

## ZAVEDOS® CS

### 1. ชื่อยา

Zavedos® CS

### 2. สูตรยา

Idarubicin Hydrochloride ในรูปแบบสารละลายสำหรับฉีด มีขนาดความแรง 5 มก./5 มล. และ 10 มก./10 มล.

#### ชื่อเคมี

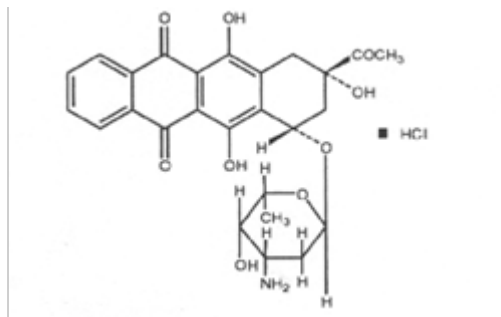
(7S,9S)-9-acetyl-7,8,9,10-tetrahydro-6,7,9,11-tetrahydroxy-7-O-(2,3,6-trideoxy-3-amino- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranosyl)-5,12-naphthacenedione hydrochloride

**CAS No:** 57852-57-0

#### ลักษณะยา

Idarubicin hydrochloride เป็นสารต้านมะเร็งกึ่งสังเคราะห์ในกลุ่ม anthracycline สำหรับใช้โดยการฉีด สารละลาย Zavedos สำหรับฉีดประกอบด้วย idarubicin hydrochloride ที่ปราศจากเชื้อ ไม่มีสารก่อไข่ มีสีส้ม-แดง ใส บรรจุในขวดยานีตสำหรับฉีดเข้าเส้นเลือดดำ

#### สูตรโครงสร้าง



### 3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

## น้ำยาปราศจากเชื้อสำหรับฉีด

### 4. คุณสมบัติทางคลินิก

#### 4.1 ขอบ่งใช้

Zavedos มีข้อบ่งใช้ในการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันแบบ myelogenous (AML) ในผู้ใหญ่ในการทำ remission induction สำหรับผู้ที่ไม่เคยรักษามาก่อน สำหรับผู้ที่เคยรักษามาแล้วและกลับเป็นซ้ำ หรือในผู้ป่วยที่ต่อเนื่องการรักษารักษา (remission induction in relapsed or refractory patients) อาจใช้ Zavedos ร่วมกับยาต้านมะเร็งอื่น ๆ ได้

#### 4.2 ขนาดยาและวิธีการบริหารยา

สำหรับการ induction therapy ในผู้ใหญ่ที่เป็น AML ให้ใช้ขนาดของ Zavedos ดังนี้ 12 มก./ตรม./วัน นาน 3 วันฉีดเข้าเส้นเลือดดำซ้ำ ๆ 10-15 นาทีร่วมกับ Ara-C 100 มก./ตรม./วัน โดยให้ยาซ้ำ ๆ อย่างต่อเนื่องทางเส้นเลือดดำ ในผู้ป่วยที่ยังไม่ได้ผลหลัง induction ครั้งแรก ให้ทำการให้ซ้ำอีกครั้ง การให้ครั้งที่สองควรยับยั้งการให้ครั้งที่ 2 ไว้ก่อนในผู้เกิดเยื่อเมือกอักเสบจนกว่าอาการนี้จะหายไป และควรลดขนาดของยาลง 25% ของขนาดการรักษาปกติ

#### การปรับขนาดยา

##### การใช้ในผู้ที่มีตับและไตบกพร่อง

Zavedos ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีตับและไตบกพร่องรุนแรง (ดูหัวข้อ 4.3 ข้อห้ามใช้) ในผู้ป่วยที่มีตับบกพร่องปานกลางควรพิจารณาปรับขนาดยา ในผู้ป่วยที่มีระดับบิลิรูบิน (bilirubin level) ในเลือด 1.2 ถึง 2.0 มก.% ให้ลดขนาดยา anthracyclines ลง 50%

ในกรณีที่ไตบกพร่องปานกลางให้ระวังขนาดของยา (ดูหัวข้อ 5.2 เกสซ์จลนศาสตร์)

ขนาดของยาควรดูตามความเหมาะสมของความผิดปกติทางเลือดของผู้ป่วย และขนาดของยาต้านมะเร็งตัวอื่นที่ใช้ร่วมด้วย

#### การบริหารยา

การฉีด Zavedos ต้องฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำเท่านั้นโดยผสมกับสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์โดยฉีดอย่างช้า ๆ ใช้เวลานาน 10-15 นาที ควรใช้เข็มรูปผีเสื้อหรือเข็มที่ไม่หลุดง่าย ควรเลือกฉีดยาเข้าเส้นเลือดดำที่ใหญ่เพื่อป้องกันการเกิดอุดตันของเส้นเลือดดำและยาออกนอกเส้นเลือดดำ ซึ่งทำให้เกิดการอักเสบและเนื้อตายตามมา เส้นเลือดดำแข็งตัวอาจเกิดจากการฉีดเข้าในเส้นเลือดขนาดเล็ก หรือการฉีดซ้ำ ๆ ใน

## เส้นเลือดเดิม

การดูแลการฉีดยาที่ถูกต้องสามารถลดการเกิดการออกนอกเส้นเลือดของยา และลดการเกิดปฏิกิริยาเฉพะที่ซึ่งได้แก่ การอักเสบแดง ผื่นลมพิษ

การออกนอกเส้นเลือดระหว่างที่ฉีดยา Zavedos สามารถเกิดได้ทั้งแบบที่มีอาการแสบร้อน และแบบที่ไม่มีอาการ หรือแม้ว่าในขณะที่ฉีดยานั้นเลือดไหลดีและสามารถดูดเลือดกลับได้ ถ้ามีอาการที่สงสัยว่าจะเกิดการออกนอกเส้นเลือดของยา ควรหยุดฉีดทันทีและฉีดต่อที่เส้นเลือดอื่น ใช้ถุงน้ำแข็งประคบทันที 1/2 ชั่วโมง บริเวณที่สงสัยว่ายาก่อการออกนอกเส้นเลือด และประคบต่ออีกวันละ 4 ครั้ง ครั้งละ 1/2 ชั่วโมงเป็นเวลา 3 วัน

เนื่องจากโอกาสการออกนอกเส้นเลือดของยาเกิดได้บ่อยจึงควรตรวจดูบริเวณที่ฉีดยาบ่อย ๆ ถ้ามีอาการแสดงว่ามีการออกนอกเส้นเลือดของยาแล้วได้แก่ ปวด บวม แดง หรือเกิดตุ่มน้ำพองใส ควรรีบปรึกษา ศัลยแพทย์ตกแต่งตั้งแต่เนิ่น ๆ ถ้าพบว่ามีการเกิดเป็นแผลและมีอาการปวดอยู่ตลอดเวลา ควรพิจารณาทำการผ่าตัดออกแบบกว้าง

แนะนำเพื่อลดอันตรายที่เกิดจากเชื้อโรคใด ๆ ควรมีการเจาะจางยาทันทีก่อนใช้และให้ยาทันทีหลังจากผสม การให้ยาทางเส้นเลือดควรให้เสร็จสิ้นภายใน 24 ชั่วโมงของการเตรียม และทิ้งยาส่วนที่เหลือ

### 4.3 ข้อห้ามใช้

- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่องอย่างรุนแรง หรือในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่ยังควบคุมไม่ได้
- ผู้ป่วยที่มีการแพ้ต่อสาร idarubicin หรือส่วนประกอบอื่นใดของผลิตภัณฑ์ สาร anthracyclines อื่น ๆ
- โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดรุนแรง
- โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายที่เพิ่งเกิดอาการ
- โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรง
- ไชกระดูกถูกกดการทำงานชนิดเรื้อรัง
- เคยได้รับการรักษาด้วย idarubicin hydrochloride และ/หรือ anthracyclines และ anthracenediones อื่น ๆ จนถึงขนาดสะสมสูงสุดแล้ว (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา)

### 4.4 คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา

#### ทั่วไป

Zavedos ควรใช้โดยแพทย์ที่มีประสบการณ์ในการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว ควรเฝ้าติดตามพิษที่เกิด

จากยาอย่างใกล้ชิด ไม่ควรใช้ในผู้ที่ไขกระดูกถูกกดจากยาอื่น ๆ หรือจากการฉายรังสี ยกเว้นว่าจะได้ประโยชน์เพิ่มเติมจากการรักษาร่วมนั้นมากกว่าผู้ที่โรคหัวใจอยู่ก่อนหรือเคยได้รับยา anthracycline โดยเฉพาะผู้ที่ได้ขนาดยาสะสมมาในปริมาณสูง หรือได้ยาที่มีพิษต่อหัวใจร่วมด้วย อาจจะทำให้การเกิดพิษของยา idarubicin มีโอกาสเพิ่มมากขึ้น ในกรณีเช่นนี้ผู้ใช้ควรพิจารณาผลดีและผลเสียจากการใช้ยาก่อนเริ่มให้ Zavedos

เช่นเดียวกับยาต้านมะเร็งอื่น ๆ ยานี้สามารถทำให้เกิดการกลายพันธุ์และก่อมะเร็งได้ในหนู

Zavedos เป็นยาที่กดไขกระดูกและเซลล์ตั้งต้นของเม็ดเลือดขาวอย่างมาก โดยเริ่มจากการกดเม็ดเลือดขาว leukocyte ก่อนเป็นอันดับแรก ในขนาดยาที่ใช้รักษาปกติ ผู้ใช้ต้องติดตามดูการเปลี่ยนแปลงของ granulocyte เม็ดเลือดแดง และเกล็ดเลือด

เพื่อความปลอดภัยในการใช้ยา โรงพยาบาลควรมีห้องปฏิบัติการที่สามารถตรวจวัดระดับยา เพื่อการติดตามการเกิดพิษและความทนต่อยาของผู้ป่วย ถ้าผู้ป่วยมีเลือดออกผิดปกติหรือมีการติดเชื้อที่รุนแรง ควรมีการรักษาความผิดปกตินั้นโดยทันทีด้วยวิธีการที่มีประสิทธิภาพ

### การทำงานของหัวใจ

พิษต่อหัวใจคือความเสี่ยงที่เกิดจากการรักษาด้วย anthracycline ซึ่งอาจแสดงอาการตั้งแต่ระยะต้น (ระยะเฉียบพลัน) หรือหลังรักษาไประยะหนึ่ง (ระยะหลัง)

อาการในระยะต้นของการรักษา (ระยะเฉียบพลัน) ส่วนใหญ่แล้ว อาการพิษต่อหัวใจในช่วงต้นของการรักษาด้วย idarubicin คือภาวะ sinus tachycardia และ/หรือ คลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG, electrocardiogram) ผิดปกติ เช่น คลื่น ST-T เปลี่ยนแปลงแบบไม่จำเพาะเจาะจง อีกทั้งมีรายงานถึงภาวะหัวใจเต้นเร็วผิดปกติ ซึ่งรวมถึง หัวใจห้องล่างบีบตัวเร็วเกินไป และ หัวใจห้องล่างเต้นเร็วกว่าปกติ, ภาวะหัวใจเต้นช้า ภาวะ atrioventricular block และ ภาวะ bundle-branch block โดยปกติแล้วอาการเหล่านี้ไม่ใช่ข้อบ่งชี้ว่าจะเกิดอาการพิษต่อหัวใจระยะหลัง มักไม่มีความสำคัญทางคลินิกและมักไม่ใช่สาเหตุที่ทำให้ต้องหยุดการรักษาด้วย idarubicin

อาการหลังรักษาไประยะหนึ่ง (ระยะหลัง) อาการพิษต่อหัวใจในระยะหลังมักเกิดขึ้นหลังรักษาไประยะหนึ่งหรือภายใน 2 ถึง 3 เดือนหลังจากสิ้นสุดการรักษา แต่ก็มีรายงานอาการพิษซึ่งเกิดหลังสิ้นสุดการรักษาไปแล้วหลายเดือนหรือหลายปีเช่นกัน อาการแสดงของโรคกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติที่เกิดขึ้นในระยะหลังคือการลดลงของค่าการบีบเลือดออกจากหัวใจห้องล่างซ้าย (LVEF) และ/หรืออาการและอาการแสดงของโรคหัวใจ

ลัมเหลว เช่น หายใจลำบาก น้ำท่วมปอด อาการบวมที่แขนขา หัวใจโต ตับโต ปัสสาวะน้อย ท้องมาน มีน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด และ เสียงเต้นของหัวใจเหมือนม้าควบ มีรายงานเรื่องอาการกึ่งเฉียบพลัน เช่น ภาวะหุ้มหัวใจอักเสบ/กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบเช่นกัน โรคหัวใจลัมเหลวที่เป็นอันตรายถึงชีวิตเป็นภาวะกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติที่เกิดจาก anthracycline รูปแบบที่รุนแรงที่สุด และถือเป็นภาวะพิษสะสมที่ทำให้ต้องจำกัดขนาดยา (cumulative dose-limiting toxicity)

ยังไม่มีข้อกำหนดขนาดยาสะสมสูงสุดของ idarubicin hydrochloride ชนิดรับประทานและชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำไว้ อย่างไรก็ตาม มีรายงานว่าพบภาวะกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติเนื่องจาก idarubicin ในร้อยละ 5 ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีดทางหลอดเลือดดำจนมีขนาดยาสะสม 150 ถึง 290 มก./ตร.ม. ข้อมูลเท่าที่มีอยู่จากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย idarubicin hydrochloride ชนิดรับประทานซึ่งมีขนาดยาสะสมมากถึง 400 มก./ตร.ม. บ่งชี้ว่าโอกาสที่จะเกิดพิษต่อหัวใจต่ำ

ควรตรวจการทำงานของหัวใจก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วย idarubicin และ ต้องติดตามไปตลอดการรักษา เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจรุนแรงให้น้อยที่สุด การลดความเสี่ยงอาจทำได้โดยการตรวจ LVEF (left ventricular ejection fraction) เป็นประจำตลอดการรักษาและหยุดการให้ idarubicin ทันทีที่มีสัญญาณบ่งชี้ว่าการทำงานของหัวใจบกพร่อง วิธีเชิงปริมาณที่เหมาะสมสำหรับการตรวจวัดการทำงานของหัวใจซ้ำๆ (การวัด LVEF) นั้นรวมถึงการทำ Multi-Gated radionuclide angiography (MUGA) หรือ การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง (ECHO, echocardiography) ควรตรวจค่าการทำงานของหัวใจตั้งต้นด้วย ECG และ MUGA หรือ ECHO อย่างใดอย่างหนึ่งก่อนเริ่มการรักษา โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดอาการพิษต่อหัวใจ ควรตรวจ LVEF ซ้ำ ด้วย MUGA หรือ ECHO โดยเฉพาะเมื่อขนาดยา anthracycline สะสมสูงขึ้น และควรใช้เทคนิคในการตรวจอย่างต่อเนื่องตลอดการรักษา

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อหัวใจได้แก่โรคหัวใจและหลอดเลือดระยะแสดงผลหรือระยะแฝงการได้รับรังสีบำบัดในบริเวณอวัยวะระหว่างช่องอก (mediastinal)/ เยื่อหุ้มหัวใจก่อนหรือพร้อมกับยานี้เคยได้รับการรักษาด้วย anthracycline หรือ anthracenedione ตัวอื่นๆ มาก่อน และการได้รับยานี้ควบคู่กับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการบีบตัวของหัวใจหรือยาที่เป็นพิษต่อหัวใจ (เช่น trastuzumab) ไม่ควรให้ anthracycline ซึ่งรวมถึง idarubicin ควบคู่กับสารอื่นที่เป็นพิษต่อหัวใจ เว้นแต่จะตรวจติดตามการทำงานของหัวใจผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด (ดูหัวข้อ 4.5 อันตรกิริยากับยาอื่นและอันตรกิริยาในรูปแบบอื่นๆ) ผู้ป่วยที่ได้รับ anthracycline หลังหยุดการรักษาด้วยสารอื่นที่เป็นพิษต่อหัวใจ โดยเฉพาะสารที่มีครึ่งชีวิตยาวนาน เช่น trastuzumab อาจมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อหัวใจสูงขึ้น ค่าครึ่งชีวิตของ trastuzumab ที่รายงานมีความผันแปร trastuzumab อาจคงอยู่ในระบบไหลเวียนโลหิตนานถึง 7 เดือน ดังนั้นหากเป็นไปได้ แพทย์จึงควรหลีกเลี่ยงการรักษาด้วย anthracycline เป็นเวลา 7 เดือนหลังหยุดใช้ trastuzumab หากมีการ

ใช้ anthracycline ก่อนระยะเวลาดังกล่าว ควรตรวจติดตามการทำงานของหัวใจอย่างใกล้ชิด

ต้องตรวจติดตามการทำงานของหัวใจอย่างเคร่งครัดในผู้ป่วยที่มีขนาดยาสะสมสูงและในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง อย่างไรก็ตามอาการพิษต่อหัวใจเนื่องจาก idarubicin อาจเกิดขึ้นที่ขนาดยาสะสมต่ำได้เช่นกัน ไม่ว่าผู้ป่วยจะมีปัจจัยเสี่ยงต่ออาการทางหัวใจหรือไม่

ควรตรวจวัด ECG หรือ echocardiogram และ LVEF ก่อนและระหว่างให้ยา Zavedos การวินิจฉัยความผิดปกติที่เกิดจากยาและอาการเริ่มแรกของความผิดปกติทางหัวใจที่เกิดขึ้น ควรได้รับการรักษาตั้งแต่เนิ่นๆ

ในเด็กทารกและเด็กนั้นพบว่ามีหัวใจล้มเหลวเพิ่มขึ้นต่ออาการพิษต่อหัวใจเนื่องจาก anthracycline และต้องดำเนินการประเมินการทำงานของหัวใจเป็นระยะ ๆ ในระยะยาว

มีความเป็นไปได้ว่าความเป็นพิษของ idarubicin และ anthracyclines หรือ anthracenediones ตัวอื่นๆ นั้นจะเสริมฤทธิ์กัน

### **ความเป็นพิษต่อระบบเลือด**

Idarubicin เป็นยากดไขกระดูกที่มีฤทธิ์แรง ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาในขนาดที่ใช้ในการรักษาจะเกิดอาการไขกระดูกถูกกดอย่างรุนแรง ควรวัดค่าทางโลหิตวิทยาก่อนและระหว่างการรักษาด้วย idarubicin แต่จะรอบโดยรวมถึงการนับแยกชนิดเซลล์เม็ดเลือดขาว (WBC) อาการพิษทางระบบเลือดของ idarubicin ที่พบเป็นส่วนใหญ่คือภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ และ/หรือ แกรนูโลไซต์ต่ำ ที่กลับเป็นปกติได้และขึ้นอยู่กับขนาดยา และถือเป็นอาการพิษเฉียบพลันที่ทำให้ต้องจำกัดขนาดยาซึ่งพบบ่อยที่สุด ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำและนิวโทรฟิลต่ำมักมีอาการรุนแรงและอาจเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำและโลหิตจางด้วย จำนวนนิวโทรฟิลและเกล็ดเลือดมักจะลดลงถึงจุดต่ำสุดที่ 10 และ 14 วันหลังจากให้ยา อย่างไรก็ตามจำนวนเซลล์มักจะกลับมาสู่ระดับปกติในช่วงสัปดาห์ที่ 3 อาการทางคลินิกของภาวะไขกระดูกถูกกดอย่างรุนแรงได้แก่ ไข้ การติดเชื้อ ติดเชื้อในกระแสเลือด ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ตกเลือด เนื้อเยื่อขาดออกซิเจน หรือเสียชีวิต

### **มะเร็งเม็ดเลือดขาวทุติยภูมิ**

มีรายงานเรื่องมะเร็งเม็ดเลือดขาวทุติยภูมิทั้งที่มีหรือไม่มี preleukemic ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย anthracyclines ซึ่งรวมถึง idarubicin มะเร็งเม็ดเลือดขาวทุติยภูมิจะเกิดบ่อยขึ้นเมื่อให้ยาดังกล่าวร่วมกับยาต้านมะเร็งที่ทำลาย DNA เมื่อผู้ป่วยเคยได้รับยาที่เป็นพิษต่อเซลล์ในปริมาณมาก หรือเมื่อเพิ่มขนาดยา anthracyclines มะเร็งเม็ดเลือดขาวเหล่านี้อาจมีระยะแฝงนาน 1 ถึง 3 ปี

## ทางเดินอาหาร

Idarubicin เป็นยาที่มีฤทธิ์ทำให้อาเจียน ภาวะเยื่อเมือกอักเสบ (เยื่อบุช่องปากอักเสบเป็นส่วนใหญ่ หลอดอาหารอักเสบเป็นส่วนน้อย) มักเกิดขึ้นหลังให้ยาไม่นาน และในกรณีรุนแรงอาจลุกลามเป็นแผลเปื่อยที่เยื่อเมือกภายใน 2-3 วัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะหายจากอาการไม่พึงประสงค์นี้ภายในสัปดาห์ที่ 3 ของการรักษา

เคยมีรายงานการทะลุของลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่ แต่พบได้น้อยมาก โอกาสของการทะลุจะเพิ่มขึ้นถ้ามีการส่องกล้องด้วยเครื่องมือ ควรสงสัยว่ามีการทะลุของลำไส้เมื่อผู้ป่วยมีอาการปวดท้อง การสืบค้นตามขั้นตอนควรกระทำตามความเหมาะสม

## การทำงานของตับและ/หรือไต

เนื่องจากการบกพร่องในการทำงานของตับและไตจะมีผลต่อการกำจัดของยา idarubicin ดังนั้นจึงควรประเมินการทำงานของตับและไตโดยใช้ค่าทางห้องปฏิบัติการ (serum bilirubin และ serum creatinine) ก่อนและระหว่างการให้ยา idarubicin ห้ามให้ยาในผู้ที่มีการทำงานของตับและไตเสื่อมอย่างมาก การศึกษาทางคลินิกในระยะที่สามหลายชิ้นกำหนดว่าห้ามให้การรักษาหากระดับ bilirubin และ/หรือ creatinine ในซีรัมสูงกว่า 2.0 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ ในกรณีของ anthracyclines อื่นๆ นั้น มีกลดขนาดยาลง 50% หากระดับ bilirubin อยู่ในช่วง 1.2 ถึง 2.0 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการบริหารยา)

## Tumor Lysis Syndrome

Idarubicin อาจทำให้เกิดภาวะกรดยูริกในเลือดสูงอันเป็นผลมาจากการสลายเพียวรีนจำนวนมาก ซึ่งเกิดขึ้นพร้อมกับการทำลายเซลล์มะเร็งอย่างรวดเร็วเนื่องจากยา (tumor lysis syndrome) ควรวัดระดับกรดยูริก, โพแทสเซียม, แคลเซียม ฟอสเฟต และ creatinine ในเลือดหลังเริ่มต้นการรักษา การให้น้ำเพิ่ม การทำให้ปัสสาวะเป็นด่าง และให้ allopurinol ล่วงหน้าเพื่อป้องกันภาวะกรดยูริกสูงในเลือด อาจช่วยลดภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นเนื่องจาก tumor lysis syndrome

## การฉีดยาออกนอกเส้นเลือด

ถ้าหากยาออกนอกเส้นเลือดอาจก่อให้เกิดเนื้อเยื่อตายเฉพาะที่ ซึ่งการออกนอกเส้นเลือดของยาสามารถเกิดได้โดยมีหรือไม่มีอาการแสบร้อนเฉพาะที่ได้ และสามารถเกิดได้แม้ขณะเลือดเดินดีขณะฉีด ถ้ามีอาการและอาการแสดงของการออกนอกเส้นเลือดของยา ต้องหยุดฉีดยาในทันที เมื่อต้องการฉีดต่อให้ฉีดยาที่เส้นเลือดเส้นอื่น (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการบริหารยา)

## ผลบริเวณที่ฉีดยา

อาจเกิดอาการหลอดเลือดดำแข็งเนื่องจากการฉีดยาเข้าไปในหลอดเลือดขนาดเล็กหรือจากการฉีดเข้าไปในหลอดเลือดดำหลอดเลือดเดียวกันครั้งก่อนหน้า การปฏิบัติตามขั้นตอนการบริหารยาที่แนะนำอาจลดความเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดดำอักเสบ/หลอดเลือดดำอักเสบมีลิมเลือดบริเวณที่ฉีดยาได้ (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการบริหารยา)

## ผลกดภูมิคุ้มกัน/ความไวต่อการติดเชื้อเพิ่มขึ้น

การให้วัคซีนที่เชื่อเป็นหรือวัคซีนเชื่อเป็นที่ทำให้อ่อนฤทธิ์กับผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำเนื่องจากยาเคมีบำบัด ซึ่งรวมถึง idarubicin อาจทำให้เกิดการติดเชื้อที่รุนแรงหรือถึงขั้นเสียชีวิตได้ ควรหลีกเลี่ยงการให้วัคซีนเชื่อเป็นกับผู้ป่วยที่ได้รับ idarubicin อาจให้วัคซีนชนิดเชื้อตายหรือทำให้หมดฤทธิ์แล้วกับผู้ป่วยได้ แต่การตอบสนองต่อวัคซีนดังกล่าวอาจลดลง

## ความเป็นพิษต่อเอมบริโอ-ทารกในครรภ์

Idarubicin สามารถก่อพิษทางพันธุกรรมได้ ผู้ป่วยทั้งชายและหญิงต้องใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพทั้งในระหว่างการรักษาด้วย idarubicin และต่อเนืองไปอีกระยะหนึ่งหลังการรักษาเสร็จสิ้น โปรดแนะนำให้ผู้ป่วยที่ประสงค์จะมีบุตรหลังสิ้นสุดการรักษาแล้วเข้ารับคำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ตามความเหมาะสมและตามบริการที่มีให้ (ดูหัวข้อ 4.6 ผลของยาต่อการเจริญพันธุ์ การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีให้นมบุตร และ 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก)

## อื่น ๆ

เช่นเดียวกับยาอื่น ๆ ที่เป็นพิษต่อเซลล์มีรายงานภาวะหลอดเลือดดำอักเสบมีลิมเลือด และ ลิมเลือดอุดตัน ซึ่งรวมถึงลิมเลือดอุดตันในปอดรวมกับการใช้ idarubicin

## 4.5. อันตรกิริยากับยาอื่นและอันตรกิริยาในรูปแบบอื่น ๆ

Idarubicin เป็นยาที่มีฤทธิ์กดไขกระดูกรุนแรง และเมื่อใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดอื่น ๆ ซึ่งมีฤทธิ์คล้ายคลึงกัน อาจเสริมความเป็นพิษกันได้ โดยเฉพาะพิษต่อไขกระดูก/ระบบเลือดและทางเดินอาหาร (ดูหัวข้อ 4.4. คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา) ในกรณีที่ใช้ idarubicin เป็นยาเคมีบำบัดร่วมกับยาอื่นที่อาจเป็นพิษต่อหัวใจ รวมถึงการใช้ร่วมกับยาอื่นซึ่งออกฤทธิ์ต่อหัวใจ (เช่น calcium channel blockers) ต้องตรวจติดตามการทำงานของหัวใจอย่างเคร่งครัดตลอดการรักษา

การทำงานของตับหรือไตที่เปลี่ยนแปลงไปเนื่องจากการรักษาด้วยยาหลายชนิดพร้อมกันอาจส่งผลการเปลี่ยนแปลงยาคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ประสิทธิผลในการรักษาและ/ หรือความเป็นพิษของ



## idarubicin (ดูหัวข้อ 4.4. คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา)

ฤทธิ์กดไขกระดูกอาจเพิ่มขึ้นเมื่อมีการรักษาด้วยรังสีบำบัดควบคุมไปด้วย หรือในช่วง 2-3 สัปดาห์ก่อนเริ่มการรักษาด้วย idarubicin

### 4.6 ผลของยาต่อการเจริญพันธุ์ การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีให้นมบุตร

#### การเจริญพันธุ์บกพร่อง

Idarubicin สามารถทำให้เกิดความเสียหายทางโครโมโซมในอสุจิของมนุษย์ได้ ดังนั้นผู้ป่วยชายที่ได้รับการรักษาด้วย idarubicin จึงควรใช้วิธีคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพ ทั้งหญิงและชายควรขอรับคำปรึกษาเรื่องวิธีเก็บรักษาภาวะการเจริญพันธุ์ก่อนเริ่มการรักษา

#### สตรีมีครรภ์

ทั้งการศึกษาในหลอดทดลองและในร่างกายนั้น idarubicin ได้แสดงให้เห็นถึงความเป็นไปได้ของการเกิดความเป็นพิษต่อเอ็มบริโอ อย่างไรก็ตาม ไม่มีการศึกษาที่เพียงพอและได้รับการควบคุมเป็นอย่างดีในสตรีที่ตั้งครรภ์

ควรใช้ idarubicin ในระหว่างการตั้งครรภ์ก็ต่อเมื่อพิจารณาแล้วว่าประโยชน์ที่อาจได้รับมีมากกว่าความเสี่ยงที่อาจมีต่อทารกในครรภ์เท่านั้น ผู้ป่วยควรได้รับข้อมูลเกี่ยวกับผลเสียของยาที่อาจเกิดกับทารกในครรภ์

#### สตรีที่มีโอกาสมีบุตร/ การคุมกำเนิดในผู้ป่วยชายและสตรี

ควรแจ้งผู้ป่วยสตรีที่มีโอกาสมีบุตรให้หลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ในระหว่างที่รับการรักษา ควรแจ้งสตรีที่มีโอกาสมีบุตรให้ใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพในระหว่างที่รับการรักษาด้วย idarubicin และคุมกำเนิดต่อเนื่องเป็นเวลาอย่างน้อย 6.5 เดือนหลังจากได้รับยาครั้งสุดท้าย ควรแจ้งผู้ป่วยชายที่มีคู่สมรสเป็นสตรีที่มีโอกาสมีบุตรให้ใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพในระหว่างที่รับการรักษาด้วย idarubicin และคุมกำเนิดต่อเนื่องเป็นเวลาอย่างน้อย 3.5 เดือนหลังจากได้รับยาครั้งสุดท้าย

#### สตรีให้นมบุตร

ยังไม่ทราบว่าย idarubicin หรือเมทาบอลิท์ของยาถูกขับออกมาในน้ำนมมนุษย์หรือไม่ เนื่องจากยาหลายชนิด รวมถึงยากลุ่ม anthracyclines ตัวอื่น ๆ ถูกขับออกมาในน้ำนมมนุษย์และเนื่องจากความเป็นไปได้ที่ idarubicin จะก่อให้เกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ร้ายแรงในทารกที่ดื่มนมแม่ จึงควรแจ้งให้สตรีระหว่างให้นมบุตรงดการให้นมบุตรในระหว่างการรักษาด้วย idarubicin และงดให้นมบุตรต่อเนื่องไป **อีก**อย่างน้อย 14 วัน

หลังจากได้รับยาครั้งสุดท้าย

### **การเกิดมะเร็ง การกลายพันธุ์ การเป็นหมัน**

ยังไม่มีการศึกษาเรื่องการก่อมะเร็งในระยะยาวของยา idarubicin แต่เช่นเดียวกับสารต้านมะเร็งอื่นๆ idarubicin ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ได้ในหนู ในสุนัขเพศผู้ก่อให้เกิดอัมพาต การยับยั้งการสร้างและการเจริญของอสุจิ ในขนาดของยา 1.8 มก/ตรม. โดยการฉีด (3 วัน/สัปดาห์ นาน 13 สัปดาห์) ผลนี้ยังคงเป็นอยู่หลังจากหยุดยาไปแล้ว 8 สัปดาห์

### **4.7 ผลของยาต่อการขับรถและการทำงานกับเครื่องจักร**

ควรระมัดระวังเมื่อใช้ยานี้กับผู้ที่ต้องขับรถหรือทำงานกับเครื่องจักร โดยเฉพาะเมื่อผู้ป่วยยังมีสุขภาพอ่อนแอไม่แข็งแรง ไม่มีการศึกษาอย่างเป็นระบบเรื่องผลของ idarubicin ต่อความสามารถในการขับรถและการทำงานกับเครื่องจักร

### **4.8 ปฏิกริยาที่ไม่พึงประสงค์ของยา**

มีรายงานการเกิดปฏิกริยาที่ไม่พึงประสงค์เหล่านี้ (ไม่ได้เรียงตามลำดับความถี่) ร่วมกับการรักษาด้วย idarubicin (ดูหัวข้อ 4.4. คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา)

**การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิตร:** การติดเชื้อ ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด

**เนื้องอกชนิดไม่รุนแรง รุนแรง และไม่ระบุชนิด:** มะเร็งเม็ดเลือดขาวทุติยภูมิ (acute myeloid leukemia และ myelodysplastic syndrome)

**ระบบโลหิตและน้ำเหลืองผิดปกติ:** โลหิตจาง, เม็ดเลือดขาวต่ำ นิวโทรฟิลต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ

**ระบบภูมิคุ้มกันผิดปกติ:** การแพ้แบบ anaphylaxis

**เมตาบอลิซึมและโภชนาการผิดปกติ:** เบื่ออาหาร สูญเสียน้ำ กรดยูริกในเลือดสูง

**หัวใจผิดปกติ:** atrioventricular block, bundle branch block หัวใจล้มเหลว กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ ภาวะหัวใจล้มเหลว หัวใจอักเสบ sinus tachycardia หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ

**หลอดเลือดผิดปกติ:** ตกเลือด ร้อนวูบวาบ หลอดเลือดดำอักเสบ ช็อค หลอดเลือดดำอักเสบมีลิ่มเลือด ลิ่มเลือดอุดตัน

**ทางเดินอาหารผิดปกติ:** ปวดท้องหรือปวดแสบปวดร้อน ลำไส้อักเสบ (รวมถึงลำไส้อักเสบรุนแรง/ลำไส้อักเสบทะลุพร้อมกับการนิวโทรฟิลต่ำ), ท้องเสีย, แผล/แผลเปื่อย, หลอดอาหารอักเสบ, เลือดออกในทางเดินอาหารเยื่อเมือกอักเสบ/กระเพาะอักเสบ, คลื่นไส้ อาเจียน

**ผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนังผิดปกติ:** ฝ่ามือฝ่าเท้าบวมแดง, ผื่นร่วง, ผิวหนังที่ผ่านรังสีมีความรู้สึกไว ('radiation recall reaction'), อาการพิษเฉพาะที่, ผื่น/คัน, ผิวหนังเปลี่ยนแปลงไป, มีการผลิตเม็ดสีมาก

ผิปกดที่ผิวหนังและเล็บ, ลมพิษ

**ไตและระบบปัสสาวะผิปกด:** ปัสสาวะมีสีแดงเป็นเวลา 1-2 วันหลังจากให้ยา

**ความผิปกดทั่วไปและสภาพบริเวณให้ยา:** มีไข้

**ค่าจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ:** LVEF ลดลงแบบไม่แสดงอาการ, ECG ผิปกด, ค่าเอนไซม์ตับ และบิลิรูบินสูงขึ้น

#### 4.9 การได้รับยาเกินขนาด

ยังไม่มียาแก้พิษ Zavedos การให้ idarubicin ที่มีขนาดสูงมากจะทำให้กล้ามเนื้อหัวใจตายภายใน 24 ชม. และกุดการทำงานของไขกระดูกภายใน 1-2 สัปดาห์ ทั้งยังอาจจะเกิดพิษต่อทางเดินอาหารได้อีกด้วย

การรักษาระหว่างที่เกิดพิษควรทำโดยการประคับประคองเช่นการให้เลือด การป้องกันการติดเชื้อ การให้ยาปฏิชีวนะ และรักษาเยื่อเมือกอักเสบ ฟังตระหนักว่าการให้ยานี้มากเกินไปจะเกิดผลเสียต่อหัวใจ ซึ่งอาจปรากฏอย่างเฉียบพลันหรือในภายหลังการใช้ยาไปแล้วหลายเดือนก็ได้

ผู้ป่วยควรอยู่ในความดูแลของแพทย์ถ้ามีอาการที่สงสัยว่ามีการทำงานของหัวใจล้มเหลวเกิดขึ้น และควรได้รับการรักษาที่เหมาะสมต่อไป

ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีไตเสื่อมหรือขณะได้รับการฟอกเลือด เนื่องจากยามีการกระจายตัวในหลายส่วนของร่างกาย มีการกระจายไปนอกเส้นเลือด มีการจับกับเนื้อเยื่อได้ดี และมีปริมาณยาที่เป็นอิสระในเลือดต่ำ ดังนั้นจึงเชื่อว่าฤทธิ์ของการรักษาหรือการเกิดพิษจึงไม่น่าจะมีการเปลี่ยนแปลงโดยการฟอกเลือด

### 5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

#### 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

Idarubicin เป็นยาฆ่าเซลล์ที่ออกฤทธิ์ด้วยการคีเลตกับ DNA ยานี้ทำปฏิกิริยากับ topoisomerase II ทำให้เกิดการขัดขวางการสร้างกรดนิวคลีอิก ตัวยานี้จับกับสารไขมันได้ดีทำให้การนำยาเข้าสู่เซลล์ได้ดีกว่า doxorubicin และ daunorubicin

Idarubicin มีฤทธิ์แรงกว่า daunorubicin ในการทดลองรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาว และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในหนู ไม่ว่าจะใช้โดยการฉีดเข้าเส้นหรือโดยการรับประทาน การศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) ในเซลล์ anthracycline-resistant ของคนและหนู พบว่ามีการดื้อยาข้ามชั้นกับ doxorubicin และ daunorubicin ในระดับที่ต่ำ การศึกษาในสัตว์เรื่องพิษต่อหัวใจพบว่า idarubicin มี therapeutic index ที่

ดีกว่ายาทั้งสองตัวที่กล่าวมา สารหลักที่เกิดจากการเมตาโบไลต์ยาคือ idarubicinol ซึ่งจากการทดลองทั้ง *in vitro* และ *in vivo* พบว่ามีฤทธิ์ในการต้านเซลล์มะเร็ง และเมื่อให้ idarubicinol แก่หนูในขนาดเดียวกับสารต้นพบว่า เกิดพิษต่อหัวใจน้อยกว่า idarubicin

## 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

หลังจากให้ยา idarubicin ทางเส้นเลือดดำจะมีการกระจายยาในพลาสมาเป็นสามระยะ ประมาณค่าครึ่งชีวิตในพลาสมาของสารตั้งต้นอยู่ในช่วง 10-35 ชม. Idarubicin จะถูกเปลี่ยนไปเป็นสารเมตาโบไลต์ที่ออกฤทธิ์ ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตอยู่ในช่วง 41-69 ชม.

การกำจัดยาในพลาสมามีค่าสูงกว่าค่า hepatic plasma flow ซึ่งแสดงว่ามีการกำจัดยาที่ภายนอกตับอย่างมาก การจับกับโปรตีนในพลาสมาของยา idarubicin เท่ากับ 97% และสำหรับ idarubicinol เท่ากับ 94% สารทั้งสองชนิดนี้มีการจับกับโปรตีนแบบเป็นอิสระไม่ขึ้นต่อกัน

การศึกษาความเข้มข้นของยาในเซลล์ (เซลล์เม็ดเลือดที่ยังมีนิวเคลียสและเซลล์ไขกระดูก) ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวแสดงให้เห็นว่า ภายหลังการฉีดยาจะให้ความเข้มข้นของยาสูงสุดในเซลล์ภายในสองหรือสามนาที่ ความเข้มข้นของ idarubicin และ idarubicinol ในเซลล์เม็ดเลือดขาวและเซลล์ไขกระดูกสูงกว่าในพลาสมาถึง 100 เท่า ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาในเซลล์และในพลาสมาของ idarubicin กินเวลาประมาณ 15 ชม ส่วนของ idarubicinol ในเซลล์เท่ากับ 72 ชม.

การกำจัดยากระทำผ่านทางตับและไตในรูปของ Idarubicinol เป็นส่วนใหญ่ หลังให้ยา  $^{14}\text{C}$ -idarubicin 13 มก./ตร.ม.ของร่างกายทางเส้นเลือดดำ พบว่า 33% ขับออกทางปัสสาวะและ 39% ขับออกทางอุจจาระ ภายหลังการฉีด 14 วัน สาร idarubicin ที่ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงมีประมาณ 2 ถึง 7% ของขนาดยาที่ให้ และเท่ากับ 9 ถึง 13% ของ idarubicinol ในผู้ป่วยที่มี percutaneous biliary drainage 17% ของขนาดยาถูกกำจัดออกทางน้ำดี (ในรูปของ idarubicin และ idarubicinol) นานกว่า 5 วัน

### ผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

#### ตับและไตบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ idarubicin ในผู้ป่วยที่ตับและ/หรือไตบกพร่องอย่างครอบคลุม คาดว่าในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องระดับปานกลางหรือรุนแรงนั้นกระบวนการเปลี่ยนแปลง idarubicin จะลดลงและทำให้ระดับยาในร่างกายสูงขึ้น ความบกพร่องของไตอาจส่งผลต่อการขจัด idarubicin จึงควรพิจารณาลดขนาดยาในผู้ป่วยที่ตับและ/หรือไตบกพร่อง (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการบริหารยา และ

4.4 คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา) และห้ามใช้ idarubicin ในผู้ป่วยที่ตับ และ/หรือไตล้มเหลวรุนแรง (ดูหัวข้อ 4.3 ข้อห้ามใช้)

### ผู้ป่วยเด็ก

จากการวัดค่าเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยเด็ก 7 รายที่ได้รับการรักษาด้วย idarubicin hydrochloride ทางหลอดเลือดดำในช่วงขนาดยาจาก 15 ถึง 40 มก./ตร.ม./3 วันได้แสดงให้เห็นถึงค่ามัธยฐานของค่าครึ่งชีวิตของ idarubicin ที่ 8.5 ชั่วโมง (ช่วง: 3.6-26.4 ชั่วโมง) เมตาบอไลต์ที่ออกฤทธิ์ คือ idarubicinol ได้สะสมในระหว่างช่วง 3 วันของการรักษา ซึ่งแสดงถึงค่ามัธยฐานของค่าครึ่งชีวิตที่ 43.7 ชั่วโมง (ช่วง: 27.8-131 ชั่วโมง)

### 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

การศึกษาทั้งในร่างกายและในหลอดทดลองแทบทั้งหมดพบว่า idarubicin เป็นพิษต่อเยื่ออย่างมากร idarubicin ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำมีผลก่อให้เกิดมะเร็ง เป็นพิษต่ออวัยวะสืบพันธุ์ และเป็นพิษต่อตัวอ่อนในครรภ์และก่อให้เกิดทารกวิรูปในหนู rat ไม่พบผลที่เด่นชัดต่อตัวแม่หรือลูกของหนู rat ที่ได้รับ idarubicin ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำในช่วงใกล้คลอดและหลังคลอดที่ขนาดยามากถึง 0.2 มก./กก./วัน ยังไม่ทราบว่ายากถูกขับออกมาทางน้ำนมหรือไม่ Idarubicin ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำก่อให้เกิดมะเร็งในหนูrat เช่นเดียวกับยากกลุ่ม anthracyclines และยาที่เป็นพิษต่อเซลล์ตัวอื่นๆ การศึกษาความปลอดภัยบริเวณที่ฉีดยาในสุนัขแสดงให้เห็นว่าการรั่วของยาออกนอกเส้นเลือดก่อให้เกิดภาวะเนื้อตาย

ค่า LD<sub>50</sub> (ค่าเฉลี่ย) ของ Idarubicin hydrochloride ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำอยู่ที่ 4.4 มก./กก. ในหนูขาว 2.9 มก./กก. ในหนู rat และ ประมาณ 1.0 มก./กก. ในสุนัข เป้าหมายหลักหลังจากให้ยาครั้งเดียวคือระบบโลหิตและน้ำเหลือง และระบบทางเดินอาหาร (โดยเฉพาะในสุนัข)

มีการศึกษาความเป็นพิษหลังจากให้ idarubicin ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำซ้ำๆ ในหนู rat และสุนัข เป้าหมายหลักของ idarubicin ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำในสายพันธุ์ดังกล่าว คือ ระบบโลหิตและน้ำเหลือง ระบบทางเดินอาหาร ไต ตับ และอวัยวะสืบพันธุ์เพศผู้และเพศเมีย

ในประเด็นของหัวใจนั้นการศึกษาความเป็นพิษต่อหัวใจและความเป็นพิษต่อหัวใจกึ่งเฉียบพลัน แสดงให้เห็นว่า idarubicin ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำจะเป็นพิษต่อหัวใจเล็กน้อยถึงปานกลางที่ขนาดยาซึ่งทำให้เสียชีวิตเท่านั้น ในขณะที่ doxorubicin และ daunorubicin ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจเสียหายอย่างชัดเจนแม้ในขนาดยาที่ไม่ทำให้เสียชีวิต

## 6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

### 6.1 รายชื่อสารประกอบในตำรับยา (Excipients)

Zavedos ชนิดสารละลายสำหรับฉีด มี 2 ขนาด บรรจุในขวดพลาสติกชนิด Cytosafe® ชนิดใช้ครั้งเดียว 5 มก.: ขวดบรรจุยา Idarubicin hydrochloride 5 มก., กลีเซอรอล 125 มก., น้ำสำหรับฉีดยาเพื่อให้ได้สารละลายสำหรับฉีด 5 มล. และ ไฮโดรคลอไรด์ที่ทำให้เกิดพีเอช 3.5

10 มก.: ขวดบรรจุยา Idarubicin hydrochloride 10 มก., กลีเซอรอล 250 มก., น้ำสำหรับฉีดยาเพื่อให้ได้สารละลายสำหรับฉีด 10 มล. และ ไฮโดรคลอไรด์ที่ทำให้เกิดพีเอช 3.5

### 6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ไม่ควรผสม idarubicin กับยาอื่น ไม่ควรให้ idarubicin สัมผัสกับสารละลายใดๆที่มีค่าพีเอชเป็นต่าง เนื่องจากจะทำให้ยาสลาย ไม่ควรผสม idarubicin กับ heparin เนื่องจากความไม่เข้ากันทางเคมีที่อาจทำให้เกิดการตกตะกอน

### 6.3 อายุของยา

Zavedos ในรูปของยาฉีด มีอายุยา 36 เดือนหลังจากวันผลิต เมื่อเก็บไว้ในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2°C-8°C ป้องกันแสง

### 6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บรักษา

เก็บยาไว้ในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2 ถึง 8 องศาเซลเซียส ห้ามแช่แข็ง และป้องกันแสง

### 6.5 ข้อควรระวังพิเศษในการใช้และการทิ้งยา

#### มาตรการในการป้องกัน

ต่อไปนี้เป็นคำแนะนำในการป้องกัน เนื่องจากความเป็นพิษของยาดังกล่าว

- ผู้ที่มีหน้าที่ฉีดยาควรได้รับการฝึกฝนวิธีการการผสมและฉีดยาอย่างดี
- ผู้ที่กำลังตั้งครรภ์ไม่ควรทำหน้าที่ฉีดหรือผสมยานี้
- ควรใส่แว่นตา สวมถุงมือ และเสื้อกาวน์ระหว่างเตรียมและขณะฉีดยา
- ควรมีพื้นที่เฉพาะสำหรับเตรียมยา (ควรผสมยาใต้เครื่อง Laminar Flow) ควรปูพื้นที่เตรียมยาด้วยแผ่นพลาสติกที่รองด้วยกระดาษที่ซึมซับดี
- อุปกรณ์ทุกอย่างที่ใช้เตรียมยาควรทิ้งในที่สำหรับทิ้งวัตถุมีพิษ และทำลายด้วยการเผาที่อุณหภูมิสูง
- ถ้ามีการหกของยาให้ใช้สารละลายโซเดียมไฮโปคลอไรด์ (1% คลอรีน) ชำระล้างตามด้วยน้ำ และทิ้งในที่ทิ้งวัตถุมีพิษ
- หากยาสัมผัสใส่ผิวหนังหรือเข้าตา ควรรีบชะล้างออกทันทีด้วยน้ำสะอาด หรือสบู่กับน้ำ หรือ

สารละลายโซเดียมไบคาร์บอเนตในปริมาณมากควรพบแพทย์

- ในกรณีที่ยาเข้าตาให้เปิดเปลือกตาและปล่อยให้ไหลผ่านเพื่อล้างดวงตาอย่างน้อย 15 นาที จากนั้นจึงไปพบแพทย์เพื่อดูอาการ
- ล้างมือทุกครั้งหลังจากถอดถุงมือ
- ทิ้งสารละลายที่ไม่ใช้

## 7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำเข้าหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด

**คำเตือน (ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข)**

ยานี้อาจทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงได้ ต้องใช้ภายใต้การควบคุมของแพทย์เท่านั้น



## ZAVEDOS<sup>®</sup> CS

### 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Zavedos<sup>®</sup> CS.

### 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Idarubicin Hydrochloride is available as:

Solution for Injection 5 mg/5 mL & 10 mg/10 mL.

#### Chemical name:

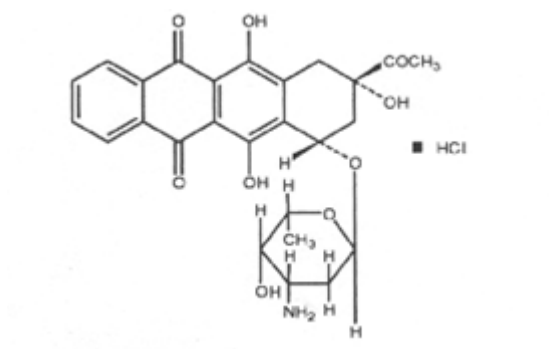
(7S,9S)-9-acetyl-7,8,9,10-tetrahydro-6,7,9,11-tetrahydroxy-7-O-(2,3,6-trideoxy-3-amino- $\alpha$ -L-lyxohexopyranosyl)-5,12-naphthacenedione hydrochloride.

**CAS No:** 57852-57-0

#### Description

Idarubicin hydrochloride is a semi synthetic antineoplastic anthracycline for intravenous. Zavedos solution for injection consists of idarubicin hydrochloride as a sterile, pyrogen free, orange-red, clear, mobile solution in vials for intravenous administration.

#### Structural Formula



### 3. PHARMACEUTICAL FORM

Sterile solution for injection.



## **4. CLINICAL PARTICULARS**

### **4.1. Therapeutic indications**

Zavedos is indicated for use in acute myelogenous leukaemia (AML) in adults for remission induction in untreated patients or for remission induction in relapsed or refractory patients. Zavedos may be used in combination chemotherapy regimens involving other cytotoxic agents.

### **4.2. Posology and method of administration**

For induction therapy in adult patients with AML, the following dose schedules are recommended: Zavedos 12 mg/m<sup>2</sup> daily for three days by slow (10-15 min) intravenous injection in combination with Ara-C, 100 mg/m<sup>2</sup> daily given by continuous infusion for seven days. In patients with unequivocal evidence of leukaemia after the first induction course, a second course may be administered. Administration of the second course should be delayed in patients who experienced severe mucositis, until recovery from this toxicity has occurred, and a dose reduction of 25% is recommended.

### **Dose Modifications**

#### Liver and renal impairment

Zavedos should not be administered in patients with severe renal and liver impairment (see Section 4.3. Contraindications). Dose adjustment should be considered in patients with moderate impairment of the liver. With anthracyclines a 50% dose reduction is generally used if bilirubin levels are in the range 1.2 to 2.0-mg%.

In case of moderate renal impairment, caution is recommended in the dosage administration (refer to Section 5.2. Pharmacokinetic properties).

All dosage schedules should take into account the haematological status of the patient and all the doses of other cytotoxic drugs when used in combination.

### **Administration**

Zavedos injection must be administered only by the intravenous route and the reconstituted solution should be given via tubing of a freely running intravenous infusion of 0.9% Sodium Chloride Injection, taking 10-15 minutes over the injection. The tubing should be attached to a butterfly needle or other suitable device and inserted preferably into a large vein. This technique minimises the risk of thrombosis or perivenous extravasation, which can lead to severe cellulitis

and necrosis. Venous sclerosis may result from injection into small veins or repeated injections in the same vein.

Care in the administration of Zavedos will reduce the chance of perivenous infiltration. It may also decrease the chance of local reactions such as urticaria and erythematous streaking.

During intravenous administration of Zavedos, extravasation may occur with or without an accompanying stinging or burning sensation, even if blood returns well on aspiration of the infusion needle. If any signs or symptoms of extravasation have occurred, the injection or infusion should be immediately terminated and restarted in another vein. If it is known or suspected that subcutaneous extravasation has occurred, it is recommended that intermittent ice packs (1/2 hours immediately, then 1/2 hour 4 times per day for 3 days) be placed on the area of extravasation and that the affected extremity be elevated.

Because of the progressive nature of extravasation reactions, the area of injection should be frequently examined and plastic surgery consultations obtained early if there is any sign of local reaction such as pain, erythema, oedema or vesication. If ulceration begins or there is persistent pain at the site of extravasation, early wide excision of the involved area should be considered.

It is recommended that in order to reduce any microbiological hazards, further dilution be effected immediately prior to use and infusion be commenced as soon as practicable after preparation of the admixture. Infusion should be completed within 24 hours of preparation and any residue discarded.

#### **4.3. Contraindications**

- Severe renal and liver impairment or patients with uncontrolled infections.
- Hypersensitivity to idarubicin or any other component of the product, other anthracyclines.
- Severe myocardial insufficiency.
- Recent myocardial infarction.
- Severe arrhythmias.
- Persistent myelosuppression.
- Previous treatment with maximum cumulative doses of idarubicin hydrochloride and/or other anthracyclines and anthracenediones (see Section 4.4. Special warnings and precautions for use).

#### **4.4. Special warnings and precautions for use**

##### **General**

Zavedos is intended for use under the direction of those experienced in leukaemia chemotherapy. Close monitoring for toxicity is mandatory. The drug should not be given to patients with pre-existing bone marrow depression induced by previous drug therapy or radiotherapy unless the benefit warrants the risk. Pre-existing heart disease and previous therapy with anthracyclines, especially at high cumulative doses, or other potentially cardiotoxic agents are co-factors for increased risk of idarubicin-induced cardiac toxicity: the benefit to risk ratio of idarubicin therapy in such patients should be weighed before starting treatment with Zavedos.

Like most other cytotoxic agents, idarubicin has mutagenic properties and is carcinogenic in rats.

Zavedos is a potent bone marrow suppressant. Myelosuppression, primarily of leukocytes, will therefore occur in all patients given a therapeutic dose of this agent and careful haematological monitoring including granulocytes, red cells and platelets is required.

Facilities with laboratory and supportive resources adequate to monitor drug tolerability and protect and maintain a patient compromised by drug toxicity should be available. It must be possible to treat a severe haemorrhagic condition and/or severe infection rapidly and effectively.

##### **Cardiac Function**

Cardiotoxicity is a risk of anthracycline treatment that may be manifested by early (i.e., acute) or late (i.e., delayed) events.

*Early (i.e., Acute) Events.* Early cardiotoxicity of idarubicin consists mainly of sinus tachycardia and/or electrocardiogram (ECG) abnormalities, such as non-specific ST-T wave changes. Tachyarrhythmias, including premature ventricular contractions and ventricular tachycardia, bradycardia, as well as atrioventricular and bundle-branch block have also been reported. These effects do not usually predict subsequent development of delayed cardiotoxicity, are rarely of clinical importance, and are generally not a reason for the discontinuation of idarubicin treatment.

*Late (i.e., Delayed) Events.* Delayed cardiotoxicity usually develops late in the course of therapy or within 2 to 3 months after treatment termination, but later events, several months to years after completion of treatment have also been reported. Delayed cardiomyopathy is manifested by reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) and/or signs and symptoms of congestive heart

failure (CHF) such as dyspnea, pulmonary edema, dependent edema, cardiomegaly, hepatomegaly, oliguria, ascites, pleural effusion, and gallop rhythm. Subacute effects such as pericarditis/myocarditis have also been reported. Life-threatening CHF is the most severe form of anthracycline-induced cardiomyopathy and represents the cumulative dose-limiting toxicity of the drug.

Cumulative dose limits for IV or oral idarubicin hydrochloride have not been defined. However, idarubicin-related cardiomyopathy was reported in 5% of patients who received cumulative IV doses of 150 to 290 mg/m<sup>2</sup>. Available data on patients treated with oral idarubicin hydrochloride total cumulative doses up to 400 mg/m<sup>2</sup> suggest a low probability of cardiotoxicity.

Cardiac function should be assessed before patients undergo treatment with idarubicin and must be monitored throughout therapy to minimize the risk of incurring severe cardiac impairment. The risk may be decreased through regular monitoring of LVEF during the course of treatment with prompt discontinuation of idarubicin at the first sign of impaired function. The appropriate quantitative method for repeated assessment of cardiac function (evaluation of LVEF) includes Multi-Gated radionuclide angiography (MUGA) scan or echocardiography (ECHO). A baseline cardiac evaluation with an ECG and either a MUGA scan or an ECHO is recommended, especially in patients with risk factors for increased cardiotoxicity. Repeated MUGA or ECHO determinations of LVEF should be performed, particularly with higher, cumulative anthracycline doses. The technique used for assessment should be consistent throughout follow-up.

Risk factors for cardiac toxicity include active or dormant cardiovascular disease, prior or concomitant radiotherapy to the mediastinal/pericardial area, previous therapy with other anthracyclines or anthracenediones, and concomitant use of drugs with the ability to suppress cardiac contractility or cardiotoxic drugs (e.g., trastuzumab). Anthracyclines including idarubicin should not be administered in combination with other cardiotoxic agents unless the patient's cardiac function is closely monitored (see Section 4.5. Interaction with other medicinal products and other forms of interaction). Patients receiving anthracyclines after stopping treatment with other cardiotoxic agents, especially those with long half-lives such as trastuzumab, may also be at an increased risk of developing cardiotoxicity. The reported half-life of trastuzumab is variable. Trastuzumab may persist in the circulation for up to 7 months. Therefore, physicians should avoid anthracycline-based therapy for up to 7 months after stopping trastuzumab when possible. If anthracyclines are used before this time, careful monitoring of cardiac function is recommended.

Cardiac function monitoring must be particularly strict in patients receiving high cumulative doses and in those with risk factors. However, cardiotoxicity with idarubicin may occur at lower cumulative doses whether or not cardiac risk factors are present.

An electrocardiogram or echocardiogram and a determination of left ventricular ejection fraction should be performed prior to starting therapy and during treatment with Zavedos. Early clinical diagnosis of drug-induced myocardial damage appears to be important for pharmacological treatment to be useful.

In infants and children there appears to be a greater susceptibility to anthracycline-induced cardiac toxicity, and a long-term periodic evaluation of cardiac function has to be performed.

It is probable that the toxicity of idarubicin and other anthracyclines or anthracenediones is additive.

### **Hematologic Toxicity**

Idarubicin is a potent bone marrow suppressant. Severe myelosuppression will occur in all patients given a therapeutic dose of this agent. Hematologic profiles should be assessed before and during each cycle of therapy with idarubicin, including differential white blood cell (WBC) counts. A dose-dependent, reversible leukopenia and/or granulocytopenia (neutropenia) is the predominant manifestation of idarubicin hematologic toxicity and is the most common acute dose-limiting toxicity of this drug. Leukopenia and neutropenia are usually severe; thrombocytopenia and anemia may also occur. Neutrophil and platelet counts usually reach their nadir 10 to 14 days after drug administration; however, cell counts generally return to normal levels during the third week. Clinical consequences of severe myelosuppression include fever, infections, sepsis/septicemia, septic shock, hemorrhage, tissue hypoxia, or death.

### **Secondary Leukemia**

Secondary leukemia, with or without a preleukemic phase, has been reported in patients treated with anthracyclines, including idarubicin. Secondary leukemia is more common when such drugs are given in combination with DNA-damaging antineoplastic agents, when patients have been heavily pretreated with cytotoxic drugs, or when doses of the anthracyclines have been escalated. These leukemias can have a 1- to 3-year latency period.

### **Gastrointestinal**

Idarubicin is emetogenic. Mucositis (mainly stomatitis, less often esophagitis) generally appears early after drug administration and, if severe, may progress over a few days to mucosal ulcerations. Most patients recover from this adverse event by the third week of therapy.

Severe enterocolitis with perforation has been reported rarely. The risk of perforation may be increased by instrumental intervention. The possibility of perforation should be considered in patients who develop severe abdominal pain and appropriate steps for diagnosis and management should be taken.

### **Hepatic and/or Renal Function**

Since impairment of hepatic or renal function may affect the disposition of idarubicin, liver and kidney function should be evaluated with conventional clinical laboratory tests (using serum bilirubin and serum creatinine as indicators) prior to and during treatment. Idarubicin is contraindicated in severe hepatic and renal impairment. In a number of Phase III clinical trials, treatment was contraindicated if bilirubin and/or creatinine serum levels exceeded 2.0 mg%. With other anthracyclines a 50% dose reduction is generally used if bilirubin levels are in the range 1.2 to 2.0 mg% (see Section 4.2. Posology and method of administration).

### **Tumor Lysis Syndrome**

Idarubicin may induce hyperuricemia as a consequence of the extensive purine catabolism that accompanies rapid drug-induced lysis of neoplastic cells ('tumor lysis syndrome'). Blood uric acid levels, potassium, calcium phosphate, and creatinine should be evaluated after initial treatment. Hydration, urine alkalinization, and prophylaxis with allopurinol to prevent hyperuricemia may minimize potential complications of tumor lysis syndrome.

### **Extravasation**

With intravenous administered Zavedos, extravasation at the site of injection can cause severe local tissue necrosis. Extravasation may occur with or without accompanying stinging or burning sensation, even if blood returns well on aspiration of the infusion needle. If signs or symptoms of extravasation occur, the injection or infusion should be terminated immediately and restarted in another vein (see Section 4.2. Posology and method of administration).

### **Effects at Site of Injection**

Phlebosclerosis may result from an injection into a small vessel or from previous injections into the same vein. Following the recommended administration procedures may minimize the risk of

phlebitis/thrombophlebitis at the injection site (see Section 4.2. Posology and method of administration).

### **Immunosuppressant Effects/Increased Susceptibility to Infections**

Administration of live or live-attenuated vaccines in patients immunocompromised by chemotherapeutic agents including idarubicin, may result in serious or fatal infections. Vaccination with a live vaccine should be avoided in patients receiving idarubicin. Killed or inactivated vaccines may be administered; however, the response to such vaccines may be diminished.

### **Embryo-fetal Toxicity**

Idarubicin can cause genotoxicity. An effective method of contraception is required for both male and female patients during and for a period after treatment with idarubicin. Patients desiring to have children after completion of therapy should be advised to obtain genetic counselling if appropriate and available (see Sections 4.6. Fertility, pregnancy and lactation and 5.3. Preclinical safety data).

### **Other**

As with other cytotoxic agents, thrombophlebitis and thromboembolic phenomena, including pulmonary embolism have been coincidentally reported with the use of idarubicin.

### **4.5. Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

Idarubicin is a potent myelosuppressant and combination chemotherapy regimens that contain other agents with similar action may lead to additive toxicity, especially with regard to bone marrow/hematologic and gastrointestinal effects (see Section 4.4. Special warnings and precautions for use). The use of idarubicin in combination chemotherapy with other potentially cardiotoxic drugs, as well as the concomitant use of other cardioactive compounds (e.g., calcium channel blockers), requires monitoring of cardiac function throughout treatment.

Changes in hepatic or renal function induced by concomitant therapies may affect idarubicin metabolism, pharmacokinetics, and therapeutic efficacy and/or toxicity (see Section 4.4. Special warnings and precautions for use).

An additive myelosuppressant effect may occur when radiotherapy is given concomitantly or within 2-3 weeks prior to treatment with idarubicin.

## **4.6. Fertility, pregnancy and lactation**

### **Impairment of Fertility**

Idarubicin can induce chromosomal damage in human spermatozoa. For this reason, males undergoing treatment with idarubicin should use effective contraceptive methods. Both men and women should seek advice on fertility preservation before treatment.

### **Pregnancy**

The embryotoxic potential of idarubicin has been demonstrated in both *in vitro* and *in vivo* studies. However, there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.

Idarubicin should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. The patient should be informed of the potential hazard to the fetus.

### **Women of Childbearing Potential/Contraception in Males and Females**

Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant during treatment. Women of childbearing potential should be advised to use effective contraception during treatment with idarubicin and for at least 6.5 months after the last dose. Men with female partners of childbearing potential should be advised to use effective contraception during treatment with idarubicin and for at least 3.5 months after the last dose.

### **Lactation**

It is not known whether idarubicin or its metabolites are excreted in human milk. Because many drugs, including other anthracyclines, are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from idarubicin, advise lactating women not to breastfeed during treatment with idarubicin and for at least 14 days after last dose.

### **Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

Long-term carcinogenicity studies have not been conducted with idarubicin, but like most other cytotoxic agents, idarubicin has mutagenic properties and is carcinogenic in rats. In male dogs, testicular atrophy with inhibition of spermatogenesis and sperm maturation was observed at threshold idarubicin doses 1.8 mg/m<sup>2</sup> i.v. (3 days/week for 13 weeks). These effects were not readily reversible after an eight week recovery period.

## **4.7. Effects on ability to drive and use machines**

Special care should be taken if it is essential that patients drive or operate machinery while



undergoing treatment with Zavedos, especially if in a debilitated condition. The effect of idarubicin on the ability to drive or use machinery has not been systematically evaluated.

#### **4.8. Undesirable effects**

The following adverse events (not listed in order of frequency) have been reported in association with idarubicin therapy (see also Section 4.4. Special warnings and precautions for use):

**Infections and infestations:** infection, sepsis/septicemia.

**Neoplasms benign, malignant and unspecified:** secondary leukemias (acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome).

**Blood and lymphatic system disorders:** anemia, leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia.

**Immune system disorders:** anaphylaxis.

**Metabolism and nutrition disorders:** anorexia, dehydration, hyperuricemia.

**Cardiac disorders:** atrioventricular block, bundle branch block, congestive heart failure, myocarditis, pericarditis, sinus tachycardia, tachyarrhythmias.

**Vascular disorders:** hemorrhage, hot flashes, phlebitis, shock, thrombophlebitis, thromboembolism.

**Gastrointestinal disorders:** abdominal pain or burning sensation, colitis (including severe enterocolitis/neutropenic enterocolitis with perforation), diarrhea, erosions/ulceration, esophagitis, gastrointestinal tract bleeding, mucositis/stomatitis, nausea, vomiting.

**Skin and subcutaneous tissue disorders:** acral erythema, alopecia, hypersensitivity of irradiated skin ('radiation recall reaction'), local toxicity, rash/itch, skin changes, skin and nail hyperpigmentation, urticaria.

**Renal and urinary disorders:** red color to the urine for 1-2 days after administration.

**General disorders and administration site conditions:** fever.

**Investigations:** asymptomatic reductions in left ventricular ejection fraction, ECG abnormalities, elevation of liver enzymes and bilirubin.

#### **4.9. Overdose**

There is no known antidote to Zavedos. Very high doses of idarubicin may be expected to cause acute myocardial toxicity within 24 hours and severe myelosuppression within one or two weeks. Overdose may possibly result in increased severity of gastrointestinal toxicity.

Treatment should aim to support the patient during this period and should utilise such measures as blood transfusions, reverse-barrier nursing, antibiotics and symptomatic treatment of mucositis.

It is anticipated that overdosage with idarubicin may cause acute cardiac toxicity and may be associated with a higher incidence of delayed cardiac failure. Delayed cardiac failure has been seen with the anthracyclines up to several months after the overdose.

Patients should be observed carefully and if signs of cardiac failure arise, should be treated along conventional lines.

Disposition studies with idarubicin in patients with severe renal failure or in those undergoing dialysis have not been carried out. The profound multicompartment behaviour, extensive extravascular distribution and tissue binding, coupled with the low unbound fraction available in the plasma pool make it unlikely that therapeutic efficacy or toxicity would be altered by conventional peritoneal haemodialysis.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1. Pharmacodynamic properties**

Idarubicin is a cytotoxic agent. It is a DNA intercalating agent which reacts with topoisomerase II and has an inhibitory effect on nucleic acid synthesis. The compound has a high lipophilicity which results in an increased rate of cellular uptake compared with doxorubicin and daunorubicin.

Idarubicin has been shown to have a higher potency with respect to daunorubicin and to be an effective agent against murine leukaemia and lymphomas both by intravenous and oral routes. Studies *in vitro* on human and murine anthracycline-resistant cells have shown a lower degree of cross-resistance for idarubicin compared with doxorubicin and daunorubicin. Cardiotoxicity studies in animals have indicated that idarubicin has a better therapeutic index than daunorubicin and doxorubicin. The main metabolite idarubicinol, has shown antitumour activities in experimental models both *in vitro* and *in vivo*. In the rat, idarubicinol, administered the same doses as the parent drug, is less cardiotoxic than idarubicin.

### **5.2. Pharmacokinetic properties**

After intravenous administration of idarubicin, there is triphasic disposition in plasma. Estimates of the plasma half-life for the parent compound range from 10 to 35 hours. Idarubicin is extensively metabolized to an active metabolite idarubicinol, which has a plasma half-life ranging from 41 to 69 hours.

The plasma clearance is higher than the expected hepatic plasma flow, indicating extensive

extrahepatic metabolism. Protein binding in plasma is 97% for idarubicin and 94% for idarubicinol. For both compounds, the binding is concentration independent.

Studies of cellular (nucleated blood and bone marrow cells) drug concentrations in leukemic patients have shown that peak cellular idarubicin concentrations are reached a few minutes after injection. Idarubicin and idarubicinol concentrations in nucleated blood and bone marrow cells are more than a hundred times the plasma concentrations. Idarubicin elimination half-life in cells is about 15 hours and is similar to that in plasma. The elimination half-life for idarubicinol in cells is 72 hours. Excretion takes place via the liver and kidneys, mainly in the form of idarubicinol. After intravenous administration of 13 mg/m<sup>2</sup> <sup>14</sup>C-idarubicin, 33% of the dose was excreted in urine and 39% in faeces after 14 days. Idarubicin excreted unchanged in urine accounts for 2%-7% of the dose, and idarubicinol, 9%-13%. In a patient with percutaneous biliary drainage, 17% of the dose was eliminated through the bile (as idarubicin plus idarubicinol) over five days.

## **Special Populations**

### Hepatic and renal impairment

The pharmacokinetics of idarubicin in patients with hepatic and/or renal impairment have not been fully evaluated. It is expected that in patients with moderate or severe hepatic dysfunction, the metabolism of idarubicin may be impaired and lead to higher systemic drug levels. The disposition of idarubicin may also be affected by renal impairment. Therefore, a dose reduction should be considered in patients with hepatic and/or renal impairment (see Sections 4.2. Posology and method of administration and 4.4. Special warnings and precautions for use) and idarubicin is contraindicated in patients with severe hepatic and/or renal failure (see Section 4.3. Contraindications).

### Pediatric

Pharmacokinetic measurements in 7 pediatric patients receiving intravenous idarubicin hydrochloride in doses ranging from 15 to 40 mg/m<sup>2</sup>/3 day course of treatment, showed a median idarubicin half-life of 8.5 hours (range: 3.6-26.4 hours). The active metabolite, idarubicinol, accumulated during the 3 day therapy, exhibiting a median half-life of 43.7 hours (range: 27.8-131 hours).

## **5.3. Preclinical safety data**

Idarubicin was genotoxic in most of the *in vitro* or *in vivo* tests performed. Intravenous idarubicin was carcinogenic, toxic to the reproductive organs, and embryotoxic and teratogenic in rats. No

noteworthy effects on the mothers or offspring were seen in rats given intravenous idarubicin during the peri- and post-natal periods up to the dose of 0.2 mg/kg/day. It is not known whether the compound is excreted in breast milk. Intravenous idarubicin, like other anthracyclines and cytotoxic drugs, was carcinogenic in rats. A local safety study in dogs showed that extravasation of the drug causes tissue necrosis.

The LD<sub>50</sub> (mean values) of intravenous idarubicin hydrochloride was 4.4 mg/kg for mice, 2.9 mg/kg for rats and about 1.0 mg/kg for dogs. The main targets after a single dose were the hemolymphopoietic system and, especially in dogs, the gastrointestinal tract.

The toxic effects after repeated administration of intravenous idarubicin were investigated in rats and dogs. The main targets of intravenous idarubicin in the above animal species were the hemolymphopoietic system, gastrointestinal tract, kidney, liver, and male and female reproductive organs.

Concerning the heart, subacute and cardiotoxicity studies indicated that intravenous idarubicin was slightly to moderately cardiotoxic only at lethal doses while doxorubicin and daunorubicin produced clear myocardial damage at non-lethal doses.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1. List of excipients**

Zavedos solution for injection is available in two sizes of single use only plastic Cytosafe<sup>®</sup> vials:

**5 mg:** The vial contains 5 mg of idarubicin hydrochloride, 125 mg glycerol, Water for Injections q.s to 5 mL and HCl to pH 3.5.

**10 mg:** The vial contains 10 mg of idarubicin hydrochloride, 250 mg glycerol, Water for Injections q.s to 10 mL and HCl to pH 3.5.

### **6.2. Incompatibilities**

Idarubicin should not be mixed with other drugs. Contact with any solution of an alkaline pH should be avoided as it will result in degradation of the drug. Idarubicin should not be mixed with heparin due to chemical incompatibility that may lead to precipitation.

### **6.3. Shelf life**

Zavedos solutions for injection are physically and chemically stable for 36 months under refrigeration (2°C-8°C) and protected from light.

#### **6.4. Special precautions for storage**

Zavedos solution for injection - store at 2°C-8°C (Refrigerate. Do not freeze). Protect from light.

#### **6.5. Special precautions for disposal and handling**

**Protective Measures.** The following protective recommendations are given due to the toxic nature of the substance:

- Personnel should be trained in good technique for reconstitution and handling.
- Pregnant staff should be excluded from working with Zavedos.
- The use of goggles, disposable masks and gloves and protective gowns are recommended during preparation and administration of the drug.
- A designated area should be defined for reconstitution (preferably under a laminar flow system). The work surface should be protected by disposable, plastic-backed absorbent paper.
- All items used for reconstitution, administration or cleaning, including gloves should be placed in high-risk, waste-disposal bags for high temperature incineration.
- Spillage or leakage should be treated with dilute sodium hypochlorite (1% available chlorine) solution, preferably by soaking, and then water.
- All cleaning materials should be disposed of as indicated previously.
- Accidental contact with the skin or eyes should be treated immediately by copious lavage with water, or soap and water, or sodium bicarbonate solution, medical attention should be sought.
- In case of contact with the eye(s), hold back the eyelid(s) and flush the affected eye(s) with copious amounts of water for at least 15 minutes. Then seek medical evaluation by a physician.
- Always wash hands after removing gloves.
- Discard any unused solution.

### **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Pfizer (Thailand) Limited

#### **Warning (based on the Ministry of Public Health's Announcement)**

This drug may cause serious harm, should be used under the supervision of a physician.

LPD Title: Idarubicin Hydrochloride  
LPD Revision No.: 7.0  
LPD Date: September 30, 2021  
Country: Thailand  
Reference CDS ver: 7.0; date: September 10, 2021

LPD Revision No.: 7.0

LPD Date: September 30, 2021

Country: Thailand