



9. maj 2016

PRODUKTRESUMÉ

for

Amekrin, koncentrat og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
29052

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Amekrin

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Hver ml koncentrat til opløsning til infusion indeholder 50 mg amsacrin.
Hvert hætteglas med 1,5 ml koncentrat til opløsning med henblik på infusion indeholder 75 mg amsacrin.
Hver ml koncentrat efter den første fortynding med solvens indeholder 5 mg amsacrin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM
Koncentrat og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
Koncentrat: Klar, orange/rød væske med en pH-værdi på mellem 3,5 og 4,5.
Solvens: Klar opløsning med en pH-værdi på mellem 2,5 og 3,5.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Substituerende behandling af refraktær/recidiverende akut myeloid leukæmi (AML) hos voksne i kombination med andre kemoterapeutiske stoffer.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Behandling med Amekrin bør igangsættes af eller i samarbejde med en læge med erfaring med behandling med cytostatika. Inden opstart af behandling skal kaliumniveauet i serum fastlægges og korrigeres. Amekrin gives i kombination med andre cytostatika. Et kaliumniveau i serum på >4 mEq/l forud for administration anbefales.

Induktionsfase: Den optimale dosis er individuel og afhænger af kombinationen. Den sædvanlige dosis pr. behandlingsperiode er 300-650 mg/m², som fordeles over 3-7 dage. Den samlede dosis i behandlingsperioden bør ikke overstige 750 mg/m². Det kan være nødvendigt med mere end én behandlingsperiode for at opnå remission.

Konsoliderings-/vedligeholdelsesfase: Der gives sammenlignelige eller noget lavere doser end i induktionsfasen.

Nyreinsufficiens

Det anbefales at udvise varsomhed ved administration af amsacrin til patienter med nyreinsufficiens. Hos patienter med mild renal dysfunktion frarådes justering af startdosis. Hos patienter med moderat til svær nyreinsufficiens bør det overvejes at reducere startdosis med omkring 20-30 %. Det kan være nødvendigt med efterfølgende dosisjustering baseret på klinisk toksicitet.

Leverinsufficiens:

Det anbefales at udvise varsomhed ved administration af amsacrin til patienter med leverinsufficiens. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med mild hepatisk dysfunktion. Hos patienter med moderat til svær leverinsufficiens bør det overvejes at reducere startdosis med omkring 20-30 %. Det kan være nødvendigt med efterfølgende dosisjustering baseret på klinisk toksicitet.

Ældre

Der er ingen relevante oplysninger om alderens betydning for farmakokinetikken eller tolerabiliteten af amsacrin.

Pædiatrisk population

Amsacrin er ikke godkendt til brug hos pædiatriske patienter. Der er ingen relevante oplysninger om alderens betydning for farmakokinetikken eller tolerabiliteten af amsacrin.

Behandlingskontrol

I induktionsfasen bør der være nøje observation og laboratorieovervågning af patienterne på et hospital. Transfusion af erythrocytter og trombocytter bør være til rådighed.

Kaliumniveauet i serum, EKG samt lever- og nyrefunktion bør regelmæssigt kontrolleres.

Administration

Intravenøs brug.

Amekrin skal fortyndes i 500 ml glukoseopløsning og administreres som en intravenøs infusion over 1-2 timer. Ved doser på 125 mg/m² og derover bør varigheden af infusionen være mindst 90 minutter.

Se pkt. 6.6 for en vejledning i fortynding af lægemidlet inden administration.

Opløsninger med andet end glucose må ikke anvendes, og Amekrin er ikke kompatibel med chloridioner.

Anvend altid kanyler af glas ved fjernelse og overførsel af de koncentrerede opløsninger.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

- Tydelig knoglemarvssuppression som følge af behandling med cytostatika eller strålebehandling.
- Laktation.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Amsacrin bør altid anvendes under en onkologs stringente kontrol, helst på steder, hvor man har erfaring med denne type behandling.

Knoglemarvssuppression

Amsacrin kan medføre svær knoglemarvsdepression, hvorfor der er behov for hyppige blodprøver. Infektioner og blødninger kan være fatale. Ved forekomst af eksisterende knoglemarvsdepression, der skyldes lægemidler, bør amsacrin administreres med varsomhed og ekstra kontroller. Hertil kommer, at hvis faldet i leukocytter eller erythrocytter bliver for kraftigt, kan det være nødvendigt at seponere behandling med amsacrin eller reducere dosis. Erythrocytter og trombocytter bør være til rådighed til transfusion tillige med andre behandlingsformer for knoglemarvsdepression.

Hyperurikæmi

Amsacrin kan inducere hyperurikæmi sekundært til hurtig lysering af neoplastiske celler. Omhyggelig overvågning af urinsyreniveauet i blod anbefales, især med hensyn til mulige konsekvenser for nyrefunktionen. Det bør overvejes at reducere urinsyreniveauet profylaktisk før eller samtidig med behandling med amsacrin.

Patienter med lever- eller nyreinsufficiens

Toksicitet ved de anbefalede doser øges ved lever- eller nyreinsufficiens. Laboratorieundersøgelse af nyre- og leverfunktion er nødvendig før og under administration. Overvågning af leverfunktionen bør omfatte bilirubin i serum, transaminaser (GOT og GPT) og alkalisk fosfatase. Laboratorieundersøgelser af leverfunktionen anbefales før (helst 24 timer) og regelmæssigt under administration af amsacrin. Hertil kommer, at kalium i serum bør være >4 mEq/l før administration.

Bivirkninger

Lægen bør være opmærksom på allergiske reaktioner (anafylaksi, ødem og hudreaktioner), gastrointestinale problemer og epileptiske anfald (epileptiske anfald, der skyldes anvendelsen af amsacrin, kan behandles med standardbehandling). Lokal nekrose kan forekomme med extravasering af amsacrin (se pkt. 4.8). Irritation på injektionsstedet kan forebygges ved at fortynde amsacrin i en større mængde 5 % glukose samt sprede infusionen ud over en længere periode (min. 1 time).

Hjertefunktion

Det anbefales af overvåge hjerterytmen med henblik på detektering af kardiotoxicitet. Patienter med hypokalæmi har øget risiko for ventrikelflimren. Risikoen for udvikling af arytmi kan minimeres ved at sikre, at kaliumniveauet i serum er normalt umiddelbart før og under administration af amsacrin.

Hypokalæmi bør korrigeres før administration af amsacrin.

Forbigående hypomagnesiæmi kan øge risikoen for hjertearytmi. Det anbefales at korrigere magnesiumniveauet i serum før administration af amsacrin.

Porfyri

I lægemiddeldatabasen for akut porfyri tyder det på, at amsacrin muligvis er porfyrisk.

Laboratorieundersøgelser

Komplet blodtælling, undersøgelse af lever- og nyrefunktion og elektrolytmåling bør foretages regelmæssigt. Elektrolytter bør vurderes forud for behandling hver dag.

En evaluering forud for behandling anbefales til patienter med risiko for tumorlysesyndrom (TLS) (f.eks. forhøjet urinsyre forud for behandling, kompromitteret nyrefunktion eller brug af nefrotoksiske lægemidler). Laboratorieundersøgelser af nyrefunktionen anbefales før (helst 24 timer) og under administration af amsacrin.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamiske interaktioner:

Vacciner

Samtidig influenza- eller pneumokokvaccination og immunosuppressiv behandling er blevet kædet sammen med nedsat immunrespons over for vaccinen. Generelt bør alle former for vaccine med levende organismer undgås ved behandling med amsacrin.

Andre cytotoxiske stoffer:

Bivirkninger kan blive forstærket ved brug med andre cytotoxiske stoffer.

Farmakokinetiske interaktioner

Andre lægemidlers indvirkning på farmakokinetikken for amsacrin

Andre lægemidlers indvirkning på farmakokinetikken for amsacrin er ikke blevet undersøgt. Amsacrin metaboliseres i høj grad, men identiteten af de katalyserende enzymer og transportører er ikke kendt. Samtidig brug af kraftige enzymhæmmere eller -aktivatorer bør om muligt undgås.

Amsacrins indvirkning på farmakokinetikken for amsacrin

Det er ikke blevet undersøgt, om amsacrin kan fungere som en hæmmer eller aktivator af enzymer. Det betyder, at samtidig brug af andre lægemidler sammen med amsacrin bør ske med forsigtighed.

Dyreforsøg indikerer, at amsacrin potentielt hæmmer methotrexats metabolisering, hvilket medfører øger methotrexateksponering, men den kliniske relevans af denne observation er ikke kendt.

4.6 Graviditet og amning

Fertilitet

Reversibel azoospermi hos mennesker er blevet beskrevet. Selvom der ikke forefindes endelige data, antyder visse rapporter, at amsacrin kan påvirke kvinders fertilitet.

Graviditet

Data fra brug af amsacrin hos gravide kvinder er ikke rådighed til vurdering af mulige skadevirkninger. Der er dog mulighed for skadelige farmakologiske effekter under graviditet.

Dyreforsøg har påvist teratogenicitet og anden reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Baseret på dyreforsøg og stoffets virkningsmekanisme frarådes brug under graviditet, især i første trimester.

I alle tilfælde bør fordelene ved behandling afvejes i forhold til risiciene for fosteret. Patienten skal informeres om den mulige risiko for fosteret.

Prævention hos kvinder og mænd

Amsacrins virkningsmekanisme og mulige bivirkninger i forhold til fosteret medfører, at kvinder i den fødedygtige alder skal anvende antikonceptiva under behandlingen og i op til 3 måneder derefter og mænd under behandlingen og i op til 6 måneder derefter.

Amning

Det er ukendt, om amsacrin udskilles i human mælk. Amning er kontraindiceret under behandling med amsacrin.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Der findes ingen data om dette. Som følge af indberettede bivirkningsprofiler anbefales det, at patienter udviser varsomhed ved kørsel eller betjening af maskiner efter administration af amsacrin.

4.8 Bivirkninger

De mest almindelige bivirkninger er kvalme og/eller opkastning, anæmi, feber og infektion. Smerter og flebitis efter infusion er blevet indberettet.

Alle patienter, der behandles med terapeutiske doser af amsacrin, udviser knoglemarvsdepression. De primære komplikationer er infektion og blødning. Et minimalt leukocytalt ses på dag 5-12, sædvanligvis efterfulgt af komplet regeneration på dag 25. Mønsteret for hæmning af trombocytter minder om mønsteret for leukocytter.

I nedenstående tabel vises alle bivirkninger i henhold til MedDRA-systemets organklasse og frekvens, meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældnen ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>	
Almindelig	Infektion
<i>Blod og lymfesystem</i>	
Almindelig	Trombocytopeni, pancytopeni, hæmoragi
Sjældnen	Anæmi, granulocytopeni, leukopeni
<i>Immunsystemet</i>	
Sjældnen	Hypersensitivitet, anafylaktisk reaktion, ødem
<i>Metabolisme og ernæring</i>	
Almindelig	Hypokalæmi
Sjældnen	Vægttab, vægtforøgelse
Ikke kendt	Hyperurikæmi
<i>Psykiske forstyrrelser</i>	
Almindelig	Affektlabilitet
Sjældnen	Letargi, forvirring
<i>Nervesystemet</i>	
Almindelig	Grand mal-anfald ¹

Sjælden	Hovedpine, hypoæstesi, svimmelhed, perifer neuropati
Øjne	
Sjælden	Synsforstyrrelser
Hjerte	
Almindelig	Kardiotoksicitet, arytmi, kongestiv hjerteinsufficiens ²
Sjælden	Atrieflimren, sinustakykardi, ventrikelflimren ³ , ventrikulære arytmier, kardiomyopati, bradykardi, unormalt EKG, reduceret uddrivningsfraktion
Vaskulære sygdomme	
Meget almindelig	Hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	
Almindelig	Dyspnø
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Kvalme, opkastning (mild til moderat), diarré, mavesmerter, stomatitis ⁴
Almindelig	Blødning i mave-tarm-kanalen
Lever og galdeveje	
Almindelig	Leverbetændelse, gulsot, leverinsufficiens (se pkt. 4.2)
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig	Purpura
Almindelig	Hårtab, nældefeber og udslæt
Nyrer og urinveje	
Almindelig	Hæmaturi
Sjælden	Anuri, proteinuri, akut nyreinsufficiens
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig	Flebitis på infusionsstedet
Almindelig	Pyreksi Irritation på injektionsstedet, nekrose, inflammation i huden ⁵
Undersøgelser	
Meget almindelig	Stigning i leverenzymmer (se pkt. 4.4).
Sjælden	Stigning i bilirubin i blod, øget urea i blod, øget alkalisk fosfatase i blod, øget kreatinin i blod

¹ Kan høre sammen med hypokalæmi², især hos pædiatriske patienter, forbehandles med antracykliner

³ Fatal eller livstruende, sædvanligvis hos patienter med hypokalæmi

⁴ Slimhinder i mund og spiserør påvirkes ofte med en sværhedsgrad fra mild til livstruende. Alle orale slimhinder kan blive påvirket, med en regenerationstid på flere uger.

⁵ Hører sammen med koncentrationen af det infunderede amsacrin (se pkt. 4.4)

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1

4.9 Overdosering

Der er ingen kendt modgift i tilfælde af overdosering. Behandling bør være symptomatisk og understøttende.

Blødning og infektion, der skyldes knoglemarvshypoplasi eller -aplasi, kan kræve intensiv understøttende behandling med infusion af erythrocytter, granulocytter eller trombocytter og relevant antibiotika.

Kraftig symptomatisk behandling kan være nødvendigt til behandling af svær mucositis, opkastning eller diarré.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: L 01 XX 01. Antineoplastiske eller immunomodulerende stoffer, bortset fra antineoplastiske stoffer.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Amekrin indeholder amsacrin, som er et syntetisk acridinderivat med cytostatisk effekt. Stoffet indeholder et kraftigt vævsirriterende middel. Virkningsmekanismen er ikke fuldstændigt klarlagt, men tilskrives stoffets evne til at binde sig til DNA. Amsacrin hæmmer syntesen af DNA, mens syntesen af RNA ikke påvirkes. Det er påvist i cellekulturer, at der under delingen er to til fire gange flere sensitive celler end hvilende celler. Den dosisbegrænsende toksicitet forårsages af knoglemarvsdepression, hvorfor Amekrin er særligt velegnet til behandling af akut leukæmi. Der er ikke observeret krydsresistens med antibiotika af tetracyclinklassen i kliniske undersøgelser. Amekrin kan gives i kombination med cytarabin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fordeling

Intravenøs infusion af 90 mg/m² over 1 time resulterer i en maksimal koncentration på 4,8 mg/ml i plasma. Graden af proteinbinding i plasma er ca. 97 %, og den angivelige fordelingsmængde er 70-110 l/m².

Biotransformation

Amsacrin metaboliseres kraftigt i leveren, men de katalyserende enzymeres identitet er stort set ukendt. Den primære metaboliseringsvej for amsacrin er oxydering til den reaktive quinoen diimine-intermediær efterfulgt af konjugation med GSH på anilinringens C-5`- og C-6`-position.

Elimination

Udskillelse sker i høj grad via galden, primært som 5`- og 6`-GSH-metabolitter, og som metabolitter i urinen. Eliminationen er tofaset med en afsluttende halveringstid på 6-9 timer. En begrænset del af dosis (ca. 10 %) udskilles uændret i urinen. Resten af dosis

udskilles som metabolitter i galde og urin. Den samlede udskilleleshastighed for plasma er 200-300 ml/min pr. m². Inden for 72 timer findes ca. 40 % af den administrerede dosis i urinen som metabolitter eller uændret stof.

Nyre- og leverinsufficiens

Der er observeret øget halveringstid hos patienter med svækket leverfunktion. Der har været tilfælde, hvor udskillelsen i urin af uændret amsacrin over 72 timer, typisk omkring 12 % af dosen, falder til kun 2 % hos patienter med nyreinsufficiens og øges til 20 % hos patienter med leverinsufficiens. Efter administration af [¹⁴C]amsacrin var den samlede mængde af udskilt radioaktivt mærket stof i urin 35 % hos patienter med normal organfunktion, 49 % hos patienter med leverinsufficiens og 2-16 % hos patienter med nyreinsufficiens.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Det er kendt, at amsacrin producerer sine toksiske effekter primært pga. stoffets myelosuppressive egenskaber. Gentagen administration kan endvidere medføre bivirkninger i mave-tarm-systemet og slimhinder hos dyr.

Amsacrin påvirker syntesen af DNA, hvorfor det har potente genotoksiske og cytotoxiske egenskaber, og stoffet er kategoriseret som et carcinogen i klasse 2B for mennesker af WHO og IARC. Amsacrin er lettere genotoksisk i både humane og ikke-humane mammale celler. Carcinogenicitetsforsøg med amsacrin i rotter indikerer øget incidens af små intestinale adenocarcinomer og signifikant forøget incidens af mammatumorer i hunrotter.

Det er blevet påvist, at amsacrin inducerer aneuploidi og drab af differentierende spermatogoni i mus, og kan være embryotoksisk, føtotoksisk og teratogenisk i rotter. Disse resultater giver et fundament for genetisk rådgivning af patienter, der behandles med amsacrin, og anbefalinger til både mænds og kvinders brug af antikonceptiva.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning:
N,N-dimethylacetamid

Solvens:
Mælkesyre
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Amsacrin er ikke kompatibel med chloridioner. Natriumchloridopløsninger må ikke anvendes. Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Der skal altid anvendes kanyler af glas ved fjernelse og overførsel af de koncentrerede opløsninger. Se pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

1 år.

Fortyndet opløsning (blandet koncentrat og solvens, før yderligere fortynding):
Den fortyndede opløsning bør anvendes omgående til yderligere fortynding. Der er dog påvist kemisk og fysisk stabilitet i brug i 48 timer ved opbevaring ved 2-25° C. Ved opbevaring i 24-48 timer bør den fortyndede opløsning yderligere fortyndes og omgående anvendes.

Opløsning til infusion:

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet i brug for opløsningen til infusion i 48 timer ved opbevaring ved 2-25° C. Den kemiske og fysiske stabilitet i brug for den fortyndede opløsning fra den første fortynding og den yderligere fortyndede opløsning til infusion er ikke blevet påvist for mere end i alt 48 timer.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes omgående. Opbevaringstider i brug og forholdene inden brug er brugerens ansvar, hvis produktet ikke anvendes med det samme, og disse vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2-8° C, medmindre genfortynding/fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Se pkt. 6.3 for oplysninger om opbevaringsbetingelser for det fortyndede lægemiddel.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning: Hætteglas af glas med 3,2 ml (hvert hætteglas med 1,5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 75 mg amsacrin), Ph. Eur.-glastype I, klart glas, Flurotec®- belagt injektionsstopper af brombutyl med gul flip-off-forsegling af aluminium.

Solvens: Hætteglas af glas med 20 ml (hvert hætteglas med solvens indeholder 13,5 ml af en opløsning af mælkesyre i vand til injektionsvæsker som en klar opløsning), Ph. Eur.-glastype I, ravfarvet glas, chlorobutylstopper med flip-off-forsegling af aluminium.

Pakkestørrelse 1 x 6 hætteglas med koncentrat til infusionsvæske, opløsning og 6 hætteglas med solvens.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Klargøring af lægemidlet

Koncentratet skal fortyndes med den medfølgende solvens. Den fortyndede opløsnings udseende er klar orange uden partikler.

Den fortyndede opløsning tilføjes derefter min. 500 ml glucose 50 mg/ml. Denne opløsnings udseende er klar orange uden partikler.

Det er ikke tilladt at anvende andet end glucose til opløsning.

Der skal altid anvendes kanyler af glas ved fjernelse og overførsel af de koncentrerede opløsninger.

1,5 ml koncentratet overføres aseptisk til injektionsflasken med solvens og rystes forsigtigt, indtil opløsningen er klar (opløsningens koncentration er 5 mg/ml amsacrin). 75 mg, 90 mg og 120 mg amsacrin svarer til hhv. 15 ml, 18 ml og 24 ml fortyndet opløsning.

Bemærk: Den fortyndede opløsning må ikke injiceres, før den er blevet yderligere fortyndet med min. 500 ml glucoseopløsning 50 mg/ml.

Håndtering

Cytostatika bør håndteres i henhold til nationale retningslinier.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Hvis opløsningen kommer i kontakt med øjne eller slimhinder, skylles stedet med vand i rigelig mængde. Ved kontakt med hud afvaskes området omgående med rigelig vand og sæbe. Søg læge, hvis irritationen ikke går væk efter vask med vand og sæbe. I tilfælde af ekstravasal administration skylles med lidt glukoseopløsning 50 mg/ml, hvorefter den pågældende kropsdel omgående afkøles. Infusionen standses, og startes i et andet kar.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Nordmedica A/S
Jægersborg Alle 164
2820 Gentofte

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

53392

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

5. februar 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

9. maj 2016