

1. LEGEMIDLETS NAVN

Amsalyo 75 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 75 mg amsakrin.

Etter rekonstituering inneholder hver ml løsning 1,5 mg amsakrin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Rødt-oransje lyofilisert pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av refraktær/tilbakevendt akutt myeloid leukemi (AML) hos voksne, i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandlingen bør overvåkes av en lege med erfaring i behandling av pasienter med AML.

Før behandlingen startes, må kaliumnivået i serum kontrolleres og korrigeres. Et kaliumnivå i serum > 4 mmol/l forut for administrasjon anbefales. Amsakrin gis i kombinasjon med andre cytostatika.

Det finnes en lang rekke dosenivåer og doseringsplaner, og disse er avhengige av samtidig behandling, pasient- og sykdoms karakteristika, benmargsreserve og hematotoksisitet, og respons på terapien. Se protokollen som pasienten blir behandlet etter og gjeldende retningslinjer. Doseringsplaner rapportert for induksjonsbehandling med kombinasjonskjemoterapi inkluderer vanligvis doser på 90 til 150 mg/m² per dag, i tre til fem påfølgende dager.

For konsolideringsbehandling kan lavere doser vurderes.

Nedsatt nyrefunksjon

Forsiktighet tilrådes ved administrering av amsakrin til pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 5.2. Hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (GFR 60–89 ml/min/1,73 m²) anbefales ingen startdosejustering. Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 59 ml/min/1,73 m²) skal en startdosereduksjon med omtrent 20–30 % vurderes.

Etterfølgende dosejusteringer kan være nødvendig basert på klinisk toksisitet.

Nedsatt leverfunksjon

Forsiktighet tilrådes ved administrering av amsakrin til pasienter med nedsatt leverfunksjon, se pkt. 5.2. Hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon er ingen startdosejustering nødvendig.

Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon skal en startdosereduksjon med omtrent 20–30 % vurderes.

Etterfølgende dosejusteringer kan være nødvendig basert på klinisk toksisitet.

Eldre

Det finnes ingen tilgjengelig relevant informasjon om virkningen av alder på farmakokinetikk eller toleranseevnen overfor amsakrin.

Pediatrisk populasjon

Amsakrin er ikke godkjent til bruk i den pediatriske populasjonen. Det finnes ingen tilgjengelig relevant informasjon om virkningen av alder på farmakokinetikk eller toleranseevnen overfor amsakrin.

Behandlingskontroll

I løpet av induksjonsfasen skal pasientene holdes under nøye observasjon og laboratorieovervåkning ved et sykehus. Transfusjoner av erytrocytter og blodplater skal være tilgjengelig. Kaliumnivået i serum, EKG og lever- og nyrefunksjon skal kontrolleres regelmessig.

Administrasjonsmåte

Administrasjonen utføres utelukkende som en intravenøs infusjon i minst 60 minutter, for å forhindre lokal irritasjon (risiko for flebitt).

Ved daglig eller kontinuerlig infusjon over 24 timer, anbefales det å legge inn et sentralt kateter for å forhindre risiko for flebitt/venitt.

Ved ekstravasal administrasjon anbefales det å skylle med en liten mengde glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning, hvoretter kroppsdelen umiddelbart bør kjøles ned. Infusjonen skal avsluttes og påbegynnes i en annen vene.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor amsakrin eller akridinderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig benmargssuppresjon som følge av behandling med cytostatika eller strålebehandling.
- Amming.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Benmargssuppresjon

Amsakrin kan forårsake alvorlig benmargssuppresjon, derfor er hyppige blodprøvekontroller nødvendig. Infeksjoner og blødninger kan være dødelige. Med en allerede eksisterende benmargssuppresjon som er forårsaket av medikamenter, skal amsakrin administreres med forsiktighet og med ekstra kontroller. Også hvis det oppstår en kraftig reduksjon i hvite blodceller eller blodplater, kan det være nødvendig å avbryte amsakrinbehandlingen eller redusere doseringen. Røde blodceller og blodplater skal være tilgjengelig for transfusjon, samt andre fasiliteter for behandling av benmargssuppresjon.

Hyperurikemi

Amsakrin kan indusere hyperurikemi sekundært til hurtig lysering av neoplastiske celler. Grundig overvåkning av blodets urinsyrenivåer anbefales, spesielt med hensyn til mulig påvirkning av nyrefunksjonen. Det kan vurderes å redusere urinsyrenivåene profylaktisk, før eller samtidig med amsakrinbehandling.

Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Toksisiteten ved anbefalte doser forsterkes av nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Laboratorieevaluering av lever- og nyrefunksjon er nødvendig før og under administrering. Leverovervåkingen skal inkludere serumbilirubin, transaminaser (ASAT og ALAT) og alkalisk fosfatase. Laboratorieprøver av leverfunksjon anbefales i forkant (helst 24 timer før) og regelmessig under administreringen av amsakrin. I tillegg skal serumkaliumnivå være $> 4 \text{ mEq/l}$ forut for administrering.

Bivirkninger

Legen skal være oppmerksom på allergiske reaksjoner (anafylaksi, ødem og hudreaksjoner), gastrointestinale problemer og epileptiske anfall (epileptiske anfall relatert til bruken av amsakrin kan behandles i henhold til standardregime). Lokal nekrose kan forekomme ved ekstravasasjon av amsakrin (se pkt. 4.8). Irritasjon på injeksjonsstedet kan forhindres ved å fortynne amsakrin i et større volum med glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning og spre infusjonen over en større tidsperiode (minst 1 time).

Hjertefunksjon

Det anbefales nøye overvåkning av hjerterytme for deteksjon av kardiotoksisitet. Pasienter med hypokalemi har økt risiko for ventrikkelflimmer. Risikoen for å utvikle arytmi kan minimaliseres ved å sikre et normalt kaliumnivå i serum umiddelbart, før og under administrering av amsakrin. Hypokalemi skal korrigeres før administrering av amsakrin.

Forbigående hypomagnesemi kan bidra til risiko for hjertearytmi. Det anbefales å korrigere magnesiumnivåene i serum før administrasjon av amsakrin.

Porfyri

I medikamentdatabasen for akutt porfyri er det antydning at amsakrin er mulig porfyrinogent.

Laboratorieprøver

Fullstendige blodtelling, lever- og nyrefunksjonsprøver, samt elektrolytter skal utføres regelmessig. Elektrolytter skal reevalueres hver dag før behandlingsstart.

Hos pasienter som er i risikogruppen for tumorlysesyndrom (TLS) (det vil si pasienter med forhøyede nivåer av urinsyre før behandling, nedsatt nyrefunksjon eller pasienter som bruker nefrotoksiske medikamenter), anbefales evaluering før behandling. Laboratorieprøver av nyrefunksjon anbefales i forkant av (helst 24 timer før) og under administreringen av amsakrin.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner:

Vaksiner

Samtidig influensa- eller pneumokokkvaksinasjon og immunsuppressiv behandling har blitt forbundet med nedsatt immunreaksjon på vaksinen. Generelt sett skal alle typer levende vaksiner unngås under behandling med amsakrin.

Andre cytotoksiske midler

Bivirkninger kan forsterkes ved bruk av andre cytotoksiske midler.

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekten av andre legemidler på amsakrins farmakokinetikk

Effekter av andre legemidler på amsakrins farmakokinetikk har ikke blitt studert. Amsakrin metaboliseres i stor grad, men identiteten til katalyserende enzymer og transportører er ikke kjent. Hvis mulig, skal samtidig bruk av sterke enzymhemmere eller -induktorer unngås.

Effekten av amsakrin på andre legemidlers farmakokinetikk

Det er ikke blitt undersøkt om amsakrin kan virke som en enzymhemmer eller -induktor. Derfor skal andre legemidler brukes med forsiktighet sammen med amsakrin.

Dyreforsøk indikerer at amsakrin kan hemme metabolismen av metotreksat, noe som fører til økt eksponering av metotreksat, men den kliniske relevansen av denne observasjonen er ikke kjent.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ikke tilgjengelige data på bruk av amsakrin hos gravide kvinner og mulige skadelige effekter kan derfor ikke vurderes. Skadelige farmakologiske effekter på graviditetsforløpet er imidlertid mulig. Dyreforsøk har vist teratogene og andre reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Basert på dyreforsøk og virkestoffets virkningsmekanisme frarådes bruk under graviditet, spesielt i første trimester.

I hvert enkelt tilfelle må fordelene med behandlingen veies opp mot risikoene for fosteret.

Pasienten skal informeres om den potensielle faren for fosteret.

Prevensjon hos menn og kvinner

Basert på virkningsmekanismen til amsakrin og mulige bivirkninger for fosteret, skal kvinner som kan bli gravide bruke sikker prevensjon under og opp til 3 måneder etter behandling. Menn må bruke sikker prevensjon under og opp til 6 måneder etter behandling.

Amming

Det er ukjent om amsakrin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Amsakrin er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Reversibel azoospermi hos mennesker har blitt beskrevet. Noen rapporter antyder at amsakrin kan påvirke fertiliteten hos kvinner, men det finnes ingen konkluderende data.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen data om påvirkningen av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner er kjent. Basert på rapporterte bivirkninger anbefales pasienter å være forsiktig med bilkjøring eller bruk av maskiner etter administrering av amsakrin.

4.8 Bivirkninger

De hyppigste bivirkningene er kvalme og/eller oppkast, anemi, feber og infeksjon. Smerter eller flebitt ved infusjon har blitt rapportert.

Alle pasienter som er behandlet med en terapeutisk dose av amsakrin, har benmargssuppresjon. De viktigste komplikasjonene er infeksjoner og blødninger. Laveste nivå av leukocytter forekommer på dag 5–12, vanligvis er nivået normalisert på dag 25. Hemmingen av trombocytter er tilsvarende hemmingen for leukocytter.

I tabellen nedenfor presenteres alle bivirkninger i henhold til MedDRA-systemet etter organklasse og frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	
Vanlige	Infeksjon
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	
Vanlige	Trombocytopeni, pancytopeni, blødning
Sjeldne	Anemi, granulocytopeni, leukopeni
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
Sjeldne	Hypersensitivitet, anafylaktisk reaksjon, ødem
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	
Vanlige	Hypokalemi
Sjeldne	Vektreduksjon, vektøkning
Ikke kjent	Hyperurikemi
<i>Psykiatriske lidelser</i>	
Vanlige	Affektlabilitet

Sjeldne	Letargi, forvirring
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Vanlige	Grand mal-anfall ¹
Sjeldne	Hodepine, hypoestesi, svimmelhet, perifer nevropati
<i>Øyesykdommer</i>	
Sjeldne	Synsforstyrrelser
<i>Hjertesykdommer</i>	
Vanlige	Kardiotoksisitet, arytmi, kongestiv hjertesvikt ²
Sjeldne	Atrieflimmer, sinustakykardi, ventrikkelflimmer ³ , ventrikkelarytmi, kardiomyopati, bradykardi, unormal EKG, redusert ejeksjonsfraksjon
<i>Karsykdommer</i>	
Svært vanlige	Hypotensjon
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	
Vanlige	Dyspné
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Svært vanlige	Kvalme, oppkast (mild til moderat), diaré, magesmerter, stomatitt ⁴
Vanlige	Gastrointestinal blødning
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	
Vanlige	Hepatitt, gulsott, nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2)
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Svært vanlige	Purpura
Vanlige	Alopesi, urtikaria og utslett
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	
Vanlige	Hematuri
Sjeldne	Anuri, proteinuri, akutt nyresvikt
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Svært vanlige	Flebitt på infusjonsstedet
Vanlige	Pyreksi, irritasjon på injeksjonsstedet, nekrose, hudinflammasjon ⁵
<i>Undersøkelser</i>	
Svært vanlige	Økt nivå av leverenzymer (se pkt. 4.4).
Sjeldne	Økt nivå av bilirubin, urea, alkalisk fosfatase og kreatinin i blodet

¹ Noen ganger sammen med hypokalemi

² spesielt hos pediatriske pasienter, forhåndsbehandlet med antracykliner

³ Dødelig eller livstruende, vanligvis hos pasienter med hypokalemi

⁴ Munnhuleslimhinner og tractus digestivus er ofte påvirket, med alvorlighetsgrad fra mild til livstruende. Hele den orale slimhinnen kan påvirkes, og tilheling tar flere uker.

⁵ Relatert til infusjonskonsentrasjonen av amsakrin (se pkt. 4.4)

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ingen spesifikk antidot er kjent i tilfelle overdosering. Behandlingen skal være symptomatisk og støttende.

Blødning og infeksjon, som følge av benmargshypoplasi eller aplasi, kan kreve intensiv støttebehandling med transfusjoner av røde celler, granulocytter eller blodplater og egnede antibiotika.

Kraftig symptomatisk behandling kan være nødvendig ved alvorlig mukositt, oppkast eller diaré.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske og immunmodulerende midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01X X01

Virkningsmekanisme

Amsalyo inneholder amsakrin, som er et syntetisk akridinderivat med cytostatisk effekt. Stoffet er sterkt vevsirriterende. Virkningsmekanismen er ikke fullstendig klarlagt, men er avhengig av stoffets evne til å binde seg til DNA. Amsakrin hemmer DNA-syntesen, mens RNA-syntesen ikke påvirkes. Det har blitt vist i cellekulturer at celler under celledeling er to til fire ganger mer sensitive enn celler i hvilefasen.

Farmakodynamiske effekter, klinisk effekt og sikkerhet

Den dosebegrensede toksisiteten skyldes benmargssuppresjon, og derfor er Amsalyo spesielt velegnet ved behandling av akutt leukemi. I kliniske studier er det ikke sett noen kryssresistens med antracyklinantibiotika. Amsalyo kan gis i kombinasjon med cytarabin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Intravenøs infusjon av 90 mg/m² i løpet av 1 time resulterer i en maksimal plasmakonsentrasjon på 4,8 mikrogram/ml. Graden av plasmaproteinbinding er omtrent 97 %, og det tilsynelatende distribusjonsvolumet er 70–110 l/m².

Biotransformasjon

Amsakrin metaboliseres i stor grad i leveren, men identiteten til katalyserende enzymer er ikke kjent. Metabolismen av amsakrin skjer i hovedsak ved oksidering til det reaktive intermedietet kinondiimin etterfulgt av konjugering med glutation (GSH) på C-5`- og C-6`-posisjonene i anilinringen.

Eliminasjon

Ekskresjon forekommer i høy grad via gallen, hovedsakelig som 5`- og 6`-GSH-metabolitter og som metabolitter i urin. Elimineringen er tofasert med en endelig halveringstid på 6–9 timer. En begrenset fraksjon av dosen (≈ 10 %) skilles ut uendret i urinen. Resten av dosen skilles ut som metabolitter i galle og urin. Total hastighet for plasmaclearance er 200–300 ml/min per m². Etter 72 timer finnes omtrent 40 % av dosen i urinen, som metabolitter eller som uendret substans.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Økt halveringstid er observert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det er rapportert at utskilling i urin av uendret amsakrin over 72 t, typisk rundt 12 % av dosen, er redusert til kun 2 % hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og økt til 20 % hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Etter administrering av [¹⁴C]amsakrin var total mengde radiomerket substans utskilt i urin 35 % hos pasienter med normal organfunksjon, 49 % hos pasienter med nedsatt leverfunksjon og 2–16 % hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksiske virkninger av amsakrin kommer hovedsakelig fra de myelosuppressive egenskapene. Gjentatt administrasjon forårsaker også gastrointestinale og mukosale bivirkninger hos dyr.

Da amsakrin interfererer med DNA-syntesen, har det sterke genotoksiske og cytotoxiske egenskaper. Stoffet er kategorisert i klasse 2B av WHO og IARC som et karsinogen for mennesker. Amsakrin er lett genotoksisk både i ikke-humane og humane pattedyrceller. Studier av karsinogenese hos rotter med amsakrin indikerer en økt forekomst av små intestinale adenokarsinomer, og betydelig økte forekomster av brysttumorer hos hunnrotter.

Det er vist at amsakrin induserer aneuploidi og dreper differensierende spermatogonia hos mus, samt at det er embryotoksisk, føtotoksisk og teratogent hos rotter. Disse resultatene gir et grunnlag for genetisk veiledning av pasienter som behandles med amsakrin og en anbefaling om bruk av prevensjon hos både menn og kvinner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Melkesyre

6.2 Uforlikeligheter

Andre løsninger enn glukose skal ikke brukes under klargjøring av legemidlet som beskrevet i pkt. 4.2, ettersom amsakrin er uforlikelig med kloridioner. Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Etter rekonstituering: den fysiske og kjemiske stabiliteten til produktet er påvist i fem dager ved 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt må imidlertid produktet brukes umiddelbart. Hvis produktet ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstiden og -forholdene etter rekonstituering og før bruk utelukkende brukerens ansvar.

Av mikrobiologiske hensyn bør preparatet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstidene og oppbevaringsbetingelsene før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2–8 °C, med mindre rekonstitueringen/fortynningen har funnet sted under kontrollerte og godkjente aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulver i et 50 ml hetteglass (type I brunt glass) med en propp (brombutyl).

Pakningsstørrelser

Eske med fem hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Følgende er påkrevd i tillegg til de vanlige forholdsreglene for å bevare injeksjonspreparaters sterilitet:

- bruk en langermet laboratoriefrakk med stramme mansjetter for å forhindre at løsningen sprutes ut på huden
- bruk også et éngangsmunnbind og vernebriller
- bruk PVC-éngangshansker, ikke lateks, etter aseptisk vask av hendene
- klargjør løsningen på et arbeidsunderlag
- avslutt infusjonen hvis det injiseres utenfor venen
- kast alt materiale som er brukt for klargjøring av løsningen (sprøyter, kompresser, underlag, hetteglass) i en beholder som er reservert for dette formålet
- destruer det giftige avfallet
- håndter ekskret og oppkast med forsiktighet.

Gravide kvinner skal ikke håndtere cytotoksiske løsninger.

Etter innsprøyting av 50 ml vann til injeksjonsvæsker i hetteglasset som inneholder lyofilisatet, er det viktig å blande innholdet i hetteglasset forsiktig, uten å riste, og la det stå i ca. 15 minutter. Gjenta om nødvendig til en klar løsning og en intens oransje farge oppnås. For den rekonstituerte løsningens stabilitet, se pkt. 6.3.

Den klargjorte løsningen skal kun injiseres intravenøst, som en infusjon. For å klargjøre infusjonen, fjern 50 ml fra den 500 ml isotoniske glukoseserumposen og erstatt dem med den rekonstituerte amsakrinløsningen.

Isotonisk saltvannsløsning skal ikke brukes (dette medfører fare for utfelling av amsakrin).

Cellegift skal håndteres i samsvar med nasjonale krav.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

22-14854

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. august 2023

10. OPPDATERINGSDATO

11.04.2025