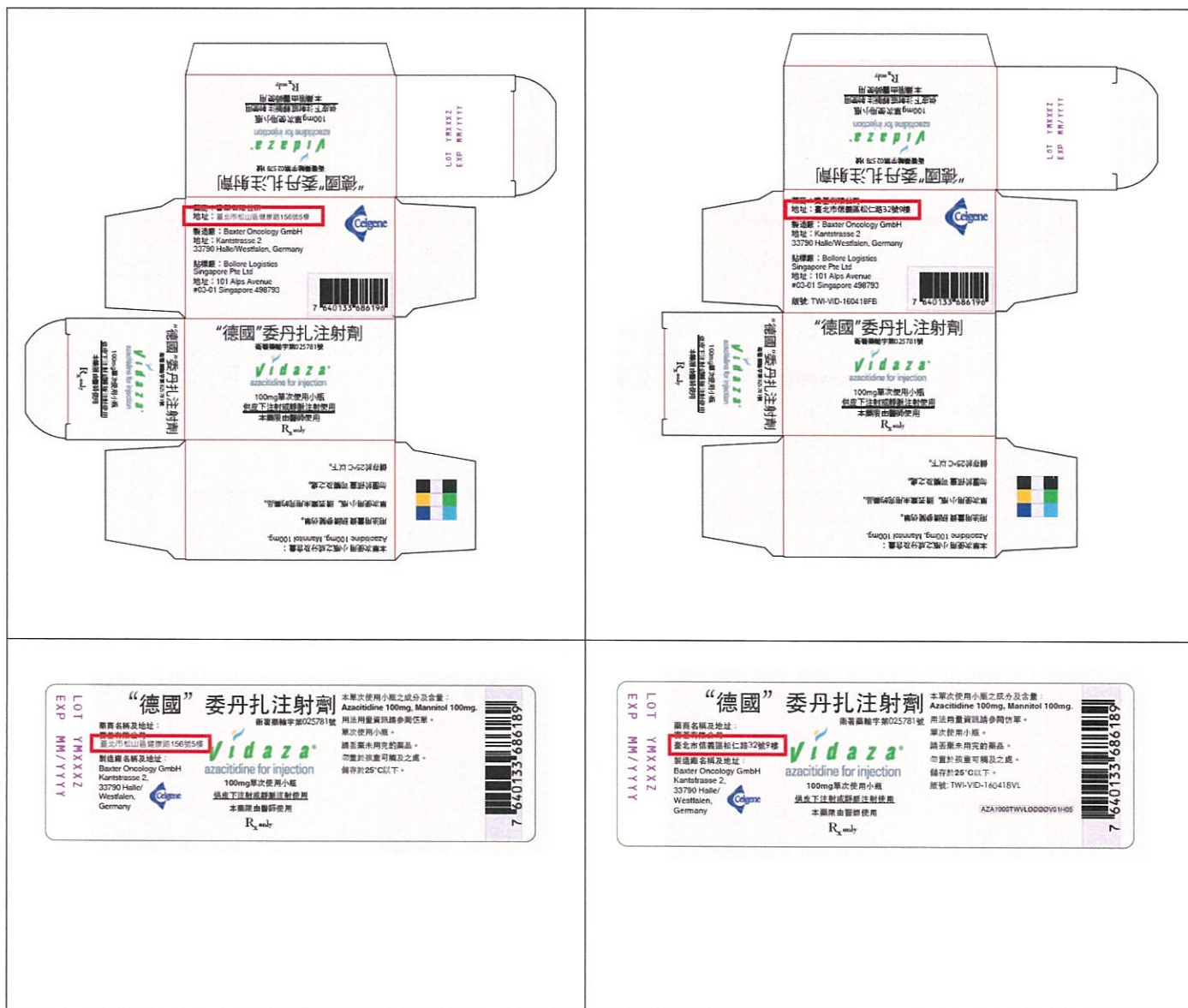
二：新舊外盒比較

說明：變更公司地址：

臺北市松山區健康路156號5樓

新款

舊款



正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段488號
聯絡人：蕭光遠
聯絡電話：227877453
傳真：02-2653-2072
電子郵件：hugohsiao@fda.gov.tw

10586



台北市松山區健康路156號5樓

受文者：賽基有限公司

發文日期：中華民國111年1月27日
發文字號：衛授食字第1110801045號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：藥品分配數量及醫院清單1份



主旨：有關貴公司申請衛署藥輸字第025781號「"德國"委丹扎注射劑 100 毫克 (Vidaza 100mg Powder for Suspension for Injection)」藥品捐贈給衛生醫療機構作為慈善事業之藥物贈品一案，本部同意，詳如說明段，請查照。

說明：

- 一、復貴公司111年1月21日111賽基規字第0004號函。
- 二、貴公司本次捐贈之品項及數量如下(藥品分配數量及醫院清單如附件)："德國"委丹扎注射劑100毫克(Vidaza 100mg Powder for Suspension for Injection) (批號：1H421B)，52家醫療院所，共計5284盒(vial/box)。
- 三、旨揭藥品係依「藥物樣品贈品管理辦法」第3條規定，申請核准贈與各級衛生醫療機構、醫院診所，或救濟機構作為慈善事業使用。請貴公司於實際贈與藥品時，確實依該辦法第



18條前段「經核准之藥物贈品及供教育宣導之藥物樣品，其仿單、標籤及包裝式樣，應與原核發許可證登記事項相符」規定辦理。

四、請依據藥物樣品贈品管理辦法第17條前段「經核准之藥物贈品，不得出售、讓與或轉供他用」及第19條「經核准之藥物樣品或贈品包裝，應於封面上標示明顯之『樣品』或『贈品』」字樣」等規定辦理。

五、各醫療院所或救濟機構向貴公司申請藥品時，需登載列為贈品之藥品批號及藥品流向，並將醫師評估該病患需使用藥品之治療計畫書留存備查。

正本：賽基有限公司
副本：

部長陳時中

"德國"委丹扎注射劑

Vidaza Powder for Suspension for Injection

衛署藥輸字第 025781 號
本藥限由醫師使用

1. 定性與定量組成

每小瓶含有 100 毫克 azacitidine。製備之後，每毫升懸浮液含有 25 毫克 azacitidine。完整的賦形劑清單請參見第 5.1 節。

2. 劑型

注射用懸浮液粉劑。
白色凍晶粉末。

3. 臨床特性

3.1 適應症

治療骨髓增生不良症候群高危險性的病人(High Risk MDS)：頑固性貧血併有過量芽細胞(RA with excess blasts, RAEB)、轉變中的頑固性貧血併有過量芽細胞(RAEB in transformation, RAEB-T)、及慢性骨髓單核細胞性白血病(chronic myelomonocytic leukemia, CMMoL)。

Vidaza 適用於治療 65 歲(含)以上、不適合接受 HSCT 或密集化學治療、且骨髓芽細胞比例>30%的 AML 成人病人(依據 WHO 分類)。

3.2 用法用量

應由有化學治療劑使用經驗的醫師來啟動 Vidaza 的治療，並應在其監督之下進行監測。應預先對病人授予預防噁心及嘔吐反應的抗吐藥物。

劑量

對所有的病人，不論其基礎血液學實驗室檢驗值為何，第一個治療週期的建議起始劑量皆為 75 毫克/米²體表面積，連續 7 天每天一次以皮下注射或靜脈注射方式給藥，然後休息 21 天(28 天治療週期)。

建議病人至少要治療 6 個週期。只要病人仍可獲得治療效益即應持續治療，或是持續治療至出現疾病惡化的現象為止。

應監視病人的血液學治療反應/毒性及腎毒性【參見第 3.4 節】；如下文所述，有時可能必須延後下一個治療週期的開始時間或降低劑量。

實驗室檢驗

在開始治療之前及每個治療週期之前，都應先進行肝功能檢驗，包括檢測血清肌酸酐與血清重碳酸鹽。開始治療前應先檢測全血球計數，之後亦應視需要進行檢測，藉以監視治療反應與毒性，但至少在一治療週期之前要檢測一次。

出現血液學毒性時的劑量調整方式

血液學毒性的定義為在某一特定治療週期中所達到的最低計數為血小板 $\leq 50.0 \times 10^9$ /升及/或絕對嗜中性白血球計數(ANC) $\leq 1 \times 10^9$ /升。

恢復正常的定義為出現血液學毒性反應的細胞譜系升高到至少為最低計數與基礎計數之差額的一半加上最低計數的程度(亦即恢復正常時的血球計數 $\geq$ 最低計數 $+(0.5 \times [\text{基礎計數}-\text{最低計數}])$)。

首次治療前之基礎血球計數未降低(亦即白血球(WBC) $\geq 3.0 \times 10^9$ /升、ANC $\geq 1.5 \times 10^9$ /升且血小板 $\geq 75.0 \times 10^9$ /升)的病人

如果在使用 Vidaza 治療後出現血液學毒性，應將下一個治療週期延後到血小板計數與 ANC 恢復正常之後再進行。如果在 14 天內恢復正常，則不須調整劑量。不過，如果未在 14 天內達到恢復正常的標準，則應依照下表降低劑量。調整劑量之後，治療週期應回復到 28 天。

最低計數		如果未在 14 天內達到恢復正常*的標準， 下一個週期的劑量%
ANC ($\times 10^9$ /升)	血小板($\times 10^9$ /升)	
≤ 1.0	≤ 50.0	50%
> 1.0	> 50.0	100%

*恢復正常=血球計數 $\geq$ 最低計數 $+(0.5 \times [\text{基礎計數}-\text{最低計數}])$

首次治療前之基礎血球計數有降低現象(亦即白血球(WBC) $< 3.0 \times 10^9$ /升或 ANC $< 1.5 \times 10^9$ /升或血小板 $< 75.0 \times 10^9$ /升)的病人

使用 Vidaza 治療之後，如果 WBC 或 ANC 或血小板較治療前降低的幅度 $\leq 50\%$ ，或大於 50%但任一細胞譜系的分化作用有改善的現象，則不須延後下一個治療週期，也不須調整劑量。

如果 WBC 或 ANC 或血小板較治療前降低的幅度大於 50%，且細胞譜系的分化作用沒有任何改善的現象，則應將下一個 Vidaza 治療週期延後到血小板計數與 ANC 恢復正常之後再進行。如果在 14 天內恢復正常，則不須調整劑量。不過，如果未在 14 天內達到恢復正常的標準，則應檢測骨髓細胞。如果骨髓細胞 $> 50\%$ ，則不須調整劑量。如果骨髓細胞 $\leq 50\%$ ，則應延後治療，並依照下表降低劑量：

骨髓細胞	如果未在 14 天內達到恢復正常*的標準，下一個週期的劑量%	
	恢復正常* ≤ 21 天	恢復正常* > 21 天
15-50%	100%	50%
$< 15\%$	100%	33%

*恢復正常=血球計數 $\geq$ 最低計數 $+(0.5 \times [\text{基礎計數}-\text{最低計數}])$

調整劑量之後，治療週期應回復到 28 天。

特殊族群

老年病人

對老年人，並不建議特別調整劑量。由於老年病人較容易併有腎功能降低的問題，因此，監測腎功能或有助益。

腎功能不全的病人

對腎功能不全的病人授予 azacitidine 時，並不須調整起始劑量【參見第 4.2 節】。如果出現不明原因的血清重碳酸鹽下降至低於 20 毫莫耳/升的現象，則應將下一個治療週期的劑量降低 50%。如果出現不明原因的血清肌酸酐或血中尿素氮(BUN)升高至 ≥ 2 倍基礎值及正常值上限(ULN)的現象，則應將下一個治療週期延後到檢驗值回復到正常值或基礎值之後再進行，並應將下一個治療週期的劑量降低 50%【參見第 3.4 節】。

肝功能不全的病人

目前尚未針對肝功能不全的病人進行過任何正式的研究【參見第3.4節】。對重度肝功能不全的病人，應嚴密監視是否發生不良事件。對開始治療前即伴有肝功能不全問題的病人，並不建議特別調整起始劑量；後續則應依據血液學實驗室檢驗值調整劑量。Vidaza禁用於伴有晚期惡性肝臟腫瘤的病人【參見第3.3節與第3.4節】。

兒童

Vidaza 用於 0-17 歲之兒童的安全性與療效尚未確立。在第 3.8、4.1 與 4.2 節中描述了目前可用的資料，但無法提供建議的劑量。

用法

製備後的 Vidaza 可以皮下投予或靜脈投予方式給藥。泡製後的懸浮液不可加以過濾。關於投藥前的製備步驟，請參見第 5.6 節。

皮下投予

應輪換使用不同的注射部位（上臂、大腿或腹部）。新的注射位置與先前的注射位置應相距至少 2.5 公分，且切勿注入有觸痛、瘀傷、發紅或變硬現象的區域。

靜脈投予

Vidaza 溶液用於靜脈投予，應在 10-40 分鐘內投予所有劑量，且必須在 Vidaza 調配後 45 分鐘內完成投予。

3.3 禁忌

對活性成分或第 5.1 節中所列之任何賦形劑過敏。
晚期惡性肝臟腫瘤【參見第 3.4 節】。
餵哺母乳【參見第 3.6 節】。

3.4 特殊警語及使用注意事項

血液學毒性

使用 azacitidine 治療會伴隨發生貧血、嗜中性白血球減少症及血小板減少症，尤其是在最初 2 個治療週期期間【參見第 3.8 節】。應視需要檢測全血球計數，藉以監視治療反應與毒性，但至少在每一治療週期之前要檢測一次。投予第一個治療週期的建議劑量之後，應依據最低血球計數及血液學治療反應降低後續治療週期的劑量或延後其施行時間【參見第 3.2 節】。應囑咐病人，如果出現發燒反應，應立即通報。病人與醫師也應注意是否出現出血的徵兆與症狀。

肝功能不全

目前尚未針對肝功能不全的病人進行過任何正式的研究。在因轉移性疾病而帶有廣泛性腫瘤負荷的病人中，曾有於使用 azacitidine 治療期間發生進行性肝昏迷及死亡的報告，尤其是基礎血清白蛋白 <30 克/升的這類病人。Azacitidine 禁用於伴有晚期惡性肝臟腫瘤的病人【參見第 3.3 節】。

腎功能不全

在使用注射用 azacitidine 合併其他化學治療劑治療的病人中，曾有發生腎功能異常的報告，包括血清肌酸酐升高乃至腎衰竭及死亡。此外，有 5 位使用 azacitidine 與 etoposide 治療的慢性骨髓性白血病(CML)病人發生腎小管酸中毒，其定義為血清重碳酸鹽下降至 <20 毫莫耳/升，並伴有鹼性尿及低血鉀(血鉀 <3 毫莫耳/升)。如果出現不明原因的血清重碳酸鹽降低(<20 毫莫耳/升)或血清肌酸酐或 BUN 升高的現象，應降低劑量或延後投藥【參見第 3.2 節】。

應囑咐病人，如果出現少尿或無尿的現象，應立即向健康照護人員通報。

雖然在腎功能正常的受試者與腎功能不全的受試者之間，不良反應的發生頻率並無任何具臨床關聯性的差異，但 azacitidine 及/或其代謝物主要都是透過腎臟排泄，因此，對腎功能不全的病人，仍應嚴密監視是否出現毒性反應【參見第 3.2 節】。

實驗室檢驗

在開始治療之前及每個治療週期之前，都應先進行肝功能檢驗，包括檢測血清肌酸酐與血清重碳酸鹽。開始治療前應先檢測全血球計數，之後亦應視需要進行檢測，藉以監視治療反應與毒性，但至少在每一治療週期之前要檢測一次，亦請參見第 3.8 節。

心臟與肺臟疾病

由於有嚴重充血性心臟衰竭病史、患有臨床表現不穩定之心臟病或肺病的病人都被排除於主軸查登研究(AZA PH GL 2003 CL 001 與 AZA-AML-001)之外，因此，azacitidine 用於這些病人的安全性與療效皆尚未確立。最近在一項針對已知有心血管或肺臟疾病病史之病人所進行的臨床試驗中所獲得的資料顯示，在使用 azacitidine 治療期間，心臟事件的發生率有明顯升高的現象【參見第 3.8 節】。因此，對這些病人處方 azacitidine 時，建議應謹慎從事。應考慮在治療前與治療期間進行心肺評估。

壞死性筋膜炎

在使用 Vidaza 治療的病人中，曾有發生壞死性筋膜炎的報告，包括死亡病例。對發生壞死性筋膜炎的病人，應停用 Vidaza，並立即施以適當的治療。

腫瘤溶解症

治療前已有高腫瘤負荷 (high tumor burden) 的病人，即有腫瘤溶解症候群的風險，應特別密切監測，並採取適當的警戒措施。

3.5 與其他藥物的交互作用及其他形式的交互作用

根據體外試驗的資料，azacitidine 的代謝似乎並非由細胞色素 P450 同功酵素(CYPs)、UDP-葡萄糖醛酸轉移酶(UGTs)、磺基轉移酶(SULTs)及麩胺基硫轉移酶(GSTs)所媒介；因此，一般認為在體內不太可能會發生與這些代謝酵素相關的交互作用。

Azacitidine 不太可能會對細胞色素 P450 酵素產生具臨床意義的抑制或誘導作用【參見第 4.2 節】。

目前尚未針對 azacitidine 進行過任何正式的臨床藥物交互作用研究。

3.6 生育力、懷孕與授乳

具生育能力的婦女/男性和女性病人的避孕指示

具生育能力的婦女與男性病人在治療期間必須採取有效的避孕措施，治療完成後亦應繼續避孕 3 個月。

懷孕

目前並無任何適當的對孕婦使用 azacitidine 的資料。小鼠的試驗顯示本品具有生殖毒性【參見第 4.3 節】。其對人類的潛在風險目前仍然不明。根據動物試驗的結果及其作用機制，azacitidine 不可於懷孕期間使用，尤其是第一孕期期間，除非有明確的需要。應針對每一個別病例權衡治療的效益與胎兒可能面臨的風險。

餵哺母乳

目前並不確知 azacitidine 或其代謝物是否會分泌進入人類的乳汁。由於餵哺母乳的幼兒可能會發生嚴重的不良反應，因此，使用 azacitidine 治療期間禁止餵哺母乳。

生育力

目前並無任何關於 azacitidine 對生育力之影響的人體研究資料。動物試驗顯示，使用 azacitidine 會引發雄性生育力方面的不良反應【參見第 4.3 節】。應囑咐男性病人，在接受治療期間不要生育子女，且須採取有效的避孕措施，治療完成後亦應繼續避孕 3 個月。在開始治療之前，應建議男性病人進行精子保存方面的諮詢。

3.7 對駕駛及操作機械之能力的影響

Azacitidine 對駕駛及操作機械的能力會產生輕微或中度的影響。曾有在使用 azacitidine 治療期間出現疲倦反應的報告。因此，建議在開車或操作機械時一定要小心。

3.8 不良作用

安全性概況摘要

MDS、CMML 及 AML (骨髓芽細胞比例為 20-30%)成人病人

有97%的病人曾發生被認為可能或極可能和使用Vidaza有關的不良反應。

在主軸研究(AZA PH GL 2003 CL 001)中最高為常見的嚴重不良反應包括發燒性嗜中性白血球減少症(8.0%)與貧血(2.3%)，在佐證研究(CALGB 9221 與 CALGB 8921)中也有發生這些反應的報告。在這3項研究中曾發生的其他嚴重不良反應包括嗜中性白血球減少性敗血症(0.8%)與肺炎(2.5%)等感染症(有些並曾導致死亡)、血小板減少症(3.5%)、過敏反應(0.25%)、以及出血事件(如腦出血[0.5%]、胃腸道出血[0.8%]與顱內出血[0.5%])。

使用 azacitidine 治療期間最常通報的不良反應為血液學反應(71.4%)，包括血小板減少症、嗜中性白血球減少症與白血球減少症(通常為第3-4級)；胃腸道事件(60.6%)，包括噁心、嘔吐(通常為第1-2級)；或注射部位反應(77.1%；通常為第1-2級)。

65 歲(含)以上且骨髓芽細胞比例>30%的 AML 成人病人

在 AZA-AML-001 研究的 azacitidine 治療組中，最高為常見的嚴重不良反應(≥10%)包括發燒性嗜中性白血球減少症(25.0%)、肺炎(20.3%)與發燒(10.6%)。在 azacitidine 治療組中的其他通報頻率較低的嚴重不良反應包括敗血症(5.1%)、貧血(4.2%)、嗜中性白血球減少性敗血症(3.0%)、尿道感染(3.0%)、血小板減少症(2.5%)、嗜中性白血球減少症(2.1%)、蜂窩性組織炎(2.1%)、暈眩(2.1%)、以及呼吸困難(2.1%)。

使用 azacitidine 治療期間最常通報(≥30%)的不良反應為胃腸道事件，包括便秘(41.9%)、噁心(39.8%)與腹瀉(36.9%) (通常為第 1-2 級)；全身疾患與投藥部位症狀，包括發燒(37.7%；通常為第 1-2 級)；以及血液學事件，包括發燒性嗜中性白血球減少症(32.2%)與嗜中性白血球減少症(30.1%) (通常為第 3-4 級)。

不良反應列表

表1所列為在MDS與AML之主要臨床研究及上市後監視經驗中所獲得的與使用azacitidine治療相關的不良反應。

發生頻率的定義如下：極常見(≥1/10)；常見(≥1/100 至<1/10)；少見(≥1/1,000 至<1/100)；罕見(≥1/10,000 至<1/1,000)；極罕見(<1/10,000)；不明(無法依據現有的資料估算)。在各個發生頻率分欄中，不良反應皆依嚴重程度由高至低列出。下表所列的不良反應係以在任一主要臨床研究中所觀察到的最高發生頻率為依據。

表1：使用azacitidine治療之MDS或AML病人所通報的不良反應 (臨床研究與上市後使用經驗)

系統器官類別	極常見	常見	少見	罕見	不明
感染與寄生蟲 感染	肺炎* (包括細菌性、病毒性與黴菌性肺炎)、鼻咽炎	敗血症* (包括細菌性、病毒性與黴菌性敗血症)、嗜中性白血球減少性敗血症*、呼吸系統感染 (包括上呼吸道感染與支氣管炎)、尿道感染、蜂窩性組織炎、憩室炎、口腔黴菌感染、竇炎、咽炎、鼻炎、單純疱疹、皮膚感染			壞死性筋膜炎*
血液與淋巴系統異常	發燒性嗜中性白血球減少症*、嗜中性白血球減少症、白血球減少症、血小板減少症、貧血	全血球減少症*、骨髓衰竭			
免疫系統異常			過敏反應		
代謝與營養異常	厭食、食慾降低、低血鉀	脫水		腫瘤溶解症候群	
精神異常	失眠	意識混淆狀態、焦慮			
神經系統異常	暈眩、頭痛	顱內出血*、暈厥、嗜睡、困倦			
眼睛異常		眼睛出血、結膜出血			
心臟異常		心包膜積液	心包膜炎		
血管異常		低血壓*、高血壓、直立性低血壓、血腫			
呼吸道、胸腔與縱膈異常	呼吸困難、鼻出血	肋膜積液、運動性呼吸困難、咽喉疼痛		間質性肺病	
胃腸道異常	腹瀉、嘔吐、便秘、噁心、腹痛(包括上	胃腸道出血* (包括口腔出血)、痔瘡出血、口炎、牙			

	腹痛與腹部不適)	軀出血、消化不良			
肝膽異常			肝臟衰竭*、進行性肝昏迷		
皮膚與皮下組織異常	瘀點、搔癢(包括全身性搔癢)、皮疹、瘀斑	紫斑、脫髮、蕁麻疹、紅斑、斑疹	急性發燒性嗜中性白血球性皮膚病、壞疽性膿皮病		
肌肉骨骼與結締組織異常	關節痛、肌肉骨骼疼痛(包括背痛、骨骼疼痛與四肢疼痛)	肌肉痙攣、肌痛			
腎臟與泌尿系統異常		腎衰竭*、血尿、血清肌酸酐升高	腎小管酸中毒		
全身性疾患與投藥部位症狀	發燒*、疲倦、虛弱、胸痛、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位反應(未分類)	瘀傷、血腫、硬化、皮疹、搔癢、發炎、變色、結節及出血(在注射部位)、不適、發冷、導管插入位置出血		注射部位壞死(在注射部位)	
檢查發現	體重減輕				
*曾有極少數因而死亡的病例報告					

特定不良反應說明

血液學不良反應

最常通報的(≥10%)和使用azacitidine治療相關的血液學不良反應包括貧血、血小板減少症、嗜中性白血球減少症、發燒性嗜中性白血球減少症及白血球減少症，且通常為第3或第4級的反應。在最初2個治療週期期間，發生這些事件的風險較高，在此之後，血液學功能恢復的病人即較少發生這些事件。只要定期監測全血球計數並延後下一治療週期的azacitidine投予時間，針對嗜中性白血球減少症進行預防性抗生素治療及/或生長因子支持治療(如G-CSF)，以及視需要針對貧血或血小板減少症進行輸血治療，大部份的血液學不良反應都可獲得控制。

感染

骨髓抑制作用可能會導致嗜中性白血球減少，從而升高發生感染的風險。在接受 azacitidine 治療的病人中，曾有發生如敗血症（包括嗜中性白血球減少性敗血症）與肺炎等嚴重不良反應的報告，有些並曾導致死亡。針對嗜中性白血球減少症使用抗感染藥物加生長因子支持治療（如 G-CSF），可使感染獲得控制。

出血

接受 azacitidine 治療的病人可能會發生出血事件。曾有發生如胃腸道出血與顱內出血等嚴重不良反應的報告。應監視病人是否出現出血的徵兆與症狀，尤其是原先即併有血小板減少症或發生治療相關血小板減少症的病人。

過敏

在接受 azacitidine 治療的病人中，曾有發生嚴重過敏反應的報告。如果發生類過敏性反應，應立即停用 azacitidine，並施以適當的症狀治療。

皮膚與皮下組織不良反應

皮膚與皮下組織不良反應大部份都是發生於注射部位。在樞紐性試驗中，這些不良反應皆未導致必須停用 azacitidine，或是降低 azacitidine 的劑量。大部份的不良反應都是發生於最初2個治療週期期間，並且在後續的治療週期中有減少的傾向。皮下組織不良反應（如注射部位皮疹/發炎/搔癢）、皮疹、紅斑及皮膚損害，可能須合併使用藥物治療，如抗組織胺劑、皮質類固醇與非類固醇抗炎藥（NSAIDs）。必須將這些皮膚反應和有時會發生於注射部位的軟組織感染區別開來。在上市後的經驗中，曾有在使用 azacitidine 期間發生軟組織感染的報告，包括蜂窩性組織炎與壞死性筋膜炎，並有極少數導致死亡的病例。關於感染性不良反應的臨床處置方式，請參見第3.8節感染。

胃腸道不良反應

最常通報的與使用 azacitidine 治療相關的胃腸道不良反應包括便秘、腹瀉、噁心及嘔吐。這些不良反應可透過症狀治療獲得控制，包括針對噁心及嘔吐使用止吐藥物、針對腹瀉使用止瀉劑，以及針對便秘使用緩瀉劑及/或軟便劑。

腎臟不良反應

在使用 azacitidine 治療的病人中，曾有發生腎功能異常的報告，包括血清肌酸酐升高及血尿，乃至腎小管酸中毒、腎衰竭及死亡【參見第 3.4 節】。

肝臟不良反應

在因轉移性疾病而帶有廣泛性腫瘤負荷的病人中，曾有於使用 azacitidine 治療期間發生肝臟衰竭、進行性肝昏迷及死亡的報告【參見第 3.4 節】。

心臟事件

在一項允許收納已知有心血管或肺臟疾病病史之病人的臨床試驗中所獲得的資料顯示，在新診斷出患有 AML 並使用 azacitidine 治療的病人中，心臟事件有統計學上明顯增加的現象【參見第 3.4 節】。

老年族群

目前只有有限的對 ≥85 歲之病人使用 azacitidine 的安全性資料(在 AZA-AML-001 研究中有 14 位 [5.9%] 病人 ≥85 歲)。

小兒族群

在 AZA-JMML-001 試驗中，針對 28 名小兒病人(年齡 1 個月至 18 歲以下)以 Vidaza 治療 MDS (n=10)或幼年型骨髓核球性白血病(JMML) (n=18)【參見第 4.1 節】。

全部 28 位病人經歷了至少 1 次不良事件，其中 17 位(60.7%)經歷了至少 1 次的治療相關事件。在整體小兒族群中，最常通報的不良事件是發燒、血液學事件(包括貧血、血小板減少和發燒性嗜中性白血球減少症)以及胃腸道事件(包括便秘和嘔吐)。

有 3 位受試者經歷了一個需要治療的事件(發燒、疾病惡化和腹痛)，並導致停藥。

因臨床試驗期間使用 Vidaza 治療的小兒病人數有限，尚無法定義新的安全訊息。總體安全性資料與成人族群一致。

通報可疑不良反應

在藥物獲得核准之後，繼續通報可疑不良反應是極為重要的一環。這樣可以持續監視藥物的效益/風險平衡情形。健康照護專業人員應透過國家通報系統通報任何可疑的不良反應。

3.9 過量

在臨床試驗期間有一個使用 azacitidine 過量的病例。有一位病人在接受單劑約 290 毫克/米² (約為建議起始劑量的 4 倍) 的靜脈注射劑量後出現腹瀉、噁心及嘔吐的反應。如果用藥過量時，應監視病人是否能維持適當的血球計數，並視需要施以支持性治療。目前並無任何已知專門針對 azacitidine 過量的解毒劑。

4. 藥理學特性

4.1 藥效學特性

藥物治療分類：抗腫瘤劑、嘧啶類似物；ATC 代碼：L01BC07

作用機制

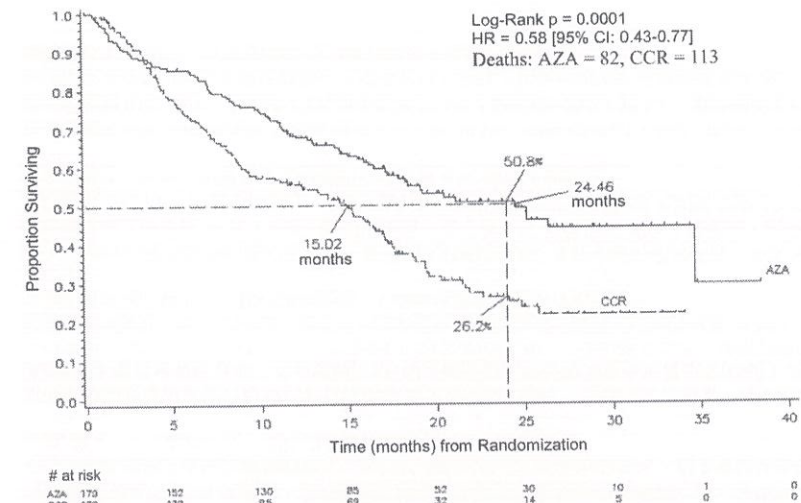
一般認為 azacitidine 乃是透過多重機制來發揮其抗腫瘤作用，包括對骨髓中的異常造血細胞產生細胞毒性作用，以及 DNA 低甲基化作用。Azacitidine 的細胞毒性作用可能是源自多種機制，包括抑制 DNA、RNA 與蛋白質的合成作用、與 RNA 及 DNA 結合、以及活化 DNA 破壞途徑。非增生性細胞對 azacitidine 相對較不敏感。Azacitidine 與 DNA 結合會導致 DNA 甲基轉移酶去活化，從而導致 DNA 低甲基化。對涉及正常細胞週期之調節、分化及死亡途徑的異常甲基化基因，DNA 低甲基化作用可能促使基因再現，以及對癌細胞的抑癌功能恢復。Azacitidine 的 DNA 低甲基化作用與細胞毒性作用或其他作用對臨床結果的相對重要性目前尚未確立。

臨床療效與安全性

成人族群(MDS、CMML 與 AML [骨髓芽細胞比例為 20-30%])

一項跨國、多中心、對照性、開放性、隨機、平行分組第3期比較研究 (AZA PH GL 2003 CL 001) 曾針對下列成人病人探討 Vidaza 的療效與安全性：中度危險-2 及高危險的 MDS (依據國際預後評分系統 (IPSS) 的分類)、頑固性貧血合併芽細胞過多 (RAEB)、頑固型貧血合併轉化中芽細胞過多 (RAEB-T)、以及緩和慢性骨髓單核性白血病 (mCMML) (依據法國-美國-英國 (FAB) 分類系統)。在現行的 WHO 分類系統之下，RAEB-T 病人 (芽細胞比例為 21-30%) 目前被歸類為 AML 病人。這項研究係針對 azacitidine 加最佳支持性治療 (BSC, best supportive care) (n=179) 和傳統照護治療方案 (CCR, conventional care regimen) 進行比較。CCR 包括僅施行 BSC (n=105)、低劑量 cytarabine 加 BSC (n=49)、或標準誘導化學療法加 BSC (n=25)。在隨機分組之前，病人皆由醫師預先為他們在 3 種 CCR 中選定 1 種療法。病人如未被隨機分配至 Vidaza 組，即接受此預先選定之療法的治療。做為納入條件的一部份，病人的美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 活動能力狀態評分必須為 0-2。患有續發性 MDS 的病人都被排除於這項研究之外。這項研究的主要終點指標為整體存活期。Vidaza 的授予方式為連續 7 天每天皮下注射一劑 75 毫克/米² 的劑量，然後休息 21 天 (28 天治療週期)；治療週期的中位數為 9 個週期 (範圍=1-39)，治療週期的平均數為 10.2 個週期。在意圖治療族群 (ITT, intent to treat population) 中，中位年齡為 69 歲 (範圍：38 至 88 歲)。

在針對 358 位病人 (179 位 azacitidine 組病人與 179 位 CCR 組病人) 所進行的 ITT 分析中，接受 Vidaza 治療者的中位存活期為 24.46 個月，接受 CCR 治療的病人則為 15.02 個月，差異為 9.4 個月，分層對數等級檢定的 p 值為 0.0001。此治療效果的風險比率 (HR) 為 0.58 (95% CI: 0.43, 0.77)。接受 azacitidine 治療之病人的 2 年存活率為 50.8%，接受 CCR 治療的病人則為 26.2% (p<0.0001)。



關鍵詞：AZA=azacitidine；CCR=傳統照護治療方案；CI=信賴區間；HR=風險比率

不論對照組中所採用的 CCR 治療選擇為何 (僅施行 BSC、低劑量 cytarabine 加 BSC 或標準誘導化學療法加 BSC)，Vidaza 的存活效益都具有一致性。

針對 IPSS 細胞遺傳學子研究群進行分析的結果發現，所有子群 (細胞遺傳學表現良好、中等、不良，包括單染色體 7) 的中位整體存活期都大致相當。

在年齡子研究群的分析中，所有子群 (<65 歲、≥65 歲及 ≥75 歲) 的中位整體存活期都有增加的現象。

在接受 Vidaza 治療的病人中，死亡或轉化成 AML 的中位時間為 13.0 個月，接受 CCR 治療的病人則為 7.6 個月，改善的幅度為 5.4 個月，分層對數等級檢定的 p 值為 0.0025。

使用 Vidaza 治療亦可降低血球減少症及其相關症狀的發生率。使用 Vidaza 治療可使病人對輸注紅血球 (RBC) 及血小板的需求降低。在治療前須依賴 RBC 輸注的 azacitidine 組病人中，有 45.0% 的病人在治療期間不須依賴 RBC 輸注，在綜合 CCR 組中則有 11.4% (差異為 33.6% (95% CI: 22.4, 44.6))，且具有統計意義 (p<0.0001)。就治療前須依賴 RBC 輸注但在治療期間變成不須依賴的病人而言，azacitidine 組中的不須依賴 RBC 輸注的中位持續時間為 13 個月。

由研究人員或獨立審查委員會 (IRC, independent review committee) 進行療效反應的評估。在 azacitidine 組中，由研究人員判定的整體療效反應率 (完全緩解 [CR] + 部份緩解 [PR]) 為 29%，綜合 CCR 組則為 12% (p=0.0001)。在 AZA PH GL 2003 CL 001 研究的 azacitidine 組中，由 IRC 判定的整體療效反應率 (CR+PR) 為 7% (12/179)，綜合 CCR 組則為 1% (2/179) (p=0.0113)。IRC 與研究人員之療效反應評估結果間的差異乃是國際工作小組 (IWG) 標準要求周邊血球計數必須有所改善，且這些改善效果必須維持至少 56 天的結果。在使用 azacitidine 治療後未達到完全 (部份療效反應) 的病人中也證實可提供存活效益。在接受 azacitidine 治療的病人中，有 49% 達到血液學改善效果 (主要或次要改善效果) (由 IRC 判定)，在使用各種 CCR 治療的病人中則有 29% (p<0.0001)。

在治療前即帶有一種(含)以上之細胞遺傳學變異的病人中，azacitidine 組與綜合 CCR 組達到主要細胞遺傳學療效反應的病人比例大致相當。Azacitidine 組中的次要細胞遺傳學療效反應率(34%)在統計學上明顯高於綜合 CCR 組(10%) ($p=0.0015$)。

65 歲(含)以上且骨髓芽細胞比例>30%的 AML 成人病人

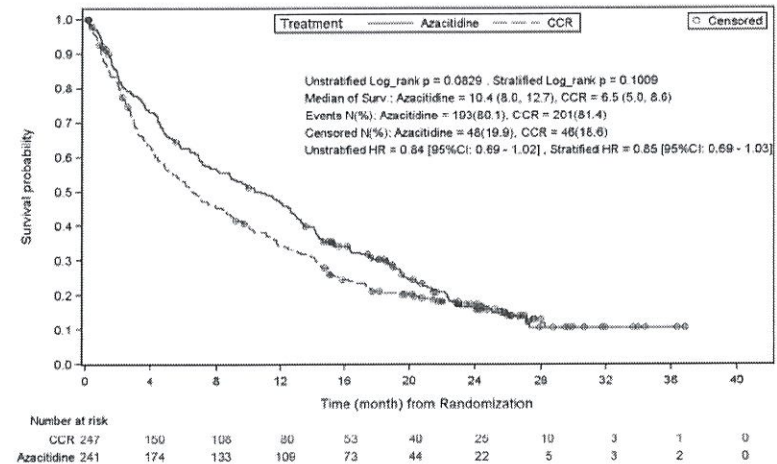
以下乃是針對 AZA-AML-001 研究中之意圖治療族群進行評估的結果【核准適應症請參見第 3.1 節】。

一項跨國、多中心、對照性、開放性、平行分組第 3 期研究曾針對 65 歲(含)以上、新診斷出患有原發性或續發性 AML、骨髓芽細胞比例>30% (依據 WHO 分類)、且不適合接受 HSCT 的病人探討 Vidaza 的療效與安全性。這項研究係針對 Vidaza 加 BSC ($n=241$) 和 CCR 進行比較。CCR 包括僅施行 BSC ($n=45$)、低劑量 cytarabine 加 BSC ($n=158$)、或標準密集化學療法合併 cytarabine 與 anthracycline 加 BSC ($n=44$)。在隨機分組之前，病人皆由醫師預先為他們在 3 種 CCR 中選定 1 種療法。病人如未被隨機分配至 Vidaza 組，即接受此預先選定之療法的治療。做為納入條件的一部份，病人的 ECOG 活動能力狀態評分必須為 0-2，並且帶有中度至高度危險的細胞遺傳學變異。這項研究的主要終點指標為整體存活期。

Vidaza 的授予方式為連續 7 天每天皮下注射一劑 75 毫克/米²的劑量，然後休息 21 天(28 天治療週期)，治療週期的中位數為 6 個週期(範圍：1 至 28 個週期)，僅施行 BSC 之病人的治療週期中位數為 3 個週期(範圍：1 至 20 個週期)，低劑量 cytarabine 組之病人的治療週期中位數為 4 個週期(範圍：1 至 25 個週期)，標準密集化學療法組之病人的治療週期中位數則為 2 個週期(範圍：1 至 3 個週期，誘導治療週期加 1 或 2 個強化治療週期)。

Vidaza 組與 CCR 組的個別基礎期參數相當。受試者的中位年齡為 75.0 歲(範圍：64 至 91 歲)，有 75.2% 為高加索人，59.0% 為男性。在基礎期時，依據 WHO 分類，有 60.7% 被歸類為未特別分類的 AML，32.4% 為伴有骨髓增生不良相關變化的 AML，4.1% 為治療相關骨髓性腫瘤，2.9% 為伴有復發性基因變異的 AML。

在針對 488 位病人(241 位 Vidaza 組病人與 247 位 CCR 組病人)所進行的 ITT 分析中，接受 Vidaza 治療者的中位存活期為 10.4 個月，接受 CCR 治療的病人則為 6.5 個月，差異為 3.8 個月，分層對數等級檢定的 p 值為 0.1009 (雙邊檢定)。此治療效果的風險比率為 0.85 (95% CI= 0.69, 1.03)。接受 Vidaza 治療之病人的 1 年存活率為 46.5%，接受 CCR 治療的病人則為 34.3%。



依預設基礎點預後因子調整 Cox 比例風險模式，Vidaza 治療組相對於 CCR 之風險比為 0.80 (95% CI=0.66, 0.99; $p=0.0355$)。

此外，雖然這項研究的效能尚不足以證實 azacitidine 治療組與預選 CCR 治療組之間有具統計意義的差異，但使用 Vidaza 治療之病人的存活期要比僅施行 BSC 及低劑量 cytarabine 加 BSC 等 CCR 治療選擇長，和標準密集化學療法加 BSC 相比較時則大致相當。

在所有的預設子研究群中〔年齡(<75 歲與≥75 歲)、性別、種族、ECOG 活動能力狀態(0 或 1 與 2)、基礎細胞遺傳學風險(中度危險與高度危險)、地理區域、AML 的 WHO 分類(包括伴有骨髓增生相關變化的 AML)、基礎 WBC 計數($\leq 5 \times 10^9$ /升與 $> 5 \times 10^9$ /升)、基礎骨髓芽細胞比例($\leq 50\%$ 與 $> 50\%$)及先前的 MDS 病史〕，在 OS 效益方面都有較有利於 Vidaza 的趨勢。在一些預設子研究群中，OS HR 達到了具統計意義的程度，包括具高度細胞遺傳學風險的病人、伴有骨髓增生相關變化的 AML 病人、<75 歲的病人、女性病人及白人病人。

血液學與細胞遺傳學療效反應的評估係由研究人員與 IRC 進行，且結果大致相當。在 Vidaza 組中，由 IRC 判定的整體療效反應率(完全緩解[CR]+完全緩解但血球計數未完全恢復正常[CRi])為 27.8%，綜合 CCR 組則為 25.1% ($p=0.5384$)。在達到 CR 或 CRi 的病人中，Vidaza 組受試者之緩解效果的中位持續時間為 10.4 個月 (95% CI=7.2, 15.2)，CCR 組受試者則為 12.3 個月 (95% CI=9.0, 17.0)。在未達到完全療效反應的病人中，和 CCR 相比較，Vidaza 也證實可提供存活效益。

使用 Vidaza 治療可改善周邊血球計數，並使病人對輸注 RBC 及血小板的需求降低。如果受試者在隨機分組時或之前曾在 56 天(8 週)期間接受過一次(含)以上的 RBC 或血小板輸注，該病人即視為治療前須依賴 RBC 或血小板輸注。如果受試者在通報期間的任何連續 56 天期間未接受任何 RBC 或血小板輸注，該病人即視為在治療期間不須依賴 RBC 或血小板輸注。

在治療前須依賴 RBC 輸注的 Vidaza 組病人中，有 38.5% (95% CI=31.1, 46.2) 的病人在治療期間變成不須依賴 RBC 輸注，在綜合 CCR 組中則有 27.6% (95% CI=20.9, 35.1)。就治療前須依賴 RBC 輸注但在治療期間達到不須依賴輸注之標準的病人而言，Vidaza 組中的不須依賴 RBC 輸注的中位持續時間為 13.9 個月，CCR 組則中位持續時間尚未達到此標準。

在治療前須依賴血小板輸注的 Vidaza 組病人中，有 40.6% (95% CI=30.9, 50.8) 的病人在治療期間變成不須依賴血小板輸注，在綜合 CCR 組中則有 29.3% (95% CI=19.7, 40.4)。就治療前須依賴血小板輸注但在治療期間達到不須依賴輸注之標準的病人而言，Vidaza 組中的不須依賴血小板輸注的中位持續時間為 10.8 個月，CCR 組則為 19.2 個月。

利用歐洲癌症研究與治療組織生活品質核心問卷 (EORTC QLQ-C30) 評估健康相關生活品質 (HRQoL)，可針對整個試驗族群的子群進行 HRQoL 資料分析。雖然此項分析有一些限制，但現有的資料顯示，病人的生活品質在使用 Vidaza 治療期間並未出現有意義的惡化現象。

小兒族群

AZA-JMML-001 試驗為一項第 2 期、國際、多中心、開放性的研究，評估新診斷為晚期 MDS 或 JMML 的兒科病人中，在進行 HSCT 之前，使用 Vidaza 的藥物動力學、藥效學、安全性和活性。臨床試驗的主要目的是評估 Vidaza 在第 3 週期的第 28 天對緩解率的影響。

病人(MDS, n=10; JMML, n=18, 3 個月至 15 歲; 71%男性)在 28 天治療週期的第 1 至 7 天每天接受 75 mg/m²靜脈注射 Vidaza 治療，持續最少 3 個週期，最多到 6 個週期。

MDS 治療組在收案 10 位 MDS 病人後因為缺乏療效而停止了：這 10 位病人之中沒有記錄到確定的反應。

在 JMML 治療組中，招募了 18 位病人(13 位 PTPN11、3 位 NRAS、1 位 KRAS 體細胞突變和 1 位臨床診斷為神經纖維瘤第 1 型[NF 1])。16 位病人完成了 3 個治療週期，其中 5 位完成了 6 個週期。共有 11 位 JMML 病人在第 3 週期的第 28 天有臨床反應，其中 9 位(50%)受試者有確定的臨床反應(其中 3 位有 eCR, 6 位有 cPR)。在接受 Vidaza 治療的 JMML 病人的世代中，有 7 位(43.8%)病人有持續的血小板反應(計數 $\geq 100 \times 10^9/L$)，而有 7 位(43.8%)病人在 HSCT 時需要輸血。18 位病人中有 17 位接續進行了 HSCT。

由於研究設計(病人數少和各種干擾因素)，有關 Vidaza 使用於 HSCT 之前是否能改善 JMML 病人的存活結果，從這項臨床試驗無法得出結論。

安全資訊請參見第 3.8 節。

4.2 藥物動力學特性

吸收

皮下注射單劑 75 毫克/米²的劑量之後，azacitidine 會快速被吸收進入體內，並於投藥後 0.5 小時（第一個採樣點）達到尖峰血中濃度 750±403 ng/mL。以曲線下面積 (AUC) 為比較基礎，皮下注射投予 azacitidine 後相對於靜脈注射（單劑 75 毫克/米²）的絕對生體可用率約為 89%。

在 25 至 100 毫克/米²的劑量範圍內，皮下注射投予 azacitidine 後的曲線下面積與最高血中濃度 (C_{max}) 大約成正比。

分佈

靜脈注射給藥之後，平均分佈體積為 76±26 升，全身廓清率為 147±47 升/小時。

生物轉化

根據體外試驗的資料，azacitidine 的代謝似乎並非由細胞色素 P450 同功酵素 (CYPs)、UDP-葡萄糖醛酸轉移酶 (UGTs)、磺基轉移酶 (SULTs) 及麩胺基硫轉移酶 (GSTs) 所媒介。

Azacitidine 會進行自發性水解，並會透過胞苷脫胺酶的作用脫去胺基。在人類肝臟 S9 分層分析中，其

代謝物的形成與 NADPH 並無關聯，這表示 azacitidine 的代謝並非由細胞色素 P450 同功酵素所媒介。一項以培養之人類肝細胞所進行的 azacitidine 體外研究顯示，在 1.0 μM 至 100 μM（亦即較臨床可達到之濃度高出約 30 倍）的濃度下，azacitidine 並不會誘導 CYP 1A2、2C19 或 3A4 或 3A5 的作用。在評估對一系列 P450 同功酵素 (CYP 1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 與 3A4) 之抑制作用的研究中，濃度高達 100 μM 的 azacitidine 並不會產生抑制作用。因此，在臨床可達到的血中濃度下，azacitidine 不太可能會對 CYP 酵素產生誘導作用或抑制作用。

排除

Azacitidine 會快速自血漿中廓清，皮下注射後的平均排除半衰期 (t_{1/2}) 為 41±8 分鐘。在連續 7 天每天皮下注射一次 75 毫克/米²的 azacitidine 之後，並未發現任何蓄積現象。經由尿液排出體外是 azacitidine 及/或其代謝物的主要排除途徑。靜脈注射及皮下注射 ¹⁴C-azacitidine 之後，分別有 85%及 50%所投予的放射活性自尿液中檢出，只有<1%自糞便中檢出。

特殊族群

目前尚未正式研究過肝臟受損【參見第 3.2 節】、性別、年齡或種族對 azacitidine 之藥物動力學的影響。

小兒族群

在 AZA-JMML-001 試驗中，在第 1 個治療週期的第 7 天對 10 位 MDS 和 18 位 JMML 小兒病人進行了藥物動力學分析【參見第 4.1 節】。MDS 病人的年齡中位數(範圍)為 13.3 (1.9 至 15)歲，而 JMML 病人則為 2.1 (0.2 至 6.9)歲。

在靜脈注射 75 mg/m²的劑量後，Vidaza 在 MDS 和 JMML 群體中均在 0.083 小時內迅速達到 C_{max}。MDS 和 JMML 病人的幾何平均 C_{max} 分別為 1797.5 和 1066.3 ng/mL，幾何平均 AUC_{0-∞}則分別為 606.9 和 240.2 ng·h/mL。MDS 和 JMML 受試者的幾何平均分佈體積分別為 103.9 和 61.1 L。顯示 Vidaza 的總血漿暴露量在 MDS 受試者中較高；然而，AUC 和 C_{max} 均出現中至高等的病人間差異。

MDS 和 JMML 病人的幾何平均 t_{1/2}分別為 0.4 和 0.3 小時，幾何平均清除率則分別為 166.4 和 148.3 L/h。

將 AZA-JMML-001 試驗的藥物動力學資料合併在一起，並與 AZA 2002-BA-002 試驗中靜脈注射 75 mg/m² Vidaza 的 6 位 MDS 成人受試者的藥物動力學資料進行比較。靜脈注射給藥後，成年病人和小兒病人的 Vidaza 平均 C_{max} 和 AUC_{0-∞}相似(分別為 2750 ng/mL 比 2841 ng/mL 和 1025 ng·h/mL 比 882.1 ng·h/mL)。

腎功能不全

腎功能不全對單次及多次皮下注射後的 azacitidine 藥物動力學曝藥量並不會造成任何重大影響。皮下注射單劑 75 毫克/米²的劑量之後，和腎功能正常的受試者相比較，輕度、中度及重度腎功能不全之受試者的平均曝藥量數值 (AUC 與 C_{max}) 分別會升高 11-21%、15-27%及 41-66%。不過，其曝藥量仍在於腎功能正常之受試者中所觀察到的相同一般曝藥量範圍之內。對腎功能不全的病人投予 azacitidine 時，並不須調整起始劑量，只須監視這些病人是否出現毒性反應，因為 azacitidine 及/或其代謝物主要是透過腎臟排出體外。

藥物基因體學

目前尚未正式研究過胞苷脫胺酶多形性對 azacitidine 之代謝作用的影響。

4.3 臨床前的安全性資料

體外試驗顯示，在細菌及哺乳類動物細胞系統中，azacitidine 會誘發基因突變及染色體變異。曾針對小鼠及大鼠評估 azacitidine 的潛在致癌性。在連續 52 週每週以腹腔內注射之方式投藥 3 次的情況下，azacitidine 會誘使母大鼠的造血系統發生腫瘤。在連續 50 週以腹腔內注射之方式投予 azacitidine 的小鼠中發現，淋巴網狀系統、肺臟、乳腺及皮膚出現腫瘤的發生率有升高的現象。一項以大鼠進行的致腫瘤性研究發現，睪丸腫瘤的發生率有升高的現象。

以小鼠進行的早期胚胎毒性研究發現，於器官發生期間腹膜內注射單劑 azacitidine 之後，出生前胚胎死亡的發生率為 44%（胚胎吸收率升高）。在硬顎閉合時或之前授予 azacitidine 的小鼠中曾發現大腦發育異常的現象。在大鼠的試驗中，於著床前投藥時，azacitidine 並不會引發任何不良反應，但於器官發生期間投藥時則明顯具有胚胎毒性。在大鼠的試驗中，於器官發生期間所發生的胎兒異常包括：CNS 異常（露腦畸形/腦膨出）、四肢異常（小肢畸形、杵狀足、併趾畸形、少趾症）及其他（小眼畸形、小頰畸形、腹裂畸形、水腫及肋骨畸形）。

對公小鼠在與未投藥之母小鼠交配前授予 azacitidine 會導致生育力降低，以及仔鼠在後續的胚胎與出生後發育期間死亡。對公大鼠投藥會導致睪丸與附睪重量減輕、精蟲數減少、以及與其交配之母鼠的懷孕率降低、異常胚胎增加及胚胎流失增加【參見第 3.4 節】。

5. 藥劑學特性

5.1 賦形劑

甘露醇(E421)

5.2 不相容性

除了在第 5.6 節中所提及的藥物之外，本藥不可與其他藥物混合使用。

5.3 貯架期

未開封的粉劑小瓶：
請見外盒有效期間(EXP)。

製備之後：

供皮下授予使用

使用未冷藏的注射用水泡製供皮下授予的 Vidaza 時，泡製後之藥物的使用中化學物理穩定性已證實於 25°C 的溫度下可維持 45 分鐘，在 2°C 至 8°C 的溫度下可維持 8 小時。

使用冷藏（2°C 至 8°C）的注射用水泡製可延長製備後之藥物的貯架期。使用冷藏（2°C 至 8°C）的注射用水泡製 Vidaza 時，製備後之藥物的使用中化學物理穩定性已證實於 2°C 至 8°C 的溫度下可維持 22 小時。

從微生物學的觀點來看，製備後的藥物應立即使用。如未立即使用，使用者在使用前應負責控制使用中的存放時間與條件；使用未冷藏的注射用水泡製時，在 2°C 至 8°C 的溫度下不可超過 8 小時，使用冷藏（2°C 至 8°C）的注射用水泡製時，不可超過 22 小時。

供靜脈授予使用

Vidaza 調配後用於靜脈授予的溶液，可保存於 25°C，但必須在 Vidaza 調配後 45 分鐘內完成授予。

5.4 特殊貯存注意事項

未開封的小瓶

本品不需任何特殊貯存條件。

製備後的懸浮液

關於本品的泡製後存放條件，請參見第 5.3 節。

5.5 容器的材質與內容物

無色第 1 型玻璃製藥瓶，以丁基橡膠製瓶塞及鋁封密封，並附有聚丙烯塑膠頂蓋，瓶內裝有 100 毫克 azacitidine。

包裝規格：1 小瓶

5.6 處置及其他操作的特殊注意事項

安全操作建議

Vidaza 是一種細胞毒性藥物，因此，和其他可能具毒性的藥物一樣，操作及製備 azacitidine 懸浮液時應謹慎從事。應遵循正確的抗癌藥物操作處置步驟。

如果泡製後的 azacitidine 接觸到皮膚，應立即以肥皂和清水徹底清洗。如果接觸到黏膜，應以清水徹底沖洗。

製備皮下授予注射劑之步驟

Vidaza 應使用注射用水泡製。使用冷藏（2°C 至 8°C）的注射用水泡製可延長製備後之藥物的貯架期。關於製備後之藥物的存放，詳見下文說明。

- 應準備好下列物品：
Azacitidine 小瓶；注射用水小瓶；非滅菌手術用手套；酒精棉片；5 毫升注射針筒與針頭。
- 將 4 毫升注射用水吸入針筒，請務必清除任何被吸入針筒的空氣。
- 將裝有 4 毫升注射用水之針筒上的針頭插入 azacitidine 小瓶的橡膠瓶塞，然後將注射用水注入小瓶。
- 移除針筒與針頭之後，應用力振搖小瓶，直到形成均勻的混濁懸浮液。泡製完成之後，每毫升懸浮液會含有 25 毫克 azacitidine（100 毫克/4 毫升）。泡製後的藥品為均勻的混濁懸浮液，且不含任何凝塊。如果含有大型顆粒或凝塊，則應予以丟棄。泡製後的懸浮液不可加以過濾，因為這樣會移除活性成分。應考慮到有些連接裝置、針頭及封閉式給藥系統裝有過濾器；因此，這類給藥系統不可用來授予泡製後的藥物。
- 清潔橡膠瓶塞，並用一組新的針筒與針頭插入小瓶。然後將小瓶倒轉，並確保針頭尖端低於液面。將推桿向後拉，抽取正確劑量所需要的藥量，請務必清除任何被吸入針筒的空氣。然後將針筒與針頭自小瓶上移開，並將針頭丟棄。
- 將一支全新的皮下注射用針頭（建議使用 25 號針頭）牢固安裝到針筒上。注射前不可清洗針頭，以降低局部注射部位反應的發生率。
- 如果需要（劑量超過 100 毫克），應重複所有的懸浮液製備步驟。當劑量超過 100 毫克（4 毫升）時，應將劑量等分至 2 支針筒（例如，150 毫克的劑量=6 毫升，2 支針筒各 3 毫升）。
- 在即將注射之前，必須使給藥針筒的內容物重新懸浮。注射前應將裝有泡製後懸浮液的針筒放置不超過 30 分鐘，使達到約 20°C-25°C 的溫度。如果經過的時間超過 30 分鐘，則應以適當的方式將此懸浮液丟棄，並重新準備一劑藥物。進行重新懸浮的步驟時，應將針筒置於兩掌之間用力轉動，直到形成均勻的混濁懸浮液。如果含有大型顆粒或凝塊，則應予以丟棄。

製備靜脈授予注射劑之步驟

取適當數量的 Vidaza 注射劑調配成所需劑量，以每瓶加上 10 毫升無菌注射用水調配。用力搖動或滾動玻璃瓶，直到固體溶解。最終配製的溶液每毫升將含 azacitidine 10 毫克，其應為透明溶液。非腸胃道授予之藥品，應在授予前用視眼檢查有無微粒物質或變色情形。

抽出要求劑量的 Vidaza 溶液，注入 50-100 毫升的 0.9% 生理食鹽水或 Lactated Ringer's 之輸注袋中。

靜脈注射溶液配伍禁忌

Vidaza 與 5% Dextrose solutions、Hespan 或是含有 bicarbonate 之溶液不相容，這些溶液具有增加 Vidaza 降解速度的可能性，故應避免使用。

製備後之藥物的存放

關於本品的泡製後存放條件，請參見第5.3節。

個別劑量的計算

總劑量可依體表面積（BSA）計算如下：

$$\text{總劑量 (毫克)} = \text{劑量 (毫克/米}^2\text{)} \times \text{BSA (米}^2\text{)}$$

下表僅為依據1.8米²之平均BSA值計算個別azacitidine劑量的範例。

劑量 毫克/米 ² (相對於建議起始劑量 的比例%)	以 1.8 米 ² 之 BSA 值 為基礎的總劑量	所需要的小瓶數	所需要之製備後懸浮 液的總體積
75 毫克/米 ² (100%)	135 毫克	2 小瓶	5.4 毫升
37.5 毫克/米 ² (50%)	67.5 毫克	1 小瓶	2.7 毫升
25 毫克/米 ² (33%)	45 毫克	1 小瓶	1.8 毫升

投藥方式**皮下投予**

泡製後的 Vidaza 應使用 25 號針頭以皮下注射的方式（以 45-90 度角插入針頭）注入上臂、大腿或腹部。超過 4 毫升的劑量應分成兩劑注射在不同的部位。應輪換使用不同的注射部位。新的注射位置與先前的注射位置應相距至少 2.5 公分，且切勿注入有觸痛、瘀傷、發紅或變硬現象的區域。

靜脈投予

Vidaza 溶液用於靜脈投予，應在 10-40 分鐘內投予所有劑量，且必須在 Vidaza 調配後 45 分鐘內完成投予。

任何未使用的產品或廢棄材料都應遵照當地的規定處理。

製造廠名稱：BAXTER ONCOLOGY GMBH

製造廠地址：Kantstrasse 2, 33790 Halle/Westfalen, Germany

貼標廠名稱：Bollere Logistics Singapore Pte Ltd

貼標廠地址：101 Alps Avenue #03-01 Singapore 498793

藥商名稱：賽基有限公司

藥商地址：臺北市松山區健康路 156 號 5 樓

