

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Amekrin 75 mg koncentrat och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Koncentratet (1,5 ml) innehåller amsacrin 75 mg.

Beträffande hjälpämnen se 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Induktions- och underhållsbehandling av akut leukemi i relaps hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Amekrin bör inledas av eller i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling. Innan behandlingen inleds skall kaliumnivån i serum kontrolleras och eventuellt korrigeras. Amekrin ges som intravenös infusion i glukoslösning under 1-2 timmar. Vid doser om 125 mg/m^2 eller högre bör infusionstiden vara minst 90 minuter. Amekrin ges som monoterapi eller vanligare i kombination med andra cytostatika.

Monoterapi

Induktionsfas: Initialt ges 75 mg/m^2 , vilket vid behov kan ökas till 90 mg/m^2 dagligen i 5 konsekutiva dagar per terapiperiod. Om benmärgsbiopsi utförd dag 6 visar mer än 50% cellularitet och blastceller mer än 30% kan behandlingen fortsättas ytterligare 3 dagar. Mer än en terapiperiod kan erfordras för att uppnå induktion. Om den första behandlingsperioden gett en effektiv benmärgsdepression upprepas terapikuren var fjärde vecka. Om benmärgsdepressionen ej varit effektiv, upprepas terapikuren med två veckors intervall. I de fall, där hypocellulär benmärg ej uppnåtts efter första behandlingsperioden, kan den dagliga dosen i följande perioder ökas till 120 mg/m^2 .

Konsolidering/underhållsfas: Underhållsdosen är ca en tredjedel av totala induktionsdosen, dvs $125\text{-}150 \text{ mg/m}^2$ givet som en enstaka infusion var 3:e - 4:e vecka eller uppdelat på 3 dagliga doser var 3:e - 4:e vecka. Varje underhållsdos bör nedbringa antalet granulocyter till $1\text{-}1,5 \times 10^9/l$ och trombocyter till $50\text{-}100 \times 10^9/l$. Uppnås inte denna reduktion kan underhållsdosen ökas med 20% varannan gång. Mellan behandlingarna bör antalet granulocyter och trombocyter tillåtas öka igen till resp. $1,5 \times 10^9/l$ och $100 \times 10^9/l$. I annat fall bör påföljande behandling uppskjutas.

Kombinationsbehandling

Induktionsfas: Optimal dos är individuell och beroende av kombinationen. Vanlig dos per behandlingsperiod är 300-650 mg/m² och uppdelas på 3-7 dagar. Totala dosen under en behandlingsperiod bör ej överskrida 750 mg/m². För att uppnå remission kan mer än en behandlingsperiod krävas.

Konsolidering/Underhållsfas: Motsvarande eller något lägre doser jämfört med induktionsfasen ges.

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion: Reducera Amskrindosen med 20-30%.

Behandlingskontroll

Under induktionsfasen bör patienterna hållas under noggrann observation och laboratoriekontroll på sjukhus. Transfusioner av leukocyter, erythrocyter och trombocyter bör finnas tillgängliga. Kaliumnivå i serum, EKG samt lever- och njurfunktion bör kontrolleras regelbundet.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot amsakrin eller andra akridinderivat
- Överkänslighet mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Tydlig benmärgssuppression som ett resultat av behandling med cytostatika och strålbehandling
- Amning

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Amsakrin bör endast användas under uppsikt av specialiserad onkolog och helst på avdelning med erfarenhet av den här typen av behandling.

Hämning av benmärgsfunktionen

Amsakrin kan orsaka kraftig hämning av benmärgsfunktionen och regelbundna blodprovskontroller är därför nödvändiga. Infektioner och blödningar kan vara livshotande. Vid redan existerande benmärgsdepression orsakad av läkemedel bör amsakrin administreras med försiktighet och med extra kontroller. Om en allt för stor minskning av antalet vita blodkroppar eller trombocyter skulle ske kan det bli nödvändigt att avbryta behandlingen eller minska dosen. Röda blodkroppar och trombocyter bör finnas tillgängliga för transfusion och andra resurser för behandling av hämmad benmärgsfunktion bör också finnas till hands.

Hyperurikemi

Amsakrin kan inducera hyperurikemi sekundärt till snabb lyses av neoplastiska celler. Noggrann övervakning av urinsyrenivåerna i blodet rekommenderas, särskilt med hänsyn till möjliga konsekvenser för njurfunktionen. Överväg att minska urinsyrenivåerna i förebyggande syfte inför eller under behandling med amsakrin.

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion

Toxiciteten vid rekommenderade doser ökar vid nedsatt lever- eller njurfunktion. Laboratorietester av lever- och njurfunktion är nödvändiga inför och under behandling. En minskning av dosen kan övervägas.

Biverkningar

Läkaren bör vara uppmärksam på allergiska reaktioner (anafylaxi, ödem och dermatologiska reaktioner), gastrointestinalproblem och epileptiska kramper (epileptiska anfall till följd av bruket av amsakrin kan behandlas enligt standardregim). Lokal nekros kan uppstå till följd av extravasering av amsakrin (se avsnitt 4.8). Irritation vid injektionsstället kan förebyggas genom att amsakrin löses med en större volym 5 % glukos och genom att infusion sker över en längre tidsperiod (minst 1 timme).

Hjärtfunktion

Noggrann övervakning av hjärtrytmen rekommenderas för att upptäcka kardiotoxicitet. Patienter med hypokalemi löper ökad risk att drabbas av ventrikelflimmer. Risken att utveckla arytmi kan minskas genom att säkerställa en normal nivå av serumkalium omedelbart före och under amsakrinbehandling. Hypokalemi bör korrigeras innan behandling med amsakrin inleds.

Laboratorietester

Kompleta blodvärden, lever- och njurfunktionsprover och elektrolytnivåer bör kontrolleras regelbundet. Elektrolytnivåer bör kontrolleras inför varje ny behandlingsdag.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vacciner:

Samtidig influensa- eller pneumokockvaccination och immunosuppressiv terapi har associerats med nedsatt immunsvarpå vaccinet.

Andra proteinbindande läkemedel:

Amsakrin kan bli bortträngt från serumalbumin om det används med andra kraftigt proteinbindande läkemedel, vilket kan leda till en ökning av fritt amsakrin och toxicitet.

Andra cytotoxiska medel:

Biverkningar kan förstärkas vid av användning tillsammans med andra cytostatika.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Data om användning av amsakrin under graviditet finns inte tillgängliga förriskbedömning . Baserat på dess farmakologiska aktivitet finns dock risk för skada vid behandling under graviditet.

I djurstudier har teratogenicitet och annan reproduktionstoxicitet observerats (se avsnitt 5.3). Baserat på djurförsök och verkningsmekanismen hos substansen bör amsakrin inte användas vid graviditet, särskilt under den första trimestern.

Vid varje enskilt fall ska fördelarna med behandling vägas mot risken för fostret.

Användning av preventivmedel hos män och kvinnor

På grund av verkningsmekanismen hos amsakrin och möjliga negativa effekter på fostret bör kvinnor använda effektiva preventivmedel i 3 månader efter behandlingen och män i 6 månader efter avslutad behandling.

Fertilitet

Reversibel azoospermi hos människor har beskrivits.

Amning

Eftersom det är oklart om amsakrin går över i modersmjölken är amning kontraindicerat.

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 klassificering av organsystem och frekvens, mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<i>Infektioner och infestationer</i>	
Vanliga	Infektion
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
Vanliga	Trombocytopeni, pancytopeni, -blödning
Sällsynta	Anemi, granulocytopeni, leukopeni
<i>Immunsystemet</i>	
Sällsynta	Överkänslighet, anafylaktisk reaktion, ödem
<i>Metabolism och nutrition</i>	
Vanliga	Hypokalemi
Sällsynta	Viktminskning, viktökning
Ingen känd frekvens	Hyperurikemi
<i>Psykiska störningar</i>	
Vanliga	Känslomässig labilitet
Sällsynta	Letargi, förvirring
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Vanliga	Grand mal-anfall ¹
Sällsynta	Huvudvärk, hypoestesi, yrsel, perifer neuropati
<i>Ögon</i>	
Sällsynta	Synrubbningar

Hjärtat	
Vanliga	Kardiotoxicitet, arytmier, hjärtsvikt ²
Sällsynta	Förmaksflimmer, sinustakykardi, ventrikelflimmer ³ , ventrikulärrytmier, kardiomyopati, bradykardi, onormalt EKG, försämrad ejektionsfraktion
Blodkärl	
Mycket vanliga	Hypotoni
Vanliga	Blödning
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	Dyspné
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Illamående, kräkningar (lindriga till måttliga), diarré, buksmärtor, stomatit ⁴
Lever och gallvägar	
Vanliga	Hepatit, ikterus, leversvikt (se avsnitt 4.2)
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Purpura
Vanliga	Alopeci, urtikaria, utslag
Njurar och urinvägar	
Vanliga	Hematuri
Sällsynta	Anuri, proteinuri, akut njurinsufficiens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
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, alkalinfosfater och kreatinin i blodet.

¹ Ibland i kombination med hypokalemi

² särskilt hos barn förbehandlade med antracyklin.

³ Dödligt eller livshotande, vanligen hos patienter med hypokalemi.

⁴ Munslemhinnan och gastrointestinalkanalen 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).

4.9 Överdoser

Ingen antidot finns i händelse av 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 trombocyttransfusion och adekvat antibiotika.

Kraftfull symptomatisk behandling kan bli nödvändig för kraftig mukositet, kräkningar eller diarré.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, ATC-kod: L01XX01

Amekrin innehåller amsakrin som är ett syntetisk 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. Den dosbegränsande toxiciteten utgörs av benmärgsdepression, varför Amekrin är särskilt lämpat vid behandling av akut leukemi. I kliniska studier sågs ingen korsresistens med antracyklinantibiotika. Amekrin kan ges i kombination med cytarabin.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Intravenös infusion av 90 mg/m² ger maximal plasmakoncentration av 4,8 mikrog/ml. Plasmaproteinbindningsgraden är ca 97%. Amsakrin metaboliseras i hög grad i levern. Eliminationen sker bifasiskt med en halveringstid på 6-9 timmar. Utsöndringen sker till stor del via gallan främst som metaboliter. Inom 72 timmar återfinns ca 40% av given dos i urinen, som metaboliter eller oförändrad substans. Förlängd halveringstid ses hos patienter med nedsatt leverfunktion och nedsatt njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Amsakrin är svagt mutagen vid försök *in vitro*.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

I. Koncentrat: N,N-dimetylacetamid

II. Vätska till koncentrat: mjölksyra, vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Amsakrin (I) måste spädas med medföljande mjölksyrelösning (II). Den kombinerade lösningen (I+II) tillsättes sedan 500 ml glukos 50 mg/ml. Andra lösningar än glukos får ej användas. Amsakrin är inkompatibelt med kloridjoner. Natriumkloridlösningar får inte användas.

Endast injektionssprutor av glas får användas vid uppdragning och överföring av de koncentrerade lösningarna. Plastsprutor av märket ONCE kan användas under vissa förutsättningar. Se avsnitt 6.6 *Anvisningar för hantering*.

6.3 Hållbarhet

Koncentratet: Hållbart 18 månader vid förvaring i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Kombinerad lösning I+II: Hållbar i 8 timmar vid förvaring vid 2 °C - 8 °C (i kylskåp) skyddad från ljus.

Färdigberedd infusionslösning: Stabil i 8 timmar vid förvaring vid högst 25 °C. Bör skyddas från direkt solljus.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaringsanvisningar se 6.3, Hållbarhet.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

I. 2 ml glas injektionsflaska

II. 20 ml glasflaska

Förpackning (5 x I + II) och (6 x I + II)

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Endast injektionssprutor av glas får användas vid uppdragning och överföring av de koncentrerade lösningarna. Plastspruta av märket ONCE kan användas, under förutsättning att kontakttiden för injektionsflaskaamsakrinlösning (I) begränsas till 10 min och för de kombinerade lösningarna amsakrin + mjölksyra (I+II) till 30 min.

1,5 ml av injektionsflaskaamsakrinlösning (I) överförs aseptiskt till injektionsflaskan innehållande mjölksyra (II) och omskakas försiktigt tills en klar lösning (I+II) innehållande 5 mg/ml amsakrin erhålles. 75, 90 resp. 120 mg amsakrin motsvaras av 15, 18 resp. 24 ml av lösning (I+II).

Observera: lösning (I+II) får ej injiceras utan måste spädas ytterligare med minst 500 ml glukoslösning 50 mg/ml.

Beträffande administreringsteknik och hanteringsföreskrifter hänvisas till Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling 1984:8 "Cytostatika".

Om lösning kommer i kontakt med ögon eller slemhinnor skölj med riklig mängd vatten, i kontakt med hud tvätta genast noggrant med tvål och vatten. Kvarstår irritation efter tvättning skall läkare kontaktas. I händelse av extravasal administrering spolas med liten mängd glukoslösning 50 mg/ml varpå kroppsdelen omgående kyls ned. Infusionen avbrytes och påbörjas i annat kärl.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

NordMedica A/S
Jægersborg Alle 164
DK-2820 Gentofte
Danmark

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9943

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1983-04-28/2007-07-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2017-02-16