

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amsalyo 75 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pullo sisältää 75 mg amsakriinia.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen liuos sisältää amsakriinia 1,5 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Oranssinpunainen kylmäkuivattu jauhe

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Amsalyo-valmiste on tarkoitettu aikuisten vaikeahoitoisen/uusiutuneen akuutin myeloisen leukemian uusintahoitoon yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hoidon pitää tapahtua sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta akuuttia myelooista leukemiaa (AML) sairastavien potilaiden hoidosta. Ennen hoidon aloittamista seerumin kaliumpitoisuus on tarkastettava ja korjattava. Suositellaan, että ennen antoa seerumin kaliumpitoisuus on > 4 mmol/l . Amsakriinia annetaan yhdessä muiden sytostaattien kanssa.

Annosten määrät ja annostusaikataulu voivat olla erilaisia riippuen samanaikaisesta hoidosta, potilaan ja sairauden ominaisuuksista, luuydinreservistä, hematotoksisuudesta ja hoitovasteesta. Tutustu potilaan hoito-ohjelmaan ja sovellettaisiin ohjeisiin. Induktiohoidossa yhdessä muun sytostaattihoidon kanssa raportoidut annokset ovat yleensä $90\text{--}150$ mg/m² päivässä, kolmesta viiteen peräkkäisenä päivänä. Konsolidaatiohoidossa voidaan harkita pienempiä annoksia.

Munuaisten vajaatoiminta

On suositeltavaa noudattaa varovaisuutta, kun amsakriinia annetaan munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, ks. kohta 5.2. Jos potilaalla on lievä munuaisten vajaatoiminta (glomerulussuodosnopeus (GFR) $60\text{--}89$ ml/min/1,73 m²), aloitusannoksen muuttamista ei suositella. Jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR <59 ml/min/1,73 m²), aloitusannoksen pienentämistä noin 20–30 %:lla on harkittava. Myöhemmät annosmuutokset voivat olla tarpeen kliinisen toksisuuden perusteella.

Maksan vajaatoiminta

On suositeltavaa noudattaa varovaisuutta, kun amsakriinia annetaan maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, ks. kohta 5.2. Jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta, aloitusannoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, aloitusannoksen pienentämistä noin 20–30 %:lla on harkittava. Myöhemmät annosmuutokset voivat olla tarpeen kliinisen toksisuuden perusteella.

Läkkäät potilaat

Saatavilla ei ole relevantteja tietoja iän vaikutuksesta amsakriinin farmakokinetiikkaan tai siedettävyyteen.

Pediatriset potilaat

Amsakriinia ei ole lupa käyttää pediatristen potilaiden hoitoon. Saatavilla ei ole relevantteja tietoja iän vaikutuksesta amsakriinin farmakokinetiikkaan tai siedettävyyteen.

Hoidon seuranta

Induktiovaiheen aikana potilaat täytyy pitää sairaalassa tiiviissä tarkkailussa ja laboratorioseurannassa. Punasolu- ja verihiutalesiirtojen on oltava saatavilla. Seerumin kaliumpitoisuus, EKG ja maksan sekä munuaisten toiminta on tarkastettava säännöllisesti.

Antotapa

Lääkevalmiste tulee antaa yksinomaan laskimon sisäisenä infuusiona vähintään 60 minuutin aikana, jotta vältetään mahdollinen paikallinen ärsytys (laskimotulehduksen riski).

Mikäli liuosta annetaan päivittäin tai jatkuvana 24 tunnin infuusiona, suositellaan keskuslaskimokatetrin asentamista suonen tulehdusriskin välttämiseksi.

Ekstravasaatiossa suosituksena on huuhtelu pienellä määrällä glukoosiliuosta (50 mg/ml), minkä jälkeen kehonosa jäähdytetään välittömästi. Infuusio keskeytetään ja sitä jatketaan eri suoneen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys amsakriinille tai akridiinijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Sytostaattihoidon tai sädehoidon tuloksena kehittynyt selvä luuydinlama.
- Imetys.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Luuydinlama

Amsakriini voi aiheuttaa vaikean luuydinlaman, joten veriarvojen tarkastaminen usein on tarpeen. Infektiot ja verenvuodot voivat olla hengenvaarallisia. Jos potilaalla on jo lääkkeitä johtuva luuydinlama, amsakriinin annossa on noudatettava varovaisuutta ja ylimääräisiä tarkastuksia on suoritettava. Jos valkosolujen tai verihiutaleiden määrä vähenee liikaa, amsakriinihoidon lopettaminen tai annoksen pienentäminen voi olla tarpeen. Punasoluja ja verihiutaleita on oltava saatavilla siirtoa varten, ja saatavilla on oltava myös luuydinlaman hoitoon tarvittavia laitteita.

Hyperurikemia

Amsakriini voi aiheuttaa hyperurikemiaa kasvainsolujen nopean hajoamisen seurauksena. Veren virtsahappopitoisuuden tarkkaa seuranta suositellaan, etenkin munuaisten toiminnalle mahdollisesti koituvat seuraukset huomioiden. Virtsahappopitoisuuden vähentämistä profylaktisesti voidaan harkita ennen amsakriinihoitoa tai samanaikaisesti sen kanssa.

Maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta lisää toksisuutta suositelluilla annoksilla. Maksan ja munuaisten toiminnan ioarviointi laboratorioarvojen perusteella on tarpeen ennen lääkevalmisteen antoa ja sen aikana. Maksan toiminnan seurantaan täytyy sisällyttää seerumin bilirubiini, transaminaasit (ASAT ja ALAT) ja alkalinen fosfataasi (AFOS). Maksan toiminnan laboratoriokokeet suositellaan tehtäviksi (mieluummin 24 tuntia) ennen amsakriinin antoa ja säännöllisesti sen aikana. Lisäksi seerumin kaliumin on oltava > 4 mmol/l ennen lääkevalmisteen antoa.

Haittavaikutukset

Lääkärin on oltava tietoinen allergisista reaktioista (anafylaksia, ödeema ja ihoreaktiot), maha-suolikanavan ongelmista ja epileptisistä sairauskohtauksista (amsakriinin käyttöön liittyviä epileptisiakohtauksia voidaan hoitaa normaalikäytännön mukaan). Paikallista nekroosia voi ilmetä amsakriinin ektravasaation yhteydessä (ks. kohta 4.8). Injektiokohdan ärsytystä voidaan ehkäistä laimentamalla amsakriini suurempaan määrään 5 % glukosia ja antamalla infuusio pidemmän ajan kuluessa (vähintään 1 tunnin aikana).

Sydämen toiminta

Sydänrytmin tarkkaa seuranta suositellaan sydäntoksisuuden havaitsemiseksi. Hypokalemiapotilailla on suurentunut kammiovärinärisä. Rytmihäiriön kehittymisen riski voidaan minimoida varmistamalla normaali seerumin kaliumpitoisuus välittömästi, ennen amsakriinin antoa ja sen aikana. Hypokalemia on korjattava ennen amsakriinin antoa.

Ohimenevä hypomagnesemia voi lisätä sydämen rytmihäiriöiden riskiä. Seerumin magnesiumpitoisuuden korjaamista ennen amsakriinin antoa suositellaan.

Porfyria

Amsakriinia on ehdotettu lääketietokantaan akuutin porfyrian kohdalle mahdollisesti porfyriaa aiheuttavana aineena.

Laboratoriotutkimukset

Täydellinen verenkuvä, maksan ja munuaisten toimintakokeet ja elektrolyytit on tutkittava säännöllisesti. Elektrolyytit on arvioitava uudestaan ennen kunakin päivänä tapahtuvaa hoitoa.

Hoitoa edeltävää arviointia suositellaan potilaille, joilla on riski saada tuumorilyysioireyhtymä (joilla on esimerkiksi kohonnut hoitoa edeltävä virtsahappoarvo, heikentynyt munuaisten toiminta tai jotka käyttävät nefrotoksisia lääkkeitä). Munuaistoiminnan laboratorioskokeet suositellaan tehtäväksi (mieluummin 24 tuntia) ennen amsakriinin antoa ja sen aikana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset:

Rokotteet

Samanaikaiseen influenssa- tai pneumokokkrokotukseen ja immunosuppressiiviseen hoitoon on liittynyt heikentynyt immuunivaste rokotteeseen. Yleensäkin kaikenlaisia eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita täytyy välttää amsakriinihoidon aikana.

Muut sytotoksiset aineet:

Käyttö yhdessä muiden sytotoksisten aineiden kanssa voi voimistaa haittavaikutuksia.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus amsakriinin farmakokinetiikkaan

Muiden lääkevalmisteiden vaikutusta amsakriinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Amsakriini metaboloituu laajalti mutta katalysoivia entsyymejä ja kuljettajaproteiineja ei tunneta. Mikäli mahdollista, voimakkaiden entsyymi-inhibiittorien tai -induktorien samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Amsakriinin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Ei ole tutkittu, voiko amsakriini toimia entsyymi-inhibiittorina tai -induktorina. Siksi muiden lääkevalmisteiden ja amsakriinin yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta.

Eläinkokeet viittaavat siihen, että amsakriini voi estää metotreksaattiaineenvaihduntaa, minkä tuloksena altistuminen metotreksaatille kasvaa. Tämän huomion kliinistä merkitystä ei silti tunneta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja amsakriinin käytöstä raskaana oleville naisille, joten mahdollista vahingollisuutta ei voida arvioida. Haitalliset farmakologiset vaikutukset raskauden aikana ovat silti mahdollisia.

Eläinkokeissa on havaittu teratogeenisuutta ja muuta lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Eläinkokeiden ja lääkeaineen vaikutusmekanismien perusteella lääkeaineen käyttöä ei suositella raskauden aikana, etenkin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana.

Jokaisessa yksittäisessä tapauksessa hoidon hyötyjä on punnittava sikiölle koituvia riskejä vasten. Potilaalle on kerrottava sikiölle mahdollisesti koituvista vaaroista.

Ehkäisy miehillä ja naisilla

Amsakriinin vaikutusmekanismista ja sikiölle mahdollisesti koituvista haittavaikutuksista johtuen naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 6 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö amsakriini ihmisen rintamaitoon. Imetys on vasta-aiheista amsakriinihoidon aikana.

Hedelmällisyys

Ihmisillä on ilmoitettu esiintyneen reversiibeliä atsoospermiaa. Vaikka kiistattomia tietoja ei ole, jotkin raportit viittaavat siihen, että amsakriini voi vaikuttaa naisten hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tästä vaikutuksesta ei ole tunnettuja tietoja. Raportoidun haittavaikutusprofiilin perusteella potilaita neuvotaan noudattamaan varovaisuutta amsakriinin annon jälkeen, kun he ajavat tai käyttävät koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat pahoinvointi ja/tai oksentelu, anemia, kuume ja infektio. Kipua tai laskimotulehdusta on ilmoitettu esiintyneen infuusion yhteydessä.

Kaikilla amsakriinin hoitoannoksella hoidetuilla potilailla esiintyy luuydinlamaa. Tärkeimmät komplikaatiot ovat infektiot ja verenvuodot. Matalin valkosolunäärä ilmenee päivänä 5–12, jota seuraa yleensä täydellinen toipuminen päivänä 25. Verihiutaleiden inhibitiomalli on samanlainen kuin valkosolujen.

Seuraavassa taulukossa on esitetty kaikki haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Infektiot	
Yleinen	Infektio
Veri ja imukudos	
Yleinen	trombosytopenia, pansytopenia, verenvuoto
Harvinainen	anemia, granulositytopenia, leukopenia
Immuunijärjestelmä	
Harvinainen	ylherkkyys, anafylaktinen reaktio, ödeema
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen	hypokalemia
Harvinainen	painon lasku, painon nousu
Tuntematon	hyperurikemia
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	mielialan heittäly
Harvinainen	letargia, sekavuus
Hermosto	
Yleinen	epileptinen kouristuskohtaus ¹
Harvinainen	päänsärky, hypestesia, heitehuimaus, perifeerinen neuropatia
Silmät	
Harvinainen	näköhäiriöt
Sydän	
Yleinen	sydäntoksisuus, rytmihäiriö, sydämen kongestiivinen vajaatoiminta ²
Harvinainen	eteisvärinä, sinustakykardia, kammiovärinä ³ , kammiooperäinen rytmihäiriö, kardiomyopatia, bradykardia, poikkeava EKG, pienentynyt ejektiofraktio
Verisuonisto	
Hyvin yleinen	hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen	hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	pahoinvointi, oksentelu (lievä tai keskivaikea), ripuli, vatsakipu, stomatiitti ⁴
Yleinen	maha-suolikanavan verenvuoto
Maksa ja sappi	
Yleinen	hepatiitti, keltaisuus, maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen	purppura
Yleinen	alopesia, urtikaria ja ihottuma
Munuaiset ja virtsatie	
Yleinen	hematuria
Harvinainen	anuria, proteinuria, akuutti munuaisten vajaatoiminta
Yleisöireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	infuusiokohdan laskimotulehdus
Yleinen	pyreksia, injektio- ja infuusiokohdan ärsytys, nekroosi, ihotulehdus ⁵
Tutkimukset	
Hyvin yleinen	kohonneet maksaentsyymit (ks. kohta 4.4)
Harvinainen	kohonnut veren bilirubiini, kohonnut veren ureapitoisuus, kohonnut veren alkalinen fosfataasi, kohonnut veren kreatiniini

¹ Joskus yhdessä hypokalemian kanssa.

² Etenkin pediatriisilla potilailla, jotka ovat saaneet esihoitoa antrasyklineillä.

³ Kuolemaan johtava tai hengenvaarallinen, yleensä hypokalemiapotilailla.

⁴ Vaikutus ulottuu usein suun ja ruoansulatuskanavan limakalvoon, ja vaikeusaste vaihtelee lievästä hengenvaaralliseen. Vaikutus voi koskea koko suun limakalvoa; paraneminen kestää useita viikkoja.

⁵ Liittyy infusoidun amsakriinin pitoisuuteen (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Spesifistä vastalääkettä ei tunneta yliannostustapauksia varten. Hoidon tulee olla oireenmukaista ja tukevaa.

Luuytimen hypoplasiasta tai aplasiasta johtuva verenvuoto tai infektio voi vaatia intensiivistä tukihoitoa punasolu-, granulositytti- tai verihiutalesiirroilla ja tarkoituksenmukaisilla antibiooteilla. Voimakas oireenmukainen hoito voi olla tarpeen, jos vaikeaa mukosiittia, oksentelua tai ripulia ilmenee.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset ja immunomoduloivat aineet, muut syöpälääkkeet, ATC-koodi: L01XX01

Amsalyo sisältää amsakriinia, joka on synteettinen akridiinijohdos, jolla on sytostaattinen vaikutus. Lääkeaine on vahvasti kudoksia ärsyttävää. Vaikutusmekanismia ei tunneta täysin, mutta sen ajatellaan aiheutuvan lääkeaineen kyvystä sitoutua DNA:han. Amsakriini estää DNA:n synteetin, mutta sillä ei ole vaikutusta RNA:n synteettiin. Soluviljelyillä on osoitettu, että jakautumisen aikana solut ovat 2–4 kertaa herkempiä kuin lepotilaiset solut. Annosta rajoittava toksisuus johtuu luuydinlamasta, joten Amsalyo sopii erityisen hyvin akuutin leukemian hoitoon. Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu ristiresistenssiä antrasykliiniantibioottien kanssa. Amsalyo-valmistetta voidaan antaa yhdessä sytarabiinin kanssa.

5.2 Farmakokineetiikka

Jakautuminen

Kun yhden tunnin aikana annetaan 90 mg/m² laskimonsisäisenä infuusiona, maksimipitoisuus plasmassa on 4,8 mikrogrammaa/ml. Plasman proteiineihin sitoutumisen aste on noin 97 %, ja näennäinen jakautumistilavuus on 70–110 l/m².

Biotransformaatio

Amsakriini metaboloituu pitkälti maksassa, mutta katalysoivia entsyymejä ei juurikaan tunneta. Amsakriinin tärkein aineenvaihduntareitti on hapettuminen reaktiiviseksi kinonidiiminivä lituotteeksi, jota seuraa konjugaatio GSH:n kanssa aniliinirenkään C-5'- ja C-6'-asemissa.

Eliminaatio

Amsakriini erittyy suurimmaksi osaksi sappinesteen kautta, pääasiassa 5'- ja 6'-GSH-metaboliitteina, ja metaboliitteina virtsaan. Eliminaatio on kaksivaiheinen, ja terminaalinen puoliintumisaika on 6–9 tuntia. Pieni osa annoksesta (≈ 10 %) erittyy muuttumattomana virtsaan. Loppuannos erittyy metaboliitteina sappinesteeseen ja virtsaan. Plasman kokonaispuhdistumanopeus on 200–300 ml/min per m². Noin 40 % annetusta annoksesta löytyy 72 tunnin kuluessa virtsasta metaboliitteina tai muuttumattomana lääkeaineena.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Puoliintumisaika kasvaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Muuttumattoman amsakriinin erittyminen virtsaan 72 tunnin aikana on tyypillisesti noin 12 % annoksesta, ja sen on raportoitu laskevan vain 2 %:iin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja kasvavan 20 %:iin maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Kun [¹⁴C]amsakriinia annettiin potilaille, virtsaan erittyneen radioaktiivisesti leimatun lääkeaineen kokonaismäärä oli 35 % potilailla, joiden elimet toimivat normaalisti, 49 % potilailla, jotka sairastivat maksan vajaatoimintaa, ja 2–16 % potilailla, jotka sairastivat munuaisten vajaatoimintaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Amsakriinilla tiedetään olevan toksisia vaikutuksia pääasiassa sen myelosuppressiivisten ominaisuuksien takia. Toistuva anto aiheuttaa eläimille myös maha-suolikanavaan ja limakalvoihin kohdistuvia haittavaikutuksia.

Koska amsakriini häiritsee DNA:n synteesiä, sillä on voimakkaita genotoksisia ja sytotoksisia ominaisuuksia. Siksi WHO ja IARC ovat luokitelleet lääkeaineen luokan 2B karsinogeeniksi ihmisille. Amsakriinilla on lieviä genotoksisia vaikutuksia sekä muiden kuin ihmisen että ihmisen nisäkässoluihin. Rotille amsakriinilla tehdyissä karsinogeenisyystutkimuksissa rottien ohutsuolen adenokarsinoomien ilmaantuvuus kasvoi ja naarasrottien rintarauhas kasvainten ilmaantuvuus kasvoi merkittävästi.

Amsakriinin on osoitettu aiheuttavan aneuploidiaa ja erilaistuvien spermatogonioiden kuolemaa hiirillä, ja sen on osoitettu olevan alkiotoksinen, sikiötoksinen ja teratogeeninen rotilla. Näiden tulosten pohjalta amsakriinihoitoa saaville vanhemmille suositellaan perinnöllisyysneuvontaa ja ehkäisyä käyttöä sekä miehille että naisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Maitohappo

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmisteen valmisteluun ei saa käyttää muita kuin glukoosiliuoksia, kuten kohdassa 4.2 on kuvattu, koska amsakriini ei ole yhteensopiva kloridi-ionien kanssa. Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen: valmisteen fyysisen ja kemiallisen säilyvyyden on osoitettu olevan viisi päivää säilytettäessä 25 °C:ssa. Mikrobiologisten syiden vuoksi valmiste on käytettävä

välittömästi. Jos tuotetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kuiva-aine 50 ml:n injektiopullossa (tyypin I ruskea lasi), jossa on korkki (bromibutyyli); pakkauksessa on viisi injektiopulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Seuraavat varotoimet ovat pakollisia tavanomaisten varotoimien lisäksi, jotta varmistetaan injektionesteen steriiliys:

- käytä pitkähihaista laboratoriotakkia, jossa on tiukat hihansuut, jotta estetään nesteen joutuminen iholle
- käytä myös kertakäyttöistä kirurgista suojamaskia ja naamiomallisia suojalaseja
- käytä kertakäyttöisiä PVC-käsineitä, ei lateksikäsineitä, ja desinfioi kädet ensin aseptisellä aineella
- valmistele liuos alustan päällä
- lopeta infuusio, mikäli injektionestettä purkautuu suonen ulkopuolelle
- hävitä kaikkia materiaalit, joita on käytetty liuoksen valmistamiseen (ruiskut, siteet, alustat, injektiopullo) tätä tarkoitusta varten olevaan säiliöön
- hävitä myrkyllinen jäte
- käsittele ulosteita ja oksennusta varoen.

Raskaana olevien naisten on vältettävä sytotoksisten aineiden käsittelyä.

Kun olet lisännyt 50 ml injektionesteisiin käytettävää vettä kuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon, sekoita varovasti ravistamatta pulloa ja anna sen sitten seistä noin 15 minuuttia. Toista tarvittaessa, kunnes liuos on kirkas ja voimakkaan oranssin värinen. Katso valmiin liuoksen säilyvyys kohdasta 6.3.

Valmis liuos on annettava laskimoon infuusiona. Valmista infuusio poistamalla 50 ml isotonista glukoosi-infuusionestettä 500 ml pussista ja lisäämällä siihen saman verran valmista amsakriiniliuosta.

Isotonista suolaliuosta ei saa käyttää (amsakriinin saostumisen riski).

Sytostaatteja on käsiteltävä kansallisten vaatimusten mukaisesti.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

41197

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05/02/2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16/05/2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amsalyo 75 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 injektionsflaska innehåller 75 mg amsakrin.

Efter beredning innehåller 1 ml lösning 1,5 mg amsakrin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Frystorkat pulver med röd-orange färg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Salvage-terapi av refraktär/recidiverande akut myeloid leukemi (AML) hos vuxna, i kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandlingen ska övervakas av läkare med erfarenhet av vård av patienter med AML. Innan behandlingen inleds ska kaliumnivå i serum kontrolleras och korrigeras. En serumkaliumnivå på >4 mmol/l före administrering rekommenderas. Amsakrin ges i kombination med andra cytostatika.

Det finns många olika doseringsnivåer och doseringsscheman beroende på samtidig behandling, patient- och sjukdomskaraktistika, benmärgsreserv och hematotoxicitet, samt behandlingssvar. Dosen bör justeras för att passa den enskilda patienten enligt det behandlingsprotokoll som används och tillämpliga riktlinjer.

Doseringsscheman som rapporterats för induktionsbehandling i kombination med kemoterapi omfattar vanligen doser på 90 till 150 mg/m² per dag, i 3 till 5 dagar i följd.

Vid konsolideringsbehandling kan lägre doser övervägas.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas när amsakrin administreras till patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 5.2. Hos patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (GFR 60–89 ml/min/1,73 m²) rekommenderas ingen justering av startdosen.

Hos patienter med måttlig eller svårt nedsatt njurfunktion (GFR <59 ml/min/1,73 m²), bör minskning av startdosen med omkring 20-30% övervägas. Efterföljande dosjusteringar kan behövas baserat på klinisk toxicitet.

Nedsatt leverfunktion

Försiktighet rekommenderas när amsakrin administreras till patienter med nedsatt leverfunktion, se avsnitt 5.2. Hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion är inte dosjustering nödvändigt.

Hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion bör en minskning av startdosen med omkring 20–30 % övervägas. Efterföljande dosjusteringar kan behövas baserat på klinisk toxicitet.

Äldre

Det finns inte relevant information tillgänglig gällande åldersrelaterade effekter på farmakokinetik eller tolerabilitet för amsakrin.

Pediatrisk population

Amsakrin är inte tillåtet för användning i den pediatrika populationen. Det finns inte relevant information tillgänglig gällande åldersrelaterade effekter på farmakokinetik eller tolerabilitet för amsakrin.

Behandlingskontroll

Under induktionsfasen ska patienterna hållas under noggrann observation och laboratorieövervakning på sjukhus. Transfusioner av erythrocyter och trombocyter ska finnas tillgängliga. Kaliumnivå i serum, EKG samt lever- och njurfunktion ska kontrolleras regelbundet.

Administreringssätt

Administreringen sker uteslutande i form av en intravenös infusion under minst 60 minuter för att förhindra lokal irritation (risk för flebit).

Om infusion sker dagligen eller kontinuerligt under 24 timmar, rekommenderas insättning av en central kateter för att förebygga risken för kemiskt inducerad flebit.

I händelse av extravasal administrering rekommenderas att skölja med en liten mängd glukoslösning 50 mg/ml, varefter kroppsdelens omedelbart ska kylas. Infusionen ska avbrytas och påbörjas i ett annat kärl.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot amsakrin eller akridinderivat eller mot något av de hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1
- Tydlig benmärgssuppression orsakad av behandling med cytostatika eller av strålbehandling
- Amning

4.4 Varningar och försiktighet

Benmärgssuppression

Amsakrin kan ge svår benmärgsdepression och täta kontroller av blodet är nödvändiga. Infektioner och blödningar kan vara dödliga. Om benmärgsdepression orsakad av läkemedel redan föreligger, ska amsakrin administreras med försiktighet och med extra kontroller. Om en alltför kraftig minskning av antalet vita blodkroppar eller trombocyter uppstår, kan det även vara nödvändigt att avbryta amsakrinbehandlingen eller sänka dosen. Röda blodkroppar och trombocyter för transfusion samt andra resurser för behandling av benmärgsdepression ska finnas tillgängliga.

Hyperurikemi

Amsakrin kan inducera hyperurikemi sekundärt till snabb lysering av neoplastiska celler. Noggrann övervakning av blodets urinsyrenivåer rekommenderas, särskilt för möjliga konsekvenser för njurfunktionen. Överväg att sänka urinsyrenivåerna profylaktiskt, före eller under amsakrinbehandlingen.

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion

Toxicitet vid rekommenderade doser ökar vid nedsatt lever- eller njurfunktion. Laborrietester av lever- och njurfunktionen måste utföras före och under administreringen. Övervakningen av leverfunktionen ska omfatta serum bilirubin, transaminaser (ASAT och ALAT) och alkalisk fosfatase.

Laboratorietester av leverfunktionen rekommenderas före (helst 24 timmar) och regelbundet under administrering av amsakrin. Dessutom bör serumkalium vara >4 mmol/l före administrering.

Biverkningar

Läkaren ska känna till förekommande allergiska reaktioner (anafylaxi, ödem och hudreaktioner), mag-tarmproblem och epileptiska anfall (epileptiska krampanfall vid användning av amsakrin kan behandlas enligt standardregimen). Lokal nekros kan uppstå vid extravasering av amsakrin (se avsnitt 4.8). Irritation vid injektionsstället kan förebyggas genom att amsakrin späds med en större volym 5 % glukos och infusionen pågår under en längre tidsperiod (minst 1 timme).

Hjärtfunktion

Noggrann övervakning av hjärtrytmen rekommenderas för att upptäcka kardiotoxicitet. Patienter med hypokalemi löper ökad risk för ventrikelflimmer. Risken för att patienten utvecklar arytmier kan minimeras genom att en normal serumkaliumnivå omedelbart säkerställs, före och under administrering av amsakrin.

Hypokalemi ska korrigeras före administrering av amsakrin.

Övergående hypomagnesemi kan öka risken för hjärtarytmi. Mängden magnesium i blodet bör korrigeras före administrering av amsakrin.

Porfyri

Enligt läkemedelsdatabasen för akut porfyri kan amsakrin eventuellt vara porfyriframkallande.

Laboratorietester

Fullständiga blodkroppsräkningar, lever- och njurfunktionstester och elektrolytkontroller bör utföras regelbundet. Elektrolyter ska kontrolleras på nytt varje dag före behandling.

Hos patienter med risk för tumörlyssyndrom (TLS) (t ex med förhöjd urinsyrenivå före behandling, nedsatt njurfunktion eller användning av nefrotoxiska läkemedel), rekommenderas utvärdering före behandling. Laboratorietester av njurfunktionen rekommenderas före (helst 24 timmar) och under administrering av amsakrin.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Vaccin

Vaccinering mot influensa eller pneumokocker under pågående immunosuppressiv terapi har associerats med försämrat immunsvaret mot vaccinet. Generellt bör alla typer av levande vacciner undvikas under behandling med amsakrin.

Andra cytotoxiska medel:

Biverkningar kan förstärkas genom användning av andra cytotoxiska medel.

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken för amsakrin

Effekterna av andra läkemedel på farmakokinetiken för amsakrin har inte studerats. Amsakrin genomgår en omfattande metabolisering, men de katalyserande enzymernas och transportörernas identitet är okänd. Samtidig användning av starka enzymhämmare eller -inducerare bör om möjligt undvikas.

Effekter av amsakrin på farmakokinetiken för andra läkemedel

Det har inte studerats huruvida amsakrinet kan agera som en enzymhämmare eller -inducerare. Därför bör andra läkemedel användas med försiktighet tillsammans med amsakrin.

Studier på djur indikerar att amsakrin kan hämma metabolismen hos metotrexat, vilket resulterar i ökad metotrexatexponering, men den kliniska relevansen för denna observation är okänd.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillgängliga data från användning av amsakrin hos gravida kvinnor för bedömning av skadliga effekter. Det är dock möjligt att skadliga farmakologiska effekter uppstår under graviditet. Djurstudier har visat teratogenicitet och andra reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Baserat på djurstudier och substansens verkningsmekanism bör användning under graviditet undvikas, särskilt under de första tre månaderna.

I varje individuellt fall ska fördelarna med behandlingen vägas mot riskerna för fostret.

Patienten ska informeras om de möjliga riskerna för fostret.

Preventivmedel för män och kvinnor

På grund av amsakrinets verkningsmekanism och möjliga biverkningar för fostret måste kvinnor i fertil ålder använda effektiva preventivmedel under behandling och upp till tre månader efteråt.

För män gäller detta under behandling och upp till sex månader efteråt.

Amning

Det är okänt om amsakrin utsöndras i bröstmjolk. Amning är kontraindicerat under behandling med amsakrin.

Fertilitet

Reversibel azoospermi har beskrivits hos människor. Trots avsaknad av slutgiltiga uppgifter, tyder vissa rapporter på att amsakrin kan påverka fertiliteten hos kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga kända data om denna påverkan finns. Med hänsyn till de biverkningar som rapporterats uppmanas patienter till försiktighet vid bilkörning och användning av maskiner efter behandling med amsakrin.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är illamående och/eller kräkningar, anemi, feber och infektion. Smärta och flebit vid infusion har rapporterats.

Alla patienter som har fått en terapeutisk dosering av amsakrin uppvisar benmärgsdepression. Huvudsakliga komplikationer är infektioner och blödningar. Minimalt antal vita blodceller uppstår dag 5–12, vanligen följt av total återhämtning på dag 25. Mönstret vid minskning av trombocyter är liknande det hos leukocyter.

I tabellen nedan presenteras alla biverkningar enligt MedDRA klassificering av organsystem och frekvens, mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $<1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $<1/100$); sällsynta ($\geq 1/10.000$ till $<1/1000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<i>Infektioner och infestationer</i>	
Vanliga	Infektion
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
Vanliga	Trombocytopeni, pancytopeni, blödning
Sällsynta	Anemi, granulocytopeni, leukopeni
<i>Immunsystemet</i>	

Sällsynta	Överkänslighet, anafylaktisk reaktion, ödem
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Hypokalemi
Sällsynta	Viktminskning, viktökning
Ingen känd frekvens	Hyperurikemi
Psykiska störningar	
Vanliga	Känslomässig labilitet
Sällsynta	Letargi, förvirring
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Grand mal-anfall ¹
Sällsynta	Huvudvärk, hypoestesi, yrsel, perifer neuropati
Ögon	
Sällsynta	Synrubbingar
Hjärtat	
Vanliga	Kardiotoxicitet, arytmier, kongestiv hjärtsvikt ²
Sällsynta	Förmaksflimmer, sinustakykardi, ventrikelflimmer ³ , ventrikulärrytm, kardiomyopati, bradykardi, onormalt EKG, försämrad intektionsfraktion
Blodkärl	
Mycket vanliga	Hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	Dyspné
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Illamående, kräkningar (lindriga till måttliga), diarré, buksmärtor, stomatit ⁴
Vanliga	Gastrointestinal blödning
Lever- och gallvägar	
Vanliga	Hepatit, ikterus, leversvikt (se avsnitt 4.2)
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Purpura
Vanliga	Alopeci, urtikaria och utslag
Njurar och urinvägar	
Vanliga	Hematuri
Sällsynta	Anuri, proteinuri, akut njursufficiens
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Flebit vid infusionsstället
Vanliga	Feber, Irritation vid injektionsstället, nekros, hudinflammation ⁵
Undersökningar	
Mycket vanliga	Förhöjda leverenzym (se avsnitt 4.4).
Sällsynta	Ökade halter av bilirubin, urea, alkalinfosfater och kreatinin i blodet

¹ Ibland i kombination med hypokalemi

² Särskilt hos barn förbehandlade med antracykliner

³ Dödligt eller livshotande, vanligen hos patienter med hypokalemi

⁴ Munslemhinnan och mag-tarmkanalen påverkas ofta och i olika grad från mildt till livshotande. Hela munslemhinnan kan bli påverkad. Återhämtningen tar flera veckor.

⁵ Relaterat till koncentrationen av amsakrin som infunderas (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen särskild antidot vid överdosering. Symptomatisk och stödjande behandling ges. Blödning och infektion som orsakas av benmärgshypoplasi eller aplasi kan kräva intensiv stödjande behandling med röda blodkroppar, granulocyt- eller trombocyttransfusion och adekvat antibiotika. Kraftfull symptomatisk behandling kan bli nödvändig vid kraftig mukositet, kräkningar eller diarré.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska och immunomodulerande medel, andra antineoplastiska medel
ATC-kod: L01XX01

Amsalyo innehåller amsakrin som är ett syntetiskt akridinderivat med cytostatisk effekt. Substansen är starkt vävnadsretande. Verkningsmekanismen är inte helt klarlagd men hänförs till substansens förmåga att binda till DNA. Amsakrin hämmar syntesen av DNA, medan syntesen av RNA är opåverkad. I cellkultur har visats att celler under delning är två till fyra gånger mer känsliga än vilande celler. Den dosbegränsande toxiciteten utgörs av benmärgsdepression, varför Amsalyo är särskilt lämpat vid behandling av akut leukemi. I kliniska studier sågs ingen korsresistens med antracyklinantibiotika. Amsalyo kan ges i kombination med cytarabin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Intravenös infusion av 90 mg/m² i över 1 timme ger maximal plasmakoncentration av 4,8 mikrog/ml. Plasmaprotein-bindningsgraden är ca 97 %, och den skenbara distributionsvolymen är 70-110 L/m².

Metabolism

Amsakrin metaboliseras i hög grad i levern, men de katalyserande enzymernas identitet är till stor del okänd. Amsakrins främsta metaboliseringsväg är oxidation till den reaktiva kinon-diminintermediären följt av konjugation med GSH vid positionerna C-5' och C-6' i anilinringen.

Eliminering

Utsöndring sker i stor utsträckning via gallan, huvudsakligen som 5'- och 6'-GSH-metaboliter och som metaboliter i urin. Elimineringen är bifasisk med en terminal halveringstid på 6-9 timmar. En begränsad del av dosen (≈10 %) utsöndras oförändrad i urinen. Resten av dosen utsöndras som metaboliter i galla och urin. Frekvensen för total plasmaclearance är 200-300 ml/min per m². Inom 72 timmar finns cirka 40 % av den givna dosen i urinen, som metaboliter eller oförändrad substans.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Ökad halveringstid förekommer hos patienter med nedsatt leverfunktion. Utsöndringen i urinen av oförändrat amsakrin under 72 timmar, vanligtvis omkring 12 % av dosen, har rapporterats minska till endast 2 % hos patienter med nedsatt njurfunktion och öka till 20 % hos patienter med nedsatt leverfunktion. Efter administrering av [¹⁴C]amsacrine var den totala isotopmärkta mängden som utsöndrats i urinen 35 % hos patienter med normal organfunktion, 49 % hos patienter med nedsatt leverfunktion och 2-16 % hos patienter med nedsatt njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det är känt att amsakrin huvudsakligen producerar toxiska effekter på grund av de myelosuppressiva egenskaperna. Upprepad administrering orsakar även biverkningar i mag-tarmkanalen och slemhinnor hos djur.

Eftersom amsakrin interfererar med DNA-syntesen har det kraftiga genotoxiska och cytotoxiska egenskaper och substansen kategoriseras som ett för människor cancerframkallande ämne av klass 2B av WHO och IARC. Amsakrin är i viss mån genotoxiskt i både icke-humana och humana däggdjursceller. Studier av karcinogenes för amsakrin hos råttor indikerar en ökad incidens av små intestinala adenokarcinom och hos honråttor en signifikant ökad incidens av brösttumörer.

Amsakrin har visat sig inducera aneuploidi och dödande av differentierande spermatogonier hos möss och är embryotoxiskt, fetotoxiskt och teratogent hos råttor. Dessa resultat utgör en bas för genetisk rådgivning till patienter som behandlas med amsakrin och rekommendationer för födelsekontroll för både män och kvinnor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mjölksyra

6.2 Inkompatibiliteter

Inga andra lösningar än glukos får användas vid beredning av läkemedlet, som beskrivs i avsnitt 4.2, eftersom amsakrin är inkompatibelt med kloridjoner.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter beredning har produktens kemiska och fysiska stabilitet påvisats under fem dagar vid 25°C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring före användning på användaren.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30° C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver i en 50 ml injektionsflaska (brunt typ I glas) med en propp (bromobutyl); kartong med fem injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Förutom de vanliga försiktighetsåtgärderna för att bevara steriliteten hos injektionslösningar behöver du:

- skyddsrock med långa ärmar som sluter tätt vid handleden, för att undvika att lösningen kommer i kontakt med huden
- munskydd och skyddsglasögon
- engångshandskar av PVC, inte latex, efter aseptisk handtvätt
- bereda lösningen på ett underlägg

- avbryta infusionen om injektion sker utanför venen
- kassera allt material som användes vid beredningen av lösningen (sprutor, kompresser, underlägg, injektionsflaskor) i avsedd behållare
- destruera toxiskt avfall
- hantera exkret och uppkastningar med försiktighet.

Gravida kvinnor bör undvika att hantera cytotoxiska medel.

Efter att 50 ml vatten för injektionsvätskor tillsatts i injektionsflaskan med frystorkat pulver ska injektionsflaskan blandas försiktigt, utan att skakas, och sedan tillåtas att vila i ca 15 minuter. Upprepa, efter 15 minuter vila, om det behövs tills dess att en klar lösning med intensiv orange färg erhålls. För stabiliteten för den utspädda lösningen se avsnitt 6.3.

Lösningen som har beretts på detta sätt ska injiceras intravenöst i form av en infusion.

För att förbereda infusionen, ta 50 ml isoton glukoslösning från 500 ml-påsen och ersätt med den beredda amsakrinlösningen.

Isoton natriumkloridlösning får inte användas (risk för utfällning av amsakrin).

Cytostatika ska hanteras enligt nationella anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt lokala anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eurocept International BV
Trappans 5
1244 RL Ankeveen
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

41197

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 05/02/2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16/05/2024