

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amsidine 75 mg/1,5 ml concentraat en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

75 mg amsacrine per 1,5 ml concentraat voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Voor hulpstoffen, zie 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Beschrijving

Werkzaam bestanddeel in glazen flacon met oranje-rode vloeistof.

Oplosmiddel in glazen flacon met kleurloze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Acute niet-lymfatische leukemie die niet heeft gereageerd op andere behandelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering en toediening

De gebruikelijke dosering amsacrine in de inductiefase bedraagt 90 mg/m² per dag gedurende vijf achtereenvolgende dagen, met een infusiesnelheid van 30-90 minuten per dag. De totale dosering per behandelingskuur bedraagt 450 mg/m². Indien de beenmergpunctie op de zesde dag meer dan 50 % cellen en meer dan 30 % blasten vertoont, kan de behandeling worden voortgezet tot een totale dosering per behandelingskuur van 720 mg/m². Meer dan één behandelingskuur kan noodzakelijk zijn om de inductie van een remissie te bereiken. Afhankelijk van de effectiviteit van de eerste behandelingskuur kan met de volgende kuur worden begonnen na een interval van twee weken (indien niet effectief) of vier weken (wel effectief).

In die gevallen waarbij na de eerste behandelingskuur geen hypocellulair beenmerg wordt verkregen, mag de dagdosering amsacrine worden verhoogd tot 120 mg/m² voor de volgende kuren, tenzij dit gecontraïndiceerd is wegens andere redenen dan beenmergtoxiciteit.

Dosering bij lever- of nierinsufficiëntie

Bij patiënten met duidelijk gestoorde lever- of nierfunctie dient de dosering amsacrine met 20-30 % te worden verlaagd.

Dosering bij kinderen

Ervaring met het gebruik van amsacrine bij kinderen is beperkt.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor amsacrine of acridine-derivaten.
- Overgevoeligheid voor één van de overige bestanddelen van het product.
- Duidelijke beenmergdepressie als gevolg van behandeling met cytostatica of radiotherapie.
- Lactatie.

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Amsacrine dient slechts te worden gebruikt onder strenge controle van een in het gebruik van cytostatica gespecialiseerde arts, bij voorkeur in instellingen waar men ervaring heeft met dergelijke therapieën.

Beenmergdepressie

Amsacrine kan ernstige beenmergdepressie veroorzaken, zodat frequente controle van het bloedbeeld vereist is. Infecties en bloedingen kunnen fataal zijn. Bij een reeds bestaande beenmergdepressie door geneesmiddelengebruik dient amsacrine met terughoudendheid en extra controle te worden toegepast. Ook indien zich een te sterke daling van de witte bloedcellen of bloedplaatjes voordoet, kan een onderbreking van de amsacrinebehandeling of een vermindering van de dosis noodzakelijk zijn. Rode bloedcellen, alsmede bloedplaatjes dienen voor transfusie ter beschikking te zijn, evenals andere faciliteiten voor de behandeling van beenmergdepressie.

Hyperuricemie

Amsacrine kan hyperuricemie induceren, secundair aan een snelle lyse van neoplastische cellen. Regelmatige controle van het urinezuurgehalte in het bloed wordt aanbevolen, in het bijzonder met betrekking tot mogelijke gevolgen voor de nierfunctie. Ook kunnen profylactisch urinezuurwaarden verlaagd worden, gelijktijdig of voorafgaande aan amsacrine toediening.

Patiënten met lever- of nierinsufficiëntie

De toxiciteit bij de aanbevolen dosering neemt toe bij gestoorde lever- of nierfunctie. Lever- en nierfunctietesten zijn noodzakelijk voor en tijdens toediening van amsacrine. Een dosisverlaging kan overwogen worden.

Bijwerkingen (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen)

De behandelende arts dient bedacht te zijn op allergische reacties (anafylaxie, oedeem en huidreacties), maag/darmafwijkingen en epileptische insulten (epileptische aanvallen, gerelateerd aan het gebruik van amsacrine, kunnen worden behandeld volgens het standaardregime Bij extravasatie van amsacrine kan lokaal necrose optreden (zie rubriek 4.8). Irritatie op de injectieplaats kan worden voorkomen door amsacrine te verdunnen met een groter volume 5%-glucoseoplossing en de infusie te spreiden over een langere periode (minimaal 1 uur).

Hartfunctie

Zorgvuldige monitoring van het hartritme wordt aanbevolen met het oog op het waarnemen van cardiale toxiciteit. Patiënten met hypokaliëmie hebben een verhoogd risico op ventriculaire fibrilatie. Het risico op het ontstaan van hartritmestoornissen kan worden geminimaliseerd door het zorgen voor normale serumkaliumwaarden onmiddellijk voor en tijdens toediening van amsacrine. Hypokaliëmie dient gecorrigeerd te zijn voordat amsacrine wordt toegediend.

Laboratoriumtesten

Een compleet bloedbeeld, lever- en nierfunctietesten en elektrolytenbepaling dienen regelmatig te worden gedaan. Elektrolyten dienen te worden geëvalueerd voor elke behandelingsdag.

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen is nog niet bevestigd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vaccins :

Gelijktijdige toediening van influenza- of pneumokokkenvaccins en immunosuppressiva kan de werking van de vaccins verminderen.

Andere eiwit-gebonden geneesmiddelen :

Bij gelijktijdige toediening kunnen eiwitgebonden geneesmiddelen amsacrine van het serumalbumine verdringen, resulterend in een toename van het ongebonden geneesmiddel en van de toxiciteit.

Andere cytostatica :

Bijwerkingen kunnen worden verhevigd door gelijktijdig gebruik van andere cytostatica.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Over het gebruik van deze stof in de zwangerschap bij de mens bestaan geen gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Echter, op grond van de farmacologische werkzaamheid is schadelijkheid bij gebruik tijdens de zwangerschap mogelijk.

In dierexperimentele studies is na toediening van amsacrine teratogeniteit en andere reproductietoxiciteit gezien (zie rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek). Op grond van resultaten uit dierstudies en het werkingsmechanisme van de stof wordt het gebruik van amsacrine tijdens de zwangerschap, met name in het eerste trimester, ontraden. In ieder individueel geval moeten de te verwachten voordelen van de behandeling worden afgewogen tegen het mogelijke risico voor de ongeborene.

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vanwege het werkingsmechanisme van amsacrine en mogelijke negatieve effecten op de foetus, moeten vrouwen doeltreffende anticonceptie gebruiken gedurende 3 maanden na de behandeling en mannen gedurende 6 maanden na de behandeling.

Vruchtbaarheid

Omkeerbare azoöspermie bij de mens is beschreven.

Borstvoeding

Aangezien het niet duidelijk is of amsacrine wordt uitgescheiden in de moedermelk, is borstvoeding gecontraïndiceerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Hierover zijn geen gegevens bekend. Gelet op het gerapporteerde bijwerkingenprofiel moet patiënten worden geadviseerd na amsacrinetoediening voorzichtigheid in acht te nemen wanneer zij machines bedienen of een voertuig besturen.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid en/of braken, anemie, koorts en infectie. Pijn of flebitis na infusie werden gerapporteerd.

Alle patiënten die werden behandeld met een therapeutische dosis amsacrine vertonen beenmergdepressie. De belangrijkste complicaties zijn infecties en bloedingen. Een minimum aan witte bloedcellen treedt op tussen de 5e en de 12e dag, met doorgaans een volledig herstel op de 25e dag. Het patroon van inhibitie van de bloedplaatjes is vergelijkbaar met dat van leucocyten.

In de onderstaande tabel worden alle bijwerkingen weergegeven volgens de indeling in systeem/orgaanklassen en frequentie, zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $<1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $<1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens).

<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	
Vaak	Infecties
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Vaak	Thrombocytopenie, pancytopenie, hemorragie
Zelden	Anemie, granulocytopenie, leukopenie
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Zelden	Hypergevoeligheid, anafylaxie, oedeem
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
Vaak	Hypokaliëmie
Zelden	Gewichtsverlies, gewichtstoename
Niet bekend	Hyperuricemie
<i>Psychische stoornissen</i>	
Vaak	Emotionele labiliteit
Zelden	Lethargie, confusie
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Vaak	Tonisch-clonische convulsie 1
Zelden	Hoofdpijn, hypoesthesie, duizeligheid, perifere neuropathie
<i>Oogaandoeningen</i>	
Zelden	Gezichtsstoornissen
<i>Hartaandoeningen</i>	
Vaak	Cardiotoxiciteit, aritmie, decompensatio cordis ²
Zelden	Atriumfibrillatie, sinus tachycardie, ventriculaire fibrillatie ³ , ventriculaire aritmie, cardiomyopathie, bradycardie, abnormale ECG, afname van de ejectiefractie
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Zeer vaak	Hypotensie
Vaak	Hemorragie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinumaandoeningen</i>	
Vaak	Dyspneu
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Misselijkheid, braken (licht tot matig), diarree, abdominale pijn, stomatitis ⁴
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Vaak	Hepatitis, geelzucht, leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2.)
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Purpura
Vaak	Alopecia, urticaria en huiduitslag
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Vaak	Hematurie

Zelden	Anurie, proteïnurie, acute nierinsufficiëntie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Zeer vaak	Flebitis op de plaats van de infusie
Vaak	Pyrexie, irritatie op de plaats van de injectie, necrose, huidontsteking 5
<i>Onderzoeken</i>	
Zeer vaak	Verhoging van de leverenzymen (zie rubriek 4.4).
Zelden	Verhoogde bilirubinespiegels, verhoogd bloedureum, alkalische fosfatase verhoogd, toegenomen creatinine in het bloed

¹ soms gepaard gaande met hypokaliëmie

² vooral bij pediatrie patiënten, voorbehandeld met antracyclines

³ fataal of levensbedreigend, meestal bij patiënten met hypokaliëmie

⁴ de mucosa van mond en tractus digestivus worden frequent aangetast; variërend in ernst van licht tot levensbedreigend. Het gehele mondslijmvlies kan aangetast zijn; herstel duurt verscheidene weken.

⁵ gerelateerd aan de concentratie van de geïnfuseerde amsacrine (zie rubriek 4.4)

4.9. Overdosering

Er is geen specifiek antidotum bekend ter behandeling van overdosering. De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn.

Bloedingen en infecties als gevolg van hypoplasie of aplasie van het beenmerg kunnen een intensieve ondersteunende behandeling met transfusie van rode bloedcellen, granulocyten of bloedplaatjes vereisen en de toediening van adequate antibiotica. Een krachtige symptomatische behandeling kan noodzakelijk zijn bij ernstige mucositis, braken of diarree.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Cytostatica. ATC-code: L01X X01.

Amsacrine is een synthetisch acridinederivaat. Hoewel het werkingsmechanisme niet geheel is opgehelderd, wordt aangenomen dat amsacrine zich aan het DNA hecht door intercalatie en externe elektrostatische bindingskrachten. De synthese van DNA wordt verhinderd, er treedt DNAfragmentatie en chromosomale verandering op. De RNA-synthese wordt niet direct aangetast. Klinisch blijkt geen kruisresistentie met de antracycline-antibiotica, zoals doxorubicine en daunorubicine te bestaan.

Amsacrine gaf bij 20-30 % van de patiënten die niet reageerden op de gebruikelijke behandelingen, een kortdurende remissie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Amsacrine wordt op grote schaal aan weefsel gebonden, vermoedelijk vooral aan membraanstructuren. Tevens is er een sterke binding aan plasma-eiwitten. Deze is concentratie-afhankelijk. In

dierexperimenten blijkt amsacrine in het centrale zenuwstelsel door te dringen. Het verdelingsvolume van amsacrine bedraagt ongeveer 1.5-2 l/kg lichaamsgewicht.

Metabolisme

Amsacrine wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd.. De plasma-eliminatiecurve vertoont aanvankelijk een snelle daling (distributiefase), daarna een eliminatiefase met een halfwaardetijd van 6-9 uur. De halfwaardetijd van de langzame fase is aanzienlijk langer bij patiënten met leverinsufficiëntie (tot meer dan 17 uur). Lichte tot matige nierinsufficiëntie heeft nagenoeg geen effect op de farmacokinetiek van amsacrine.

Excretie

De renale klaring van onveranderd amsacrine is ongeveer 4 % van de totale lichaamsklaring, die 200 à 500 ml/min bedraagt. Inactieve metabolieten worden in de gal uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Amsacrine veroorzaakte embryotoxiciteit en teratogeniteit bij ratten en muizen.

Gezien het werkingsmechanisme dient amsacrine als mogelijk carcinogeen en mutageen voor de mens te worden beschouwd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Een flacon bevat als oplosmiddel dimethylaceetamide (DMA). Een flacon oplosmiddel bevat L-melkzuur en water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De amsacrine-oplossing dient alleen met het bijgevoegde melkzuur en met een 5 % glucose oplossing worden verdund. Amsacrine is opgelost in dimethylaceetamide (DMA).

Aangezien DMA interacties kan geven met plastic en rubber, dienen glazen injectiespuiten te worden gebruikt bij het klaarmaken van een intraveneuze oplossing. (zie 6.6 Instructies voor gebruik en verwerking).

1. GEEN ANDERE VERDUNNINGSMIDDELEN GEBRUIKEN;
2. AMSIDINE IS NIET VERENIGBAAR MET EEN FYSIOLOGISCHE ZOUTOPLOSSING;
3. AMSACRINE IS OPGELOST IN DIMETHYLACEETAMIDE (DMA); AANGEZIEN DMA INTERACTIES KAN GEVEN MET PLASTIC EN RUBBER, DIENEN GLAZEN INJECTIESPUITEN GEBRUIKT TE WORDEN; EVENTUEEL KUNNEN DE ONDER PUNT 5 VERMELDE SPUITEN VAN HET MERK "CODAN" WORDEN GEBRUIKT;
4. REINIGING VAN DE GLAZEN INJECTIESPUITEN KAN GESCHIEDEN MET ACETON;
5. DE AMSACRINE-DMA OPLOSSING KAN ZONODIG MET BEHULP VAN EEN 2 ML POLYPROPYLEEN INJECTIESPUIT, MERK "CODAN" OVERGEBRACHT WORDEN IN DE FLACON MELKZUUR, MITS DE AMSACRINE-OPLOSSING NIET LANGER DAN 10 MINUTEN IN DE INJECTIESPUIT VERBLIJFT.
20 ML INJECTIESPUITEN VAN HETZELFDE MERK "CODAN" KUNNEN GEBRUIKT WORDEN VOOR HET OVERBRENGEN VAN DE VERDUNDE AMSACRINE/MELKZUUR

OPLOSSING NAAR DE 5 % GLUCOSE INFUUS OPLOSSING, MITS DE VERBLIJFTIJD IN DE INJECTIESPUIT NIET LANGER DAN 30 MINUTEN BEDRAAGT.

6. INFUSIEFLESSEN OF ZAKKEN MET RUBBER STOPPEN DIENEN NIET GEBRUIKT TE WORDEN AANGEZIEN EEN INTERACTIE TUSSEN DE KLAARGEMAAKTE AMSACRINEOPLOSSING EN DE RUBBER STOPPEN NIET UITGESLOTEN KAN WORDEN.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Een infuusoplossing bestaande uit maximaal 400 mg amsacrine in 500 ml 5 % glucose, bewaard in PVC of polytheen infusiezakken en bereid volgens bovenstaande richtlijnen, is bij kamertemperatuur en beschermd tegen zonlicht 48 uur houdbaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet boven 25°C bewaren.

Niet in de koelkast bewaren, niet invriezen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 6 glazen (type 1) flacons Amsidine en 6 glazen (type 1) flacons melkzuuroplossing.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Algemeen

Evenals bij andere toxische verbindingen dient uiterste voorzichtigheid in acht te worden genomen bij de bereiding en toediening van het produkt. Er dienen voorzorgen te worden genomen om blootstelling van het personeel tijdens de bereiding en toediening van het geneesmiddel te voorkomen.

Methode van behandeling

Bij de bereiding, liefst in een verticale laminar air flow kast, dienen beschermende handschoenen, mondmasker en veiligheidsbril te worden gedragen, bij toediening beschermende handschoenen (polyethyleen met daar overheen steriele natuur-rubberen handschoenen). Indien Amsidine-oplossing in contact komt met de huid of de mucosa dient de plaats onmiddellijk grondig met water en zeep te worden gewassen.

Na accidentele blootstelling tijdens de bereiding kan acute systemische toxiciteit optreden (misselijkheid, braken, hoofdpijn, gevoel van algehele malaise, urticaria).

Bereiding van een intraveneuze oplossing

De verpakking bestaat uit twee steriele vloeistoffen die voor het gebruik onder aseptische omstandigheden samengevoegd moeten worden.

Elke flacon bevat 1.5 ml amsacrine-oplossing in dimethylacetamide (50 mg amsacrine per ml).

Elke flacon met oplosmiddel bevat L-melkzuur (42,9 mg) in water voor injecties (ad 15 ml).

Precies 1.5 ml oplossing wordt uit de flacon gezogen d.m.v. een speciale glazen injectiespuit en onmiddellijk aan de flacon met melkzuur toegevoegd (zie rubriek 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid). Beide stoffen worden gemengd door grondig schudden. De oranje-rode oplossing bevat 5 mg amsacrine/ml.

Daar flebitis kan optreden bij doseringen hoger dan 70 mg/m² dient Amsidine verdund te worden in 500 ml 5 % glucose oplossing.

De toediening per intraveneus infuus dient 60 - 90 minuten te bedragen, waarbij slechts PVC of polytheen infusiezakken en PVC toedieningssets gebruikt mogen worden.

Methode van verwijdering

Niet-gebruikt product, alle onderdelen die in contact met het product komen en overtollig materiaal dienen te worden vernietigd volgens lokale richtlijnen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244RL Ankeveen
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 09084

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

12 mei 1982

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 1: 13 november 2019