

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amsidyl 75 mg/1,5 ml Konzentrat und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Milliliter des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 50 mg Amsacrin.

Jede Durchstechflasche mit 1,5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 75 mg Amsacrin.

Nach der ersten Verdünnung mit dem Lösungsmittel enthält jeder Milliliter des Konzentrats 5 mg Amsacrin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Das Konzentrat ist eine klare, hellorangefarbene/rote Flüssigkeit; der pH-Wert des Konzentrats liegt zwischen 3,5 und 4,5.

Das Lösungsmittel ist eine klare Lösung; der pH-Wert des Lösungsmittels liegt zwischen 2,5 und 3,5.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Salvage-Therapie bei refraktärer/rezidivierender akuter myeloischer Leukämie (AML) bei Erwachsenen in Kombination mit anderen Chemotherapeutika.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Die Behandlung mit Amsidyl muss durch einen Arzt mit Erfahrung in der Zytostatikatherapie eingeleitet oder gemeinsam mit ihm durchgeführt werden. Vor Beginn der Behandlung muss der Kaliumspiegel im Serum kontrolliert und ggf. korrigiert werden. Amsidyl wird in Kombination mit anderen Zytostatika angewendet. Ein Serum-Kaliumspiegel  $> 4$  mEq/l vor der Verabreichung wird empfohlen.

Induktionsphase: Die optimale Dosis ist individuell unterschiedlich und von der Kombination abhängig. Die übliche Dosis pro Behandlungsphase beträgt  $300\text{--}650$  mg/m<sup>2</sup> und wird auf 3 bis 7 Tage aufgeteilt. Die Gesamtdosis während einer Behandlungsphase darf  $750$  mg/m<sup>2</sup> nicht überschreiten. Um eine Remission zu erzielen kann mehr als eine Behandlungsphase notwendig sein.

Konsolidierung/Erhaltungsphase: Es werden vergleichbare oder etwas niedrigere Dosen als bei der Induktionsphase verabreicht.

##### Niereninsuffizienz

Bei der Anwendung von Amsacrin bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist Vorsicht geboten. Bei Patienten mit leichter-Niereninsuffizienz wird keine Anpassung der Anfangsdosis empfohlen. Bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Niereninsuffizienz ist eine Reduktion der Anfangsdosis um etwa  $20\text{--}30\%$  zu erwägen. Spätere Dosisanpassungen können aufgrund klinischer Toxizität notwendig sein.

Leberinsuffizienz:

Bei der Anwendung von Amsacrin bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist Vorsicht geboten. Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberinsuffizienz ist eine Reduktion der Anfangsdosis um etwa 20–30 % zu erwägen. Spätere Dosisanpassungen können aufgrund klinischer Toxizität notwendig sein.

Ältere Patienten

Es stehen keine relevanten Daten zum Einfluss des Alters auf die Pharmakokinetik oder Verträglichkeit von Amsacrin zur Verfügung.

Kinder und Jugendliche

Amsacrin ist zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht zugelassen. Es stehen keine relevanten Informationen zum Einfluss des Alters auf die Pharmakokinetik oder Verträglichkeit von Amsacrin zur Verfügung.

*Kontrolle der Behandlung*

Während der Induktionsphase müssen die Patienten unter engmaschiger Überwachung und Laborkontrolle in einem Krankenhaus bleiben. Transfusionen von Erythrozyten und Thrombozyten sollten verfügbar sein. Serum-Kaliumspiegel, EKG sowie Leber- und Nierenfunktion sind regelmäßig zu kontrollieren.

*Art der Anwendung*

Intravenöse Anwendung.

Amsidyl muss in 500 ml Glucoselösung verdünnt und als intravenöse Infusion über 1–2 Stunden verabreicht werden. Bei Dosen ab 125 mg/m<sup>2</sup> muss die Infusionsdauer mindestens 90 Minuten betragen.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Andere Lösungen als Glucoselösung dürfen nicht verwendet werden; Amsidyl ist nicht kompatibel mit Chloridionen.

Für die Entnahme und Übertragung der konzentrierten Lösungen dürfen nur Spritzen aus Glas verwendet werden.

Bei der Handhabung und Zubereitung der Lösung ist Vorsicht angebracht, siehe Abschnitt 6.6.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Amsacrin oder Acridin-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Eindeutige Myelosuppression infolge einer Behandlung mit Zytostatika oder Radiotherapie;
- Stillen.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Amsacrin darf nur unter strenger Kontrolle eines Onkologie-Spezialisten angewendet werden, vorzugsweise in Einrichtungen mit Erfahrung mit dieser Art Therapien.

Myelosuppression

Amsacrin kann eine schwere Knochenmarkdepression auslösen, daher ist eine häufige Blutkontrolle notwendig. Infektionen und Blutungen können tödlich ausgehen. Bei vorbestehender, durch Arzneimittel verursachter Myelosuppression ist Amsacrin vorsichtig und mit zusätzlichen Kontrollen anzuwenden. Auch wenn eine zu starke Abnahme der Leukozyten oder Thrombozyten auftritt, kann eine Unterbrechung der Behandlung mit Amsacrin oder eine Dosisreduktion erforderlich sein. Es

müssen Erythrozyten und Thrombozyten für eine Transfusion verfügbar sein, sowie sonstige Einrichtungen zur Behandlung einer Knochenmarkdepression.

#### Hyperurikämie

Amsacrin kann eine Hyperurikämie aufgrund eines raschen Zerfalls der Krebszellen auslösen. Eine sorgfältige Überwachung der Harnsäurespiegel im Blut wird empfohlen, insbesondere hinsichtlich potenzieller Konsequenzen für die Nierenfunktion. Eine prophylaktische Reduktion der Harnsäurespiegel vor oder während der Behandlung mit Amsacrin kann in Betracht gezogen werden.

#### Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz

Die Toxizität bei den empfohlenen Dosen wird durch Leber- oder Niereninsuffizienz verstärkt. Vor und während der Verabreichung sind Laboruntersuchungen der Leber- und Nierenfunktion notwendig. Die Leberkontrolle muss Serumbilirubin, Transaminasen (AST und ALT) und alkalische Phosphatase beinhalten. Labortests der Leberfunktion werden (vorzugsweise 24 Stunden) vor und regelmäßig während der Gabe von Amsacrin empfohlen. Außerdem muss das Serumkalium vor der Gabe > 4 mEq/l sein.

#### Unerwünschte Reaktionen

Der Arzt muss an allergische Reaktionen (Anaphylaxie, Ödeme und Hautreaktionen), gastrointestinale Beschwerden und epileptische Anfälle denken (epileptische Anfälle im Zusammenhang mit der Anwendung von Amsacrin können mit einer Standardtherapie behandelt werden). Bei einer Extravasation von Amsacrin können lokale Nekrosen auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Reizungen an der Injektionsstelle kann vorgebeugt werden, indem Amsacrin in einem größeren Volumen 5%iger Glucoselösung verdünnt und über einen längeren Zeitraum (mindestens 1 Stunde) verabreicht wird.

#### Herzfunktion

Eine sorgfältige Überwachung des Herzrhythmus wird zur Erkennung einer Kardiotoxizität empfohlen. Patienten mit Hypokaliämie haben ein erhöhtes Risiko für Kammerflimmern. Das Risiko für die Entwicklung von Arrhythmien kann minimiert werden, wenn sofort für normale Serumkaliumspiegel, vor und während der Gabe von Amsacrin, gesorgt wird.

Eine Hypokaliämie muss vor der Gabe von Amsacrin korrigiert werden.

Eine vorübergehende Hypomagnesiämie kann zum Risiko von Arrhythmien beitragen. Es wird empfohlen, die Magnesium-Serumspiegel vor der Verabreichung von Amsacrin zu korrigieren.

#### Porphyrie

Amsacrin wurde in der Arzneimitteldatenbank für akute Porphyrie als potenziell Porphyrien auslösend vorgeschlagen.

#### Labortests

Vollständiges Blutbild, Leber- und Nierenfunktionstests und Elektrolytentests sind regelmäßig durchzuführen. Elektrolyten sind an jedem Behandlungstag vor der Behandlung erneut zu untersuchen.

Bei Patienten mit Risiko für ein Tumorlysesyndrom (z. B. erhöhte Harnsäurespiegel vor der Behandlung, eingeschränkte Nierenfunktion oder Anwendung nephrotoxischer Arzneimittel) wird eine Bewertung vor der Behandlung empfohlen. Labortests der Nierenfunktion werden (vorzugsweise 24 Stunden) vor und regelmäßig während der Gabe von Amsacrin empfohlen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### **Pharmakodynamische Wechselwirkungen:**

#### Impfungen

Bei gleichzeitiger Influenza- oder Pneumokokkenimpfung kam es zu einer verschlechterten Immunreaktion auf den Impfstoff. Generell sind alle Arten von Lebendimpfungen während einer Behandlung mit Amsacrin zu vermeiden.

Weitere zytotoxische Substanzen:

Unerwünschte Wirkungen können durch die Anwendung zusammen mit anderen zytotoxischen Substanzen potenziert werden.

#### **Pharmakokinetische Wechselwirkungen:**

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf die Pharmakokinetik von Amsacrin

Der Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Amsacrin wurde nicht untersucht. Amsacrin wird weitgehend metabolisiert, aber die Identität der katalysierenden Enzyme und Transporter ist noch nicht bekannt. Wenn möglich ist die gleichzeitige Anwendung starker Enzyminhibitoren oder -induktoren zu vermeiden.

Wirkung von Amsacrin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Es wurde noch nicht untersucht, ob Amsacrin als Enzyminhibitor oder -induktor agieren kann. Daher sind andere Arzneimittel zusammen mit Amsacrin mit Vorsicht anzuwenden.

Studien an Tieren zeigen, dass Amsacrin den Metabolismus von Methotrexat hemmen kann; dies führt zu einer erhöhten Exposition gegenüber Methotrexat; die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist jedoch nicht bekannt.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Daten zur Anwendung von Amsacrin bei Schwangeren zur Beurteilung einer potenziellen Unschädlichkeit liegen nicht vor. Schädliche pharmakologische Wirkungen während der Schwangerschaft sind jedoch möglich.

Tierexperimentelle Studien haben eine teratogene Wirkung und andere Reproduktionstoxizitäten gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der Tierstudien und des Wirkmechanismus der Substanz wird von der Anwendung während einer Schwangerschaft, insbesondere im ersten Trimester, abgeraten.

In jedem individuellen Fall sind die Vorteile der Behandlung gegen die Risiken für den Fetus abzuwägen. Die Patientin sollte über das potenzielle Risiko für den Fetus informiert werden.

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Amsacrin und potenzieller unerwünschter Wirkungen auf den Fetus müssen gebärfähige Frauen eine wirksame Kontrazeption während und bis 3 Monate nach den Behandlungen und Männer während und bis 6 Monate nach den Behandlungen praktizieren.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Amsacrin in die Muttermilch übergehen. Während der Behandlung mit Amsacrin ist das Stillen kontraindiziert.

Fertilität

Beim Menschen wurde über eine reversible Azoospermie berichtet. Obwohl keine schlüssigen Daten vorliegen, legen einige Berichte nahe, dass Amsacrin die Fertilität bei Frauen beeinträchtigen kann.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es sind keine Daten über diesen Einfluss bekannt. Angesichts des berichteten Nebenwirkungsprofils wird Patienten beim Autofahren oder Bedienen von Maschinen zur Vorsicht geraten.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit und/oder Erbrechen, Anämie, Fieber und Infektionen. Schmerzen oder Phlebitis nach der Infektion wurden berichtet.

Alle Patienten, die mit einer therapeutischen Dosis Amsacrin behandelt wurden, zeigen eine Knochenmarkdepression. Die wichtigsten Komplikationen sind Infektionen und Hämorrhagien. Der Tiefpunkt der Leukozyten ist an Tag 5–12, üblicherweise folgt darauf eine vollständige Erholung an Tag 25. Das Muster der Hemmung der Thrombozyten ist mit dem der Leukozyten vergleichbar.

In der folgenden Tabelle sind alle unerwünschten Reaktionen nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

<b><i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i></b>	
Häufig	Infektion
<b><i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i></b>	
Häufig	Thrombozytopenie, Panzytopenie, Hämorrhagie
Selten	Anämie, Granulozytopenie, Leukopenie
<b><i>Erkrankungen des Immunsystems</i></b>	
Selten	Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion, Ödem
<b><i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i></b>	
Häufig	Hypokaliämie
Selten	Gewichtsabnahme oder -zunahme
Nicht bekannt	Hyperurikämie
<b><i>Psychiatrische Erkrankungen</i></b>	
Häufig	Affektlabilität
Selten	Lethargie, Verwirrtheit
<b><i>Erkrankungen des Nervensystems</i></b>	
Häufig	Grand-Mal-Anfall <sup>1</sup>
Selten	Kopfschmerzen, Hypästhesie, Schwindel, periphere Neuropathie
<b><i>Augenerkrankungen</i></b>	
Selten	Sehstörungen
<b><i>Herzerkrankungen</i></b>	
Häufig	Kardiotoxizität, Arrhythmien, Herzinsuffizienz <sup>2</sup>
Selten	Vorhofflimmern, Sinustachykardie, Kammerflimmern <sup>3</sup> , ventrikuläre Arrhythmien, Kardiomyopathie, Bradykardie, anormales EKG, reduzierte Ejektionsfraktion
<b><i>Gefäßerkrankungen</i></b>	
Sehr häufig	Hypotonie
<b><i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i></b>	
Häufig	Dyspnoe
<b><i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i></b>	
Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen (leicht bis mittelgradig), Diarrhoe, Bauchschmerzen, Stomatitis <sup>4</sup>
Häufig	Gastrointestinale Blutung
<b><i>Leber- und Gallenerkrankungen</i></b>	
Häufig	Hepatitis, Ikterus, Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2)
<b><i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i></b>	
Sehr häufig	Purpura
Häufig	Alopezie, Urtikaria, Exanthem
<b><i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i></b>	
Häufig	Hämaturie
Selten	Anurie, Proteinurie, akute Niereninsuffizienz
<b><i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i></b>	

Sehr häufig	Phlebitis an der Infusionsstelle
Häufig	Fieber, Reizung an der Injektionsstelle, Nekrose, Hautentzündung <sup>5</sup>
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig	Anstieg der Leberenzyme (siehe Abschnitt 4.4).
Selten	Anstieg von Bilirubin, Harnstoff, alkalischer Phosphatase und Kreatinin im Blut

<sup>1</sup> Manchmal zusammen mit Hypokaliämie <sup>2</sup> insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, die mit Anthrazyklinen vorbehandelt wurden

<sup>3</sup> Tödlich oder lebensbedrohlich, meist bei Patienten mit Hypokaliämie

<sup>4</sup> Schleimhäute von Mund und Verdauungstrakt sind häufig betroffen; die Schwere reicht von leicht bis lebensbedrohlich. Die gesamte Mundschleimhaut kann betroffen sein; die Erholung dauert mehrere Wochen.

<sup>5</sup> bezogen auf die Konzentration des infundierten Amsacrins (siehe Abschnitt 4.4)

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,  
Traisengasse 5,  
1200 WIEN,  
ÖSTERREICH,  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207,  
Website: <http://www.basg.gv.at/>.

## **4.9 Überdosierung**

Es ist kein spezifisches Antidot für den Fall einer Überdosierung bekannt. Die Behandlung muss symptomatisch und supportiv erfolgen.

Bei Hämorrhagien und Infektionen, die von der Knochenmarkhypoplasie oder -aplasie herrühren, kann eine intensive unterstützende Behandlung mit Erythrozyten-, Granulozyten- oder Thrombozytentransfusionen und geeigneten Antibiotika erforderlich sein.

Eine energische symptomatische Behandlung kann bei schwerer Mukositis, Erbrechen oder Diarrhöe notwendig sein.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, andere neoplastische Mittel, ATC-Code: L01XX01

Amsidyl enthält Amsacrin, ein synthetisches Acridinderivat mit zytostatischer Wirkung. Die Substanz ist stark geweberreizend. Der Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig geklärt, aber die Wirkung wird der Fähigkeit der Substanz, an DNA zu binden, zugeschrieben. Amsacrin hemmt die DNA-Synthese, während die RNA-Synthese nicht beeinträchtigt wird. Bei Zellkulturen wurde gezeigt, dass Zellen während der Teilung zwei- bis viermal empfindlicher sind als ruhende Zellen. Myelosuppression stellt die dosislimitierende Toxizität dar, daher ist Amsidyl speziell für die Behandlung der akuten Leukämie geeignet. In klinischen Studien wurde keine Kreuzresistenz mit Anthracyclin-Antibiotika beobachtet. Amsidyl kann in Kombination mit Cytarabin verabreicht werden.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Verteilung

Eine intravenöse Infusion von 90 mg/m<sup>2</sup> über eine Stunde führt zu einer maximalen Plasmakonzentration von 4,8 Mikrogramm/ml. Der Grad der Plasmaproteinbindung beträgt etwa 97 % und das scheinbare Verteilungsvolumen 70–110 l/m<sup>2</sup>.

### Biotransformation

Amsacrin wird weitgehend in der Leber metabolisiert, die Identität der katalysierenden Enzyme ist jedoch größtenteils unbekannt. Der wichtigste Stoffwechselweg von Amsacrin ist eine Oxidation zu dem reaktiven Chinon-Diimin-Zwischenprodukt und anschließend eine Konjugation mit GSH an den C-5'- und C-6'-Positionen des Anilinrings.

### Elimination

Die Ausscheidung erfolgt zu einem hohen Maß über die Galle, überwiegend als 5'- und 6'-GSH-Metaboliten und als Metaboliten im Urin. Die Elimination erfolgt biphasisch; die terminale Halbwertszeit beträgt 6–9 Stunden. Ein begrenzter Anteil der Dosis (≈ 10 %) wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Der Rest der Dosis wird als Metaboliten in Galle und Urin ausgeschieden. Die gesamte Plasmaclearance beträgt 200–300 ml/min pro m<sup>2</sup>. Innerhalb von 72 Stunden werden etwa 40 % der verabreichten Dosis im Urin gefunden, entweder als Metaboliten oder als unveränderte Substanz.

### Nieren- und Leberinsuffizienz

Eine verlängerte Halbwertszeit wird bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion beobachtet. Die Ausscheidung des unveränderten Amsacrins über den Harn über 72 Stunden, normalerweise etwa 12 % der Dosis, sank bei Patienten mit Niereninsuffizienz laut Berichten auf nur 2 % und stieg bei Patienten mit Leberinsuffizienz auf 20 %. Nach einer Gabe von [<sup>14</sup>C]-Amsacrin betrug die Gesamtmenge der radioaktiv markierten Substanzen im Urin 35 % bei Patienten mit normaler Organfunktion, 49 % bei Patienten mit Leberinsuffizienz und 2–16 % bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Es ist bekannt, dass die toxischen Wirkungen von Amsacrin vorwiegend auf seinen myelosuppressiven Eigenschaften beruhen. Eine wiederholte Gabe verursacht zudem unerwünschte gastrointestinale und Schleimhautwirkungen bei Tieren.

Da Amsacrin die DNA-Synthese stört, hat es starke genotoxische und zytotoxische Eigenschaften; die Substanz wurde von der WHO und IARC als Karzinogen der Klasse 2B beim Menschen eingestuft. Amsacrin ist leicht genotoxisch sowohl bei menschlichen als auch bei nicht menschlichen Säugetierzellen. Studien zur Karzinogenese von Amsacrin an Ratten zeigten eine erhöhte Inzidenz von Adenokarzinomen des Dünndarms und bei weiblichen Ratten eine signifikant erhöhte Inzidenz von Mammatumoren.

Es wurde gezeigt, dass Amsacrin bei Mäusen Aneuploidie induziert und differenzierende Spermatogonien abtötet sowie bei Ratten embryotoxisch, fetotoxisch und teratogen ist. Diese Ergebnisse stellen die Basis für eine genetische Beratung bei Patienten unter Amsacrin-Therapie und die Empfehlung für eine Kontrazeption bei Männern sowie bei Frauen dar.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:  
N,N-Dimethylacetamid

Lösungsmittel:  
Milchsäure,  
Wasser für Injektionszwecke.

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Amsacrin ist inkompatibel mit Chloridionen. Natriumchloridlösungen dürfen nicht verwendet werden. Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Für die Entnahme und Übertragung der konzentrierten Lösungen dürfen nur Spritzen aus Glas verwendet werden. Siehe Abschnitt 6.6 *Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung*.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

18 Monate.

Verdünnte Lösung (Mischung des Konzentrats und des Lösungsmittels vor der weiteren Verdünnung): Die verdünnte Lösung muss sofort weiter verdünnt werden. Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde jedoch für 48 Stunden bei einer Aufbewahrung bei 2 °C–25 °C nachgewiesen. Wenn die verdünnte Lösung für 24–48 Stunden gelagert wurde, muss sie sofort weiter verdünnt und verbraucht werden.

Infusionslösung:

Die chemische und physikalische Stabilität der anwendungsfertigen Infusionslösung wurde für 48 Stunden bei einer Aufbewahrung bei 2 °C–25 °C nachgewiesen. Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Lösung nach der ersten Verdünnung und der weiter verdünnten Infusionslösung wurde nicht für mehr als insgesamt 48 Stunden nachgewiesen.

Vom mikrobiologischen Standpunkt ist das Produkt unmittelbar anzuwenden. Wenn das Arzneimittel nicht unmittelbar verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungsdauer und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten dürfen, sofern die Rekonstitution/Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt ist.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: 3,2 ml Durchstechflasche aus Glas (jede Durchstechflasche mit 1,5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 75 mg Amsacrin), Glas Typ I nach Ph. Eur., klares Glas, mit Flurotec® beschichteter Injektionsstopfen aus Brombutyl mit einem gelben Flip-Off-Verschluss aus Aluminium.

Lösungsmittel: 20 ml Durchstechflasche aus Glas (jede Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält 13,5 ml einer Lösung von Milchsäure in Wasser für Injektionszwecke als klare Lösung), Glas Typ I nach Ph. Eur., klares Glas, Chlorbutylstopfen mit einem Flip-Off-Verschluss aus Aluminium.

Packungsgröße: 1 x 6 Durchstechflaschen mit Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und 6 Durchstechflaschen mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung.



## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

### Zubereitung des Arzneimittels

Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss mit dem beigefügten Lösungsmittel verdünnt werden. Das Aussehen der verdünnten Lösung ist eine klare, orangefarbene, partikelfreie Lösung.

Die verdünnte Lösung wird dann zu mindestens 500 ml Glucoselösung (50 mg/ml) hinzugefügt. Diese Lösung ist ebenfalls eine klare, orangefarbene, partikelfreie Lösung.

Andere Lösungen als Glucoselösung dürfen nicht verwendet werden.

Für die Entnahme und Übertragung der konzentrierten Lösungen dürfen nur Spritzen aus Glas verwendet werden.

1,5 ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung wird aseptisch in die Injektionsflasche mit dem Lösungsmittel überführt. Vorsichtig schütteln, bis die Lösung klar ist (die Konzentration der Lösung beträgt 5 mg/ml Amsacrin).

75 mg, 90 mg und 120 mg Amsacrin entsprechen 15 ml, 18 ml bzw. 24 ml der verdünnten Lösung.

*Hinweis: Die verdünnte Lösung darf nicht injiziert werden, bevor sie mit mindestens 500 ml Glucoselösung (50 mg/ml) weiter verdünnt wurde.*

### Handhabung

Zytostatika sind in Übereinstimmung mit den nationalen Anforderungen zu handhaben.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Falls die Lösung mit Augen oder Schleimhaut in Kontakt kommt, mit reichlich Wasser spülen; bei Hautkontakt die Haut sofort gründlich mit Wasser und Seife waschen. Wenn die Reizung nach dem Waschen fortbesteht, muss ein Arzt kontaktiert werden. Im Fall einer paravasalen Applikation mit einer kleinen Menge Glucoselösung (50 mg/ml) spülen, danach den betroffenen Körperteil sofort abkühlen. Die Infusion wird angehalten und in einem anderen Blutgefäß begonnen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Nordmedica A/S  
Jægersborg Alle 164  
DK-2820 Gentofte  
Dänemark

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Z.Nr.: 136879

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 26.04.2016

## **10. STAND DER INFORMATION**

02/2017

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.