

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

Behandling 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 sjukdomskaraktäristika, 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.

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 pediatriiska 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 kroppsdelen 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. Laboratorietester av lever- och njurfunktionen måste utföras före och under administreringen. Övervakningen av leverfunktionen ska omfatta serumbilirubin, transaminaser (GOT och GPT) och alkalisk fosfatas. Laboratorietester av leverfunktionen rekommenderas före (helst 24 timmar) och regelbundet under administrering av amsakrin. Dessutom bör serumkalium vara >4 mEq/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. Laborietester 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 amsakrins 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).

Infektioner och infestationer	
Vanliga	Infektion
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga	Trombocytopeni, pancytopeni, blödning
Sällsynta	Anemi, granulocytopeni, leukopeni
Immunsystemet	
Sällsynta	Överkänslighet, anafylaktisk reaktion, ödem
Metabolism och nutrition	

Vanliga	Hypokalemi
Sällsynta	Viktninskning, 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	Synrubbningar
Hjärtat	
Vanliga	Kardiotoxicitet, arytm, kongestiv hjärtsvikt ²
Sällsynta	Förmaksflimmer, sinustakykardi, ventrikelflimmer ³ , ventrikulärrytm, kardiomyopati, bradykardi, onormalt EKG, försämrade intakfraktioner
Blodkärl	
Mycket vanliga	Hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	Dyspné
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Illamående, kräkningar (lindriga till måttliga), diarré, buksmärter, 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 administrationsstället	
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, alkaliska fosfater 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:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

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 trombocytttransfusion och adekvat antibiotika. Kraftfull symptomatisk behandling kan bli nödvändig vid kraftig mukositis, kräkningar eller diarré.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska och immunomodulerande medel, andra antineoplastiska medel

ATC-kod: L01XX01

Verkningsmekanism

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.

Farmakodynamisk effekt, klinisk effekt och säkerhet

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-diimin-intermediären 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.

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 injektion 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 från 500 ml-påsen med isoton glukoslösning 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

56309

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2018-06-14

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-04-28