

9. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Amsalyo, pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

33050

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Amsalyo

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 75 mg amsacrin. Efter rekonstituering indeholder hver ml opløsning 1,5 mg amsacrin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Orangerødt lyofiliseret pulver.

**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 administration**

**Dosering**

Behandlingen skal overvåges af en læge, der har erfaring med behandling af patienter med AML. Inden opstart af behandling skal kaliumniveauet i serum fastlægges og korrigeres. Et kaliumniveau i serum på >4 mEq/l forud for administration anbefales. Amsacrin gives i kombination med andre cytostatika.

Der findes mange dosisniveauer og doseringsplaner, som afhænger af anden samtidig behandling, patient- og sygdomskarakteristika, knoglemarvsreserve og hæmatotoksicitet samt behandlingsrespons. Der henvises til den protokol, patienten behandles efter, og til gældende retningslinjer. Doseringsplaner indberettet for induktionsbehandling kombineret med kemoterapi omfatter typisk doser på 90-150 mg/m2 dagligt i 3-5 dage i træk. Til konsoliderende behandling kan der overvejes lavere doser.

Nyreinsufficiens

Det anbefales at udvise varsomhed ved administration af amsacrin til patienter med nyreinsufficiens, se pkt. 5.2.Hos patienter med mild renal dysfunktion (GFR 60-89 ml/min/1,73 m2) frarådes justering af startdosis.Hos patienter med moderat til svær nyreinsufficiens (GFR < 59 ml/min/1,73 m2) 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, se pkt. 5.2. Dosisjustering er ikke nødvendigt 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 erytrocytter og trombocytter bør være til rådighed. Kaliumniveauet i serum, EKG samt lever- og nyrefunktion bør regelmæssigt kontrolleres.

**Administration**

Administration foretages udelukkende som intravenøs infusion over mindst 60 minutter for at forebygge lokalirritation (risiko for flebitis).

Ved daglig infusion eller kontinuerlig døgninfusion anbefales det at indsætte et centralt kateter for at forebygge risikoen for flebitis. I tilfælde af ekstravasal administration anbefales det at skylle med lidt glukoseopløsning 50 mg/ml, hvorefter den pågældende kropsdel omgående skal afkøles. Infusionen skal afbrydes og påbegyndes i en anden blodåre.

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

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for amsacrin eller acridinderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført under pkt. 6.1.
* Tydelig knoglemarvssuppression som følge af behandling med cytostatika eller strålebehandling.
* Laktation.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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 trombocytter bliver for kraftigt, kan det være nødvendigt at seponere behandling med amsacrin eller reducere dosis. Erytrocytter 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 blodet 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 nødvendigt 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 ekstravasation 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 at overvåge hjerterytmen med henblik på detektering af kardiotoksicitet. 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 cytotoksiske stoffer*

Bivirkninger kan blive forstærket ved brug med andre cytotoksiske 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.

*Andre lægemidlers 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 Fertilitet, graviditet og amning**

*Graviditet*

Data fra brug af amsacrin hos gravide 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.

*Fertilitet*

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

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og 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 leukocyttal 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 (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |
| --- | --- |
| ***Infektioner og parasitære sygdomme*** | |
| Almindelig | Infektion |
| ***Blod og lymfesystem*** | |
| Almindelig | Trombocytopeni, pancytopeni, hæmoragi |
| Sjælden | Anæmi, granulocytopeni, leukopeni |
| ***Immunsystemet*** | |
| Sjælden | Hypersensitivitet, anafylaktisk reaktion, ødem |
| ***Metabolisme og ernæring*** | |
| Almindelig | Hypokalæmi |
| Sjælden | Vægttab, vægtforøgelse |
| Ikke kendt | Hyperurikæmi |
| ***Psykiske forstyrrelser*** | |
| Almindelig | Affektlabilitet |
| Sjælden | Letargi, forvirring |
| ***Nervesystemet*** | |
| Almindelig | Grand mal-anfald1 |
| Sjælden | Hovedpine, hypoæstesi, svimmelhed, perifer neuropati |
| ***Øjne*** | |
| Sjælden | Synsforstyrrelser |
| ***Hjerte*** | |
| Almindelig | Kardiotoksicitet, arytmi, kongestiv hjerteinsufficiens2 |
| Sjælden | Atrieflimren, sinustakykardi, ventrikelflimren3, 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, stomatitis4 |
| 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 huden5 |
| ***Undersøgelser*** | |
| Meget almindelig | Stigning i leverenzymer (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 hypokalæmi

2 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 vigtigt. 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

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**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 transfusion af erytrocytter, 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**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske eller immunomodulerende stoffer, bortset fra antineoplastiske stoffer, ATC-kode: L01XX01.

Amsalyo 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 2-4 gange flere sensitive celler end hvilende celler. Den dosisbegrænsende toksicitet forårsages af knoglemarvsdepression, hvorfor Amsalyo er særlig velegnet til behandling af akut leukæmi. Der er ikke observeret krydsresistens med antibiotika af antracyklinklassen i kliniske undersøgelser. Amsalyo 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 enzymers identitet er stort set ukendt. Den primære metaboliseringsvej for amsacrin er oxidering 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 udskillelseshastighed 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 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 Non-kliniske 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 cytotoksiske 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 Hjælpestoffer**

Mælkesyre

**6.2 Uforligeligheder**

Der må ikke anvendes andre opløsninger end glukose til klargøringen af lægemidlet, som beskrevet under pkt. 4.2, da amsacrin er uforligeligt med chloridioner.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter rekonstituering

Lægemidlets fysiske og kemiske stabilitet er dokumenteret for 5 dage ved 25 °C. Set fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet dog anvendes omgående. Hvis lægemidlet ikke anvendes omgående, er brugeren eneansvarlig for opbevaringstiden og opbevaringsforholdene efter rekonstituering og før brug.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 ºC.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

50 ml brunt hætteglas type I glas med prop brombutyl-prop.

Pakningsstørrelser: 1×5 hætteglas, i æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Følgende er påkrævet, ud over de sædvanlige forholdsregler til opretholdelse af steriliteten af præparater til injektion:

* Anvend laboratoriekittel med lange ærmer, der slutter tæt ved håndleddet, for at forhindre, at opløsningen kommer på huden
* Anvend ligeledes engangsmundbind og beskyttelsesbriller
* Anvend engangshandsker af PVC (ikke latex) efter aseptisk vask af hænder
* Klargør opløsningen på et arbejdsunderlag
* Afbryd infusionen i tilfælde af injektion uden for venen
* Bortskaf alt materiale, der er anvendt til klargøring af opløsningen (sprøjter, kompresser, underlag, hætteglas) i en beholder, der er beregnet til formålet
* Destruer det giftige affald
* Håndter ekskreter og opkast med forsigtighed.

Gravide må ikke håndtere cytostatika.

Når der er fyldt 50 ml vand til injektionsvæske i hætteglasset med lyofilisat, er det vigtigt, at hætteglassets indhold blandes forsigtigt (det må ikke rystes) og derefter hviler i ca. 15 minutter. Gentag eventuelt processen, til der opnås en klar opløsning og en stærk orange farve. Hvad angår den rekonstituerede opløsnings stabilitet henvises til pkt. 6.3.

Den klargjorte opløsning må kun injiceres intravenøst, som infusion. Klargør infusionen ved at trække 50 ml ud af 500-ml-posen med isotonisk glukoseserum og erstatte disse med den rekonstituerede amsacrinopløsning.

Der må ikke anvendes isotonisk saltopløsning (risiko for udfældning af amsacrin).

Cytostatika skal håndteres i overensstemmelse med de nationale krav.

Eventuelt ikke-anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til de lokale krav.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Eurocept International B.V.

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Holland

**Repræsentant**

FrostPharma AB

Berga Backe 2

182 53 Danderyd

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

68832

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

30. august 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

9. januar 2025