

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Amsalyo 75 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 75 mg amzakrina.

Po rekonstituciji 1 ml raztopine vsebuje 1,5 mg amzakrina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Rdeče-oranžen liofiliziran prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Rešilno zdravljenje refraktarne/ponovljene akutne mieloične levkemije (AML) pri odraslih v kombinaciji z drugimi kemoterapevtskimi učinkovinami.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje mora nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov z AML. Pred začetkom zdravljenja je treba nadzirati in urediti raven kalija v serumu. Pred uporabo je priporočena raven kalija > 4 mEq/L. Amzakrin se uporablja v kombinaciji z drugimi citostatičnimi zdravili.

Obstaja več stopenj odmerjanja in shem odmerjanja, ki so odvisne od sočasnega zdravljenja, lastnosti bolnika in bolezni, zaloge kostnega mozga (shranjevanje nevtrofilcev) in hematoksičnosti ter odziva na zdravljenje. Upoštevajte protokol bolnikovega zdravljenja in ustrezna navodila. Sheme odmerjanja za indukcijsko zdravljenje s kombinirano kemoterapijo so ponavadi od 90 mg/m² do 150 mg/m² na dan, od tri do pet zaporednih dni. Pri konsolidacijskem zdravljenju lahko pridejo v poštev manjši odmerki.

Okvara ledvic

Pri uporabi amzakrina pri bolnikih z okvaro ledvic je potrebna previdnost, glejte poglavje 5.2. Pri bolnikih z blago motnjo delovanja ledvic (HGF - hitrost glomerularne filtracije 60 ml/min/1,73 m² – 89 ml/min/1,73 m²) prilagoditev začetnega odmerka ni potrebna. Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic (HGF < 59 ml/min/1,73 m²) je treba razmisliti o zmanjšanju začetnega odmerka za 20 % do 30 %. Glede na klinično toksičnost so lahko potrebne nadaljnje prilagoditve odmerjanja.

Okvara jeter

Pri uporabi amzakrina pri bolnikih z okvaro jeter je potrebna previdnost, glejte poglavje 5.2. Pri bolnikih z blago motnjo delovanja jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih z zmernimi do hudimi motnjami delovanja jeter je treba razmisliti o zmanjšanju začetnega odmerka za 20 % do 30 %. Glede na klinično toksičnost so lahko potrebne nadaljnje prilagoditve odmerjanja.

Starejše osebe

Informacije o vplivu starosti na farmakokinetiko amzakrina ali toleranco nanj niso na voljo.

Pediatrična populacija

Amzakrin ni odobren za uporabo pri pediatrični populaciji. Informacije o vplivu starosti na farmakokinetiko amzakrina ali toleranco nanj niso na voljo.

Nadzor zdravljenja

Med indukcijsko fazo je treba bolnike skrbno spremljati in izvajati laboratorijski monitoring v bolnišnici. Transfuzije eritrocitov in trombocitov (krvnih ploščic) morajo biti na voljo. Redno je treba preverjati raven kalija v serumu, EKG ter delovanje ledvic in jeter.

Način uporabe

Uporablja se izključno intravensko v obliki infuzije, ki traja vsaj 60 minut, saj se tako prepreči lokalno draženje (nevarnost flebitisa).

V primeru dnevne infuzije ali kontinuirane infuzije, ki poteka neprekinjeno več kot 24 ur, se svetuje namestitvev centralnega katetra, s katerim se zmanjša nevarnost flebitisa.

V primeru ekstravazalnega injiciranja je priporočeno izpiranje z majhno količino 50 mg/ml raztopine glukoze, po katerem je treba ta del telesa nemudoma ohladiti. Infuzijo prekinemo in ponovno uvedemo v drugo žilo.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na amzakrin, derivate akridina ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Supresija kostnega mozga kot posledica zdravljenja s citostatiki ali radioterapijo.
- Dojenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Supresija kostnega mozga

Amzakrin lahko povzroči hudo depresijo kostnega mozga, zato so potrebne redne kontrole krvi. Okužbe in krvavitve se lahko končajo s smrtnim izidom. Pri obstoječi depresiji kostnega mozga zaradi zdravil, je treba amzakrin uporabljati pazljivo in pod dodatnim nadzorom. Če pride do prevelikega zmanjšanja števila levkocitov in trombocitov, je včasih potrebno prekiniti zdravljenje z amzakrinom ali pa zmanjšati odmerek. Eritrociti in trombociti morajo biti na voljo za transfuzijo, tako kot druga sredstva za zdravljenje depresije kostnega mozga.

Hiperurikemija

Amzakrin lahko sproži hiperurikemijo, ki je posledica hitre lize neoplastičnih celic. Priporočeno je pazljivo spremljanje ravni sečne kisline v krvi, predvsem zaradi možnih posledic na delovanje ledvic. Ena od možnosti je profilaktično zmanjšanje sečne kisline pred ali med zdravljenjem z amzakrinom.

Bolniki z okvarami jeter ali ledvic

Toksičnost pri priporočenih odmerkih je povečana pri okvari jeter ali ledvic. Pred in med uporabo je obvezno laboratorijsko vrednotenje delovanja jeter in ledvic. Spremljanje delovanja jeter mora vključevati določanje ravni bilirubina v serumu, transaminaze (GOT in GPT) in alkalne fosfataze. Priporočeno je izvajanje laboratorijskih testov delovanja jeter pred (po možnosti 24 ur) in redno med uporabo amzakrina. Poleg tega mora biti raven kalija v serumu pred uporabo > 4 mEq/L.

Neželeni učinki

Zdravnik se mora zavedati možnosti za nastanek alergijskih reakcij (anafilaksa, edem in reakcije na koži), prebavnih težav in epileptičnih napadov (epileptične napade, povezane z uporabo amzakrina, se lahko zdravi v skladu s standardnim postopkom). Pri ekstravazaciji amzakrina lahko pride do lokalne nekroze (glejte poglavje 4.8). Draženje na mestu infundiranja se da preprečiti z redčitvijo amzakrina z

večjo količino 5 % (50 mg/ml) raztopine glukoze in infundiranjem v daljšem časovnem obdobju (najmanj ena ura).

Delovanje srca

Za zaznavanje kardiotoksičnosti je priporočeno pazljivo spremljanje srčnega ritma. Pri bolnikih s hipokaliemijo obstaja povečana nevarnost ventrikularne fibrilacije. Nevarnost nastanka aritmije se lahko zmanjša z zagotovitvijo normalne ravni kalija v serumu tik pred in med uporabo amzakrina.

Hipokaliemijo je treba urediti pred uporabo amzakrina.

K nevarnosti nastanka srčne aritmije lahko pripomore prehodna hipomagnezemija. Pred uporabo amzakrina je priporočeno urediti raven magnezija v serumu.

Porfirija

V bazi zdravil za akutno porfirijo (*Drug Database for Acute Porphyria*) je predpostavljeno, da je amzakrin potencialno porfirogen (povzroči pomanjkanje encimov, ki lahko povzroči kopičenje toksičnih predhodnikov porfirina in porfirina v telesu).

Laboratorijski testi

Redno je potrebno opravljati preiskave celotne krvne slike, teste delovanja jeter in ledvic ter preglede elektrolitov. Elektrolite je treba ponovno oceniti vsak dan pred začetkom zdravljenja.

Pri bolnikih, pri katerih je povečana nevarnost sindroma razpada tumorja (npr. povišana raven sečne kisline pred zdravljenjem, oslabiljeno delovanje ledvic ali uporaba nefrotoksičnih zdravil), je priporočeno ovrednotenje stanja pred zdravljenjem. Priporočeni so laboratorijski testi za preverjanje delovanja ledvic pred (po možnosti 24 ur) in med uporabo amzakrina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije:

Cepiva

Sočasno cepljenje proti gripi ali pnevmokokom in imunosupresivno zdravljenje je bilo povezano z zmanjšanim imunskim odzivom na cepivo. Na splošno se je med zdravljenjem z amzakrinom treba izogibati vsem vrstam živih cepiv.

Druge citotoksične učinkovine:

Neželeni učinki se lahko ojačajo z uporabo drugih citotoksičnih učinkovin.

Farmakokinetične interakcije:

Učinek drugih zdravil na farmakokinetiko amzakrina

Učinek drugih zdravil na farmakokinetiko amzakrina ni bil preučevan. Amzakrin se v veliki meri presnavlja, vendar pa katalizatorskih encimov in transporterjev niso identificirali. Če je možno, se je treba sočasni uporabi močnih inhibitorjev in induktorjev encimov izogniti.

Učinek amzakrina na farmakokinetiko drugih zdravil

Ni preučeno, če amzakrin lahko deluje kot inhibitor ali induktor encimov. Zato je treba z amzakrinom druga zdravila uporabljati pazljivo.

Študije na živalih kažejo da lahko amzakrin zavira presnavljanje metotreksata, kar povzroči povečano izpostavljenost metotreksatu, vendar pa klinična pomembnost te ugotovitve ni znana.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi amzakrina pri nosečnicah, s pomočjo katerih bi lahko ocenili potencialno škodljivost, niso na voljo. Vendar pa možnost škodljivih farmakoloških učinkov med nosečnostjo obstaja.

Študije na živalih so pokazale teratogenost in vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Glede na študije na živalih in mehanizem delovanja učinkovin se uporaba med nosečnostjo odsvetuje, še posebej med prvim tromesečjem.

Pri vsakem posamičnem primeru je treba koristiti zdravljenja primerjati s tveganji za plod.

Bolnico je treba obvestiti o potencialni škodljivosti za plod.

Kontracepcija pri moških in ženskah

Zaradi mehanizma delovanja amzakrina in možnih neželenih učinkov na plod, morajo ženske v rodni dobi uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo med zdravljenjem in do tri mesece po njem, moški pa med zdravljenjem in do šest mesecev po njem.

Dojenje

Ni znano, ali se amzakrin izloča v materino mleko. Dojenje je med zdravljenjem z amzakrinom kontraindicirano.

Plodnost

Pri ljudeh je bila opisana reverzibilna azoospermija. Čeprav ni končnih podatkov, nekatera poročila kažejo, da amzakrin lahko vpliva na plodnost pri ženskah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni podatkov o možnem vplivu. Glede na poročan profil neželenih učinkov se bolnikom svetuje, da naj bodo po uporabi amzakrina med vožnjo in upravljanjem strojev pazljivi.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki so slabost in/ali bruhanje, anemija, povišana telesna temperatura in okužba. Poročali so o bolečini ali flebitisu pri infundiranju.

Pri vseh bolnikih zdravljenih s terapevtskimi odmerki amzakrina se pojavi depresija kostnega mozga. Glavni zapleti so okužbe in krvavitve. Najmanj levkocitov je v dnevih od 5 do 12, popolno okrevanje pa se ponavadi doseže pri dnevu 25. Vzorec inhibicije trombocitov je podoben kot pri levkocitih.

V spodnji preglednici so vsi neželeni učinki predstavljeni po MedDRA glede na organske sisteme in pogostnost, torej kot zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); neznano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Infekcijske in parazitske bolezni	
pogosti	okužba
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
pogosti	trombocitopenija, pancitopenija, krvavitev
redki	anemija, granulocitopenija, levkopenija
Bolezni imunskega sistema	
redki	preobčutljivost, anafilaktična reakcija, edem
Presnovne in prehranske motnje	
pogosti	hipokaliemija
redki	izguba telesne mase, pridobivanje telesne mase
neznano	hiperurikemija
Psihiatrične motnje	
pogosti	čustvena labilnost
redki	letargija, zmedenost
Bolezni živčevja	

pogosti	epileptični napad grand mal ¹
redki	glavobol, hipestezija, omotica, periferna nevropatija
Očesne bolezni	
redki	motnje vida
Srčne bolezni	
pogosti	kardiotoksičnost, aritmija, kongestivno srčno popuščanje ²
redki	atrijska fibrilacija, sinusna tahikardija, ventrikularna fibrilacija ³ , ventrikularne aritmije, kardiomiopatija, bradikardija, nenormalen EKG, zmanjšanje iztisnega deleža
Žilne bolezni	
zelo pogosti	hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
pogosti	dispneja
Bolezni prebavil	
zelo pogosti	slabost, bruhanje (blago do zmerno), driska, bolečine v trebuhu, stomatitis ⁴
pogosti	krvavitev v prebavilih
Bolezni jetra, žolčnika in žolčevodov	
pogosti	hepatitis, zlatenica, jetrna insuficienca (glejte poglavje 4.2)
Bolezni kože in podkožja	
zelo pogosti	purpura
pogosti	alopecija, urtikarija in izpuščaj
Bolezni sečil	
pogosti	hematurija
redki	anurija, proteinurija, akutna ledvična insuficienca
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zelo pogosti	flebitis na mestu infundiranja
pogosti	zvišana telesna temperatura, draženje na mestu infundiranja, nekroza, vnetje kože ⁵
Preiskave	
zelo pogosti	povišanje ravni jetrnih encimov (glejte poglavje 4.4)
redki	povišanje ravni bilirubina v krvi, povišanje ravni sečnine v krvi, povišanje ravni alkalne fosfataze v krvi, povišanje ravni kreatinina v krvi

¹ včasih v paru s hipokaliemijo

² predvsem pri pediatričnih bolnikih, ki so bili prej zdravljeni z antraciklini

³ smrtno ali življenjsko nevarno, ponavadi pri bolnikih s hipokaliemijo

⁴ ustna sluznica in prebavni trakt sta pogosto prizadeta, lahko blago, lahko pa tudi življenjsko nevarno; lahko je prizadeta celotna ustna sluznica; okrevanje traja več tednov

⁵ nanaša se na koncentracijo infundiranega amzakrina (glejte poglavje 4.4)

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0) 8 2000 500

Faks: +386 (0) 8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Za prevelik odmerok specifični antidot ni znan. Zdravljenje mora biti v tem primeru simptomatsko in podporno.

Za krvavitev in okužbo, ki nastaneta zaradi hipoplazije ali aplazije kostnega mozga, je lahko potrebno podporno zdravljenje s transfuzijami eritrocitov, granulocitov ali trombocitov ter antibiotiki.

Močno simptomatsko zdravljenje je lahko potrebno v primeru hudega mukozitisa, bruhanja ali driske.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antineoplastična in imunomodulacijska sredstva, druga antineoplastična sredstva, oznaka ATC: L01XX01

Zdravilo Amsalyo vsebuje amzakrin, ki je sintetičen derivat akridina s citostatičnim učinkom. Učinkovina možno draži tkivo. Mehanizem delovanja ni popolnoma raziskan, vendar pa je pripisan zmožnosti učinkovine, da se veže na DNK. Amzakrin inhibira sintezo DNK, medtem ko na sintezo RNK ne vpliva. V celičnih kulturah je bilo ugotovljeno, da so celice med deljenjem od dva- do štirikrat bolj občutljive od celic, ko se ne delijo. Toksičnost, zaradi katere je omejeno odmerjanje, je posledica depresije kostnega mozga, zato je zdravilo Amsalyo še posebej primerno za zdravljenje akutne levkemije. V kliničnih študijah ni bilo opažene nobene navzkrižne odpornosti z antraciklinskimi antibiotiki. Zdravilo Amsalyo se lahko daje v kombinaciji s citarabinom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Po intravenskem infundiranju odmerka 90 mg/m² je po eni uri dosežena največja koncentracija v plazmi 4,8 mikrogramov/ml. Stopnja vezave na beljakovine v plazmi je približno 97 %, navidezni volumen porazdelitve pa 70 L/m² - 110 L/m².

Biotransformacija

Amzakrin se močno presnavlja v jetrih, vendar pa je identiteta katalizatorskih encimov večinoma neznan. Glavna presnovna pot amzakrina je oksidacija do reaktivnega kinon diimin presnovka, ki ji sledi konjugacija z glutationom na položajih C-5' - in C-6' - anilinskega obroča.

Izločanje

Izločanje v veliki meri poteka z žolčem v obliki metabolitov 5' - in 6' -GSH ter v obliki metabolitov z urinom. Izločanje je dvofazno, s končnim razpolovnim časom 6-9 ur. Določen del odmerka (≈10 %) se nespremenjen izloči z urinom. Preostali del odmerka se izloči v obliki presnovkov z žolčem in urinom. Skupna stopnja plazemskega očistka je 200 ml/min – 300 ml/min na m². Po 72 urah je približno 40 % danega odmerka prisotnega v urinu, bodisi v obliki presnovkov bodisi v obliki nespremenjene učinkovine.

Okvara ledvic in jeter

Povečan razpolovni čas je opažena pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter. Poročali so, da se izločanje nespremenjenega amzakrina z urinom, ki je ponavadi 12 % odmerka, v roku 72 ur pri bolnikih z okvaro ledvic zmanjša na le 2 %, pri bolnikih z okvaro jeter pa poviša na 20 %. Po uporabi [¹⁴C]amzakrina je bila skupna količina radioaktivnega označevalca, izločenega v urinu, pri bolnikih z normalnim delovanjem organov 35 %, pri bolnikih z okvaro jeter 49 %, pri bolnikih z okvaro ledvic pa 2 % do 16 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Znano je, da amzakrin povzroča toksične učinke predvsem zaradi svojih mielosupresivnih lastnosti. Večkratna uporaba pri živalih povzroči tudi neželene učinke v prebavilih in sluznici.

Ker amzakrin vpliva na sintezo DNK, ima močne genotoksične in citotoksične lastnosti, WHO (*World Health Organization*) in IARC (*International Agency for Research on Cancer*) pa ga opredeljujeta kot rakotvorno snov kategorije 2B. Amzakrin je rahlo genotoksičen tako v celicah sesalcev kot tudi v človeških celicah. Karcinogenetske študije amzakrina pri podganah kažejo na povečano pojavnost majhnih črevesnih adenokarcinomov, pri samicah podgan pa tudi močno povečanje pojavnosti tumorjev mlečne žleze.

Dokazano je bilo, da amzakrin povzroča aneuploidijo in uničuje spermatogonije, ki so v fazi delitve, pri miših, ter da je embriotoksičen, fetotoksičen in teratogen pri podganah. Ti rezultati so osnova za genetsko svetovanje bolnikom, ki se zdravijo z amzakrinom, ter priporočila za kontracepcijo pri moških in ženskah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mlečna kislina

6.2 Inkompatibilnosti

Raztopine, ki niso raztopina glukoze, se pri pripravi zdravila, kot je opisano v poglavju 4.2, ne smejo uporabljati, saj amzakrin ni kompatibilen s kloridnimi ioni.

Tega zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po rekonstituciji: fizikalna in kemijska stabilnost zdravila sta bili dokazani za pet dni pri temperaturi 25 °C. Vendar pa mora biti z mikrobiološkega stališča zdravilo uporabljeno takoj. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za čas in pogoje shranjevanja po rekonstituciji in pred uporabo odgovoren izključno uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek v 50 ml viali (vrsta rjavega stekla I) z zamaškom (bromobutil). V škatli je pet vial.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Poleg običajnih ukrepov je treba za ohranitev sterilnosti zdravil za infundiranje storiti naslednje:

- nositi laboratorijsko haljo z dolgimi rokavi, ki se na koncu tesno oprimejo rok, s čimer se prepreči stik raztopine s kožo,
- nositi kirurško masko za enkratno uporabo in varnostna očala, ki se ovijejo okrog obraza,
- po aseptičnem umivanju rok nositi rokavice za enkratno uporabo iz PVC-ja, ne lateksa,
- raztopino pripraviti na delovni prevleki,
- v primeru injiciranja izven žile prenehati z infundiranjem,
- vse materiale, ki ste jih uporabili za pripravo raztopine (igle, komprese, prevleke, vialo), odvrzite v vsebnik, ki je temu namenjen,
- uničiti strupene odpadke,
- z izločki in bruhanjem ravnati previdno.

Nosečnice ne smejo prijemat citotoksičnih učinkovin.

Po dodatku 50 ml vode za injekcije v vialo, ki vsebuje liofilizat, je treba vialo obvezno nežno premešati, brez stresanja, in jo pustiti stati približno 15 minut. Po potrebi je treba postopek ponoviti, vse dokler raztopina ni bistra in intenzivne oranžne barve. Za stabilnost rekonstituirane raztopine glejte poglavje 6.3.

Tako pripravljeno raztopino lahko injiciramo le intravensko, kot infuzijo. Za pripravo infuzije odzemite 50 ml raztopine iz vreče, ki vsebuje 500 ml izotonične raztopine glukoze, in nadomestite z rekonstituirano raztopino amzakrina.

Izotonične fiziološke raztopine ne smete uporabiti (nevarnost obarjanja amzakrina).

S citostatiki je treba ravnati v skladu z nacionalnimi predpisi.

Vsa neuporabljena zdravila in kakršnekoli odpadne snovi morate odvreči v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nizozemska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/20/02632/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. 6. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26. 4. 2018