

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amsalyo 75 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 75 mg amsacrine.

Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing 1,5 mg amsacrine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Roodoranje gelyofiliseerd poeder.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Salvagetherapie van refractaire/recidiverende acute myeloïde leukemie (AML) bij volwassenen, in combinatie met andere chemotherapeutische middelen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De behandeling moet worden begeleid door een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met AML. Voordat de behandeling wordt gestart, moet de kaliumconcentratie in het serum worden gecontroleerd en gecorrigeerd. Een serumkaliumconcentratie  $>4$  mEq/l vóór toediening wordt aanbevolen. Amsacrine wordt gegeven in combinatie met andere cytostatica.

Er zijn tal van dosisconcentraties en doseringsschema's. Deze hangen af van gelijktijdige behandeling, kenmerken van de patiënt en de ziekte, beenmergreserve, hematotoxiciteit en respons op de behandeling. Raadpleeg het protocol op basis waarvan de patiënt wordt behandeld en de toepasselijke richtlijnen. De doseringsschema's voor inductiebehandeling met combinatiechemotherapie omvatten doorgaans doses van 90 tot 150 mg/m<sup>2</sup> per dag, gedurende drie tot vijf opeenvolgende dagen. Voor consolidatiebehandeling kunnen lagere doses worden overwogen.

##### Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van amsacrine aan patiënten met nierinsufficiëntie, zie rubriek 5.2. Bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie (GFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) wordt geen aanpassing van de startdosis aanbevolen. Bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (GFR  $<59$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) moet een verlaging van de startdosis van ongeveer 20-30% worden overwogen. Latere dosisaanpassingen kunnen nodig zijn op basis van klinische toxiciteit.

##### Leverinsufficiëntie:

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van amsacrine aan patiënten met leverinsufficiëntie, zie rubriek 5.2. Bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie is geen dosisaanpassing nodig. Bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie moet een verlaging van de startdosis van ongeveer 20-30% worden overwogen. Latere dosisaanpassingen kunnen nodig zijn op basis van klinische toxiciteit.

### Ouderen

Er zijn geen relevante gegevens beschikbaar over het effect van leeftijd op de farmacokinetiek of verdraagbaarheid van amsacrine.

### Pediatrische patiënten

Amsacrine mag niet worden gebruikt bij pediatrische patiënten. Er zijn geen relevante gegevens beschikbaar over het effect van leeftijd op de farmacokinetiek of verdraagbaarheid van amsacrine.

### *Controle van de behandeling*

Tijdens de inductiefase moeten de patiënten in een ziekenhuis onder nauwkeurige observatie en laboratoriumcontrole worden gehouden. Erytrocyten en bloedplaatjes moeten beschikbaar zijn voor transfusie. De serumkaliumconcentratie, het ecg en de lever- en nierfunctie moeten regelmatig worden gecontroleerd.

### Wijze van toediening

Toediening geschiedt uitsluitend als intraveneuze infusie gedurende ten minste 60 minuten om plaatselijke irritatie (risico van flebitis) te voorkomen.

Bij dagelijkse of continue infusie gedurende 24 uur wordt geadviseerd een centrale katheter te plaatsen om het risico van aderontsteking te voorkomen.

In geval van extravasatie wordt aanbevolen te spoelen met een kleine hoeveelheid glucoseoplossing 50 mg/ml. Daarna moet het lichaamsdeel onmiddellijk worden gekoeld. Het infuus moet worden gestopt en in een andere ader worden ingebracht.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor amsacrine of acridinederivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Duidelijke beenmergsuppressie als gevolg van behandeling met cytostatica of radiotherapie.
- Borstvoeding.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Beenmergsuppressie

Amsacrine kan ernstige beenmergdepressie veroorzaken. Veelvuldige controle van het bloedbeeld is daarom noodzakelijk. Infecties en bloedingen kunnen fataal zijn. Bij een reeds bestaande beenmergdepressie door geneesmiddelengebruik dient amsacrine met terughoudendheid en onder extra controle te worden toegediend. Ook bij een te sterke daling van de witte bloedcellen of bloedplaatjes kan onderbreking van de amsacrinebehandeling of verlaging van de dosis noodzakelijk zijn. Rode bloedcellen en bloedplaatjes moeten beschikbaar zijn voor transfusie, evenals andere faciliteiten voor de behandeling van beenmergdepressie.

### Hyperurikemie

Amsacrine kan hyperurikemie veroorzaken als gevolg van de snelle lysis 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 urinezuurwaarden profylactisch worden verlaagd voorafgaand aan of gelijktijdig met de behandeling met amsacrine.

### Patiënten met lever- of nierinsufficiëntie

De toxiciteit bij de aanbevolen dosering neemt toe bij een gestoorde lever- of nierfunctie. Laboratoriumbeoordeling van de lever- en nierfunctie is noodzakelijk vóór en tijdens de toediening van amsacrine. De controle van de lever omvat serumbilirubine, transaminasen (GOT en GPT) en alkalische fosfatase. Leverfunctietesten worden aanbevolen vóór (bij voorkeur 24 uur) en regelmatig tijdens de toediening van amsacrine. Bovendien moet de serumkaliumconcentratie vóór toediening >4 mEq/l zijn.

### Bijwerkingen

De arts dient bedacht te zijn op allergische reacties (anafylaxie, oedeem en huidreacties), maagdarfstoornissen en epileptische insulten (epileptische aanvallen die gerelateerd zijn 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 cardiotoxiciteit. Patiënten met hypokaliëmie hebben een verhoogd risico op ventrikelfibrilleren. Het risico op het ontstaan van hartritmestoornissen kan worden geminimaliseerd door te zorgen voor normale serumkaliumwaarden onmiddellijk vóór en tijdens de toediening van amsacrine. Hypokaliëmie dient te zijn gecorrigeerd voordat amsacrine wordt toegediend.

Voorbijgaande hypomagnesiëmie kan bijdragen tot het risico van hartritmestoornissen. Het wordt aanbevolen de magnesiumconcentratie in het serum te corrigeren vóór toediening van amsacrine.

### Porfyrie

Amsacrine is volgens de Drug Database for Acute Porphyria mogelijk porfyriinogeen.

### Laboratoriumtesten

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

Bij patiënten die risico lopen op het tumorlyssyndroom (TLS) (bijv. verhoogd urinezuur vóór de behandeling, aangetaste nierfunctie of gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen) wordt evaluatie vóór de behandeling aanbevolen. Nierfunctietesten worden aanbevolen vóór (bij voorkeur 24 uur) en tijdens de toediening van amsacrine.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

### Farmacodynamische interacties

#### Vaccins

Gelijktijdige toediening van influenza- of pneumokokkenvaccins en immunosuppressiva kan de immuunrespons op het vaccin verminderen. Daarom moeten alle soorten levende vaccins worden vermeden tijdens de behandeling met amsacrine.

#### Overige cytotoxische middelen:

Bijwerkingen kunnen worden verhevigd door gelijktijdig gebruik van andere cytostatica.

### Farmacokinetische interacties

#### Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van amsacrine

Het effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van amsacrine is niet onderzocht. Amsacrine wordt grotendeels gemetaboliseerd, maar de identiteit van de katalyserende enzymen en transporteiwitten is onbekend. Indien mogelijk moet gelijktijdig gebruik van sterke enzymremmers of -inductoren worden vermeden.

#### Effecten van amsacrine op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Het is niet onderzocht of amsacrine als enzymremmer of -inductor kan werken. Andere geneesmiddelen moeten daarom met voorzichtigheid samen met amsacrine worden gebruikt.

Uit dieronderzoek blijkt dat amsacrine het metabolisme van methotrexaat kan remmen, wat kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan methotrexaat. De klinische relevantie van deze waarneming is echter niet bekend.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van amsacrine bij zwangere vrouwen om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Schadelijke farmacologische effecten tijdens de zwangerschap zijn echter mogelijk.

Uit dieronderzoek is teratogeniteit en andere reproductieve toxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Op grond van dieronderzoek en het werkingsmechanisme van de stof wordt gebruik tijdens de zwangerschap ontraden, met name in het eerste trimester.

In ieder individueel geval moeten de voordelen van de behandeling worden afgewogen tegen de risico's voor de foetus.

De patiënt moet op de hoogte worden gebracht van het mogelijke gevaar voor de foetus.

##### Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vanwege het werkingsmechanisme van amsacrine en mogelijke bijwerkingen op de foetus, moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 3 maanden na de behandeling en mannen tijdens en gedurende 6 maanden na de behandeling.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of amsacrine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Borstvoeding is gecontra-indiceerd tijdens behandeling met amsacrine.

##### Vruchtbaarheid

Omkeerbare azoöspermie bij de mens is beschreven. Hoewel er geen sluitende gegevens zijn, suggereren sommige rapporten dat amsacrine de vruchtbaarheid bij vrouwen kan beïnvloeden.

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

Hierover zijn geen gegevens bekend. Gelet op de gerapporteerde bijwerkingen moeten patiënten worden geadviseerd na toediening van amsacrine voorzichtigheid in acht te nemen bij het besturen van een voertuig of bedienen van machines.

#### 4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid en/of braken, anemie, koorts en infectie. Pijn of flebitis bij infusie is 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 onderstaande tabel zijn alle bijwerkingen vermeld volgens de MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ), niet bekend (kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens).

<b><i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i></b>	
Vaak	Infectie
<b><i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i></b>	
Vaak	Trombocytopenie, pancytopenie, bloeding
Zelden	Anemie, granulocytopenie, leukopenie
<b><i>Immuunsysteemaandoeningen</i></b>	

Zelden	Overgevoeligheid, anafylaxie, oedeem
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Vaak	Hypokaliëmie
Zelden	Gewichtsafname, gewichtstoename
Niet bekend	Hyperurikemie
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak	Affectlabiliteit
Zelden	Lethargie, verwardheid
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Tonisch-clonisch insult <sup>1</sup>
Zelden	Hoofdpijn, hypo-esthesie, duizeligheid, perifere neuropathie
<b>Oogaandoeningen</b>	
Zelden	Visusstoornissen
<b>Hartaandoeningen</b>	
Vaak	Cardiotoxiciteit, aritmie, congestief hartfalen <sup>2</sup>
Zelden	Atriumfibrilleren, sinus tachycardie, ventrikelfibrilleren <sup>3</sup> , ventriculaire aritmie, cardiomyopathie, bradycardie, abnormaal ECG, afname van de ejectionfracatie
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Zeer vaak	Hypotensie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Vaak	Dyspneu
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Misselijkheid, braken (licht tot matig), diarree, buikpijn, stomatitis <sup>4</sup>
Vaak	Maagdarmbloeding
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Vaak	Hepatitis, geelzucht, leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2)
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Purpura
Vaak	Alopecia, urticaria en huiduitslag
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Vaak	Hematurie
Zelden	Anurie, proteïnurie, acute nierinsufficiëntie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Flebitis op de infusieplaats
Vaak	Pyrexie Irritatie op de injectieplaats, necrose, huidontsteking <sup>5</sup>
<b>Onderzoek</b>	
Zeer vaak	Stijging van leverenzymwaarden (zie rubriek 4.4).
Zelden	Verhoogd bloedbilirubine, verhoogd bloedureum, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogd bloedcreatinine

<sup>1</sup> Soms gepaard met hypokaliëmie

<sup>2</sup> Met name bij pediatrische patiënten die zijn voorbehandeld met anthracyclines

<sup>3</sup> Fataal of levensbedreigend, meestal bij patiënten met hypokaliëmie

<sup>4</sup> Het slijmvlies van de mond en het maag-darmstelsel wordt frequent aangetast, variërend in ernst van licht tot levensbedreigend. Het gehele mondslijmvlies kan zijn aangetast. Herstel duurt enkele weken.

<sup>5</sup> Gerelateerd aan de toegediende concentratie amsacrine (zie rubriek 4.4)

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V\\*](#)**.

## 4.9 Overdosering

Er is geen specifiek antidotum bekend voor de behandeling van overdosering. De behandeling moet symptomatisch en ondersteunend 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 en de toediening van passende antibiotica vereisen.

Een krachtige symptomatische behandeling kan noodzakelijk zijn bij ernstige mucositis, braken of diarree.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische en immunomodulerende middelen, andere antineoplastische middelen

ATC-code: L01XX01

Amsalyo bevat amsacrine, een synthetisch acridinederivaat met cytostatisch effect. De stof is sterk irriterend voor weefsels. Hoewel het werkingsmechanisme niet geheel is opgehelderd, wordt aangenomen dat de stof zich aan DNA kan binden. Amsacrine remt de synthese van DNA, terwijl de synthese van RNA onaangetaast blijft. In celculturen is aangetoond dat cellen tijdens de deling twee tot vier keer gevoeliger zijn dan cellen in rust. De dosisbeperkende toxiciteit is het gevolg van beenmergdepressie. Daarom is Amsalyo bijzonder geschikt voor de behandeling van acute leukemie. Klinisch bestaat er geen kruisresistentie met anthracycline-antibiotica. Amsalyo kan worden gegeven in combinatie met cytarabine.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Distributie

Intraveneuze infusie van 90 mg/m<sup>2</sup> gedurende 1 uur leidt tot een maximale plasmaconcentratie van 4,8 µg/ml. De binding aan plasma-eiwitten is ongeveer 97% en het schijnbare verdelingsvolume 70-110 l/m<sup>2</sup>.

#### Biotransformatie

Amsacrine wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd, maar de identiteit van de katalyserende enzymen is grotendeels onbekend. De voornaamste metabolisatie van amsacrine is oxidatie tot het reactieve intermediair quinone-diimine, gevolgd door conjugatie met GSH op de C-5- en C-6-positie van de anilinering.

#### Eliminatie

Excretie vindt voornamelijk plaats via de gal, voornamelijk als 5- en 6-GSH-metabolieten, en als metabolieten in de urine. De eliminatie verloopt bifasisch met een terminale halfwaardetijd van 6-9 uur. Een beperkte fractie van de dosis (≈10%) wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. De rest van de dosis wordt uitgescheiden als metabolieten in gal en urine. De totale plasmaklaring bedraagt 200-300 ml/min per m<sup>2</sup>. Binnen 72 uur wordt ongeveer 40% van de toegediende dosis als metabolieten of als onveranderde stof in de urine teruggevonden.

#### Nier- en leverinsufficiëntie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie is de halfwaardetijd langer. Over de urine-uitscheiding van onveranderd amsacrine gedurende 72 uur (doorgaans ongeveer 12% van de dosis) is gemeld dat deze is afgenomen tot slechts 2% bij patiënten met nierinsufficiëntie en is toegenomen tot 20% bij patiënten met leverinsufficiëntie. Na toediening van [<sup>14</sup>C]amsacrine bedroeg de totale hoeveelheid radiolabel die in de urine werd uitgescheiden 35% bij patiënten met een normale orgaanfunctie, 49% bij patiënten met leverinsufficiëntie en 2-16% bij patiënten met nierinsufficiëntie.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Van amsacrine is bekend dat de toxische effecten voornamelijk worden veroorzaakt door de myelosuppressieve eigenschappen. Herhaalde toediening veroorzaakt ook gastro-intestinale en mucosale bijwerkingen bij dieren.

Omdat amsacrine de DNA-synthese verstoort, heeft het krachtige genotoxische en cytotoxische eigenschappen. De stof is door de WHO en het IARC geclassificeerd als een Groep 2B-carcinogeen (mogelijk carcinogeen voor de mens). Amsacrine is licht genotoxisch in zowel niet-menselijke als menselijke zoogdiercellen. Carcinogeneonderzoeken naar amsacrine bij ratten wijzen op een verhoogde incidentie van adenocarcinomen van de dunne darm en bij vrouwelijke ratten op een significant verhoogde incidentie van mammatumoren.

Van amsacrine is aangetoond dat het aneuploidie en het sterven van differentiërende spermatogonia veroorzaakt bij muizen en dat het embryotoxisch, foetotoxisch en teratogeen is bij ratten. Deze resultaten bieden een basis voor genetische counseling van patiënten die worden behandeld met amsacrine en voor aanbeveling van het gebruik van anticonceptie bij zowel mannen als vrouwen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Melkzuur

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij de bereiding van het geneesmiddel zoals beschreven in rubriek 4.2 mogen geen andere oplossingen dan glucose worden gebruikt, omdat amsacrine incompatibel is met chloride-ionen. Dit geneesmiddel mag niet met andere geneesmiddelen worden gemengd.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Na reconstitutie: de fysische en chemische stabiliteit van het geneesmiddel is aangetoond voor vijf dagen bij 25 °C. Vanuit microbiologisch standpunt moet het geneesmiddel echter onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en omstandigheden na reconstitutie en vóór gebruik uitsluitend de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet bewaren boven 30 °C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Poeder in een flacon van 50 ml (bruin glas type I) met een stop (bromobutyl), doos met vijf flacons.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Naast de gebruikelijke voorzorgsmaatregelen voor behoud van de steriliteit van injectiepreparaten is het volgende vereist:

- Draag een laboratoriumjas met lange mouwen en strakke manchetten om te voorkomen dat de oplossing op de huid terechtkomt.
- Draag ook een chirurgisch wegwerpmasker en een veiligheidsbril.
- Draag wegwerphandschoenen van pvc, geen latex, nadat u uw handen op aseptische wijze heeft gewassen.
- Bereid de oplossing voor op een steriele doek.

- Stop de infusie in geval van injectie buiten de ader.
  - Gooi alle materialen die voor de bereiding van de oplossing zijn gebruikt (spuiten, kompressen, doeken, flacons) weg in een daarvoor bestemde container.
  - Vernietig het giftige afval.
  - Hanteer uitwerpselen en braaksel voorzichtig.
- Zwangere vrouwen moeten de omgang met cytotoxische middelen vermijden.

Nadat 50 ml water voor injecteerbare bereiding aan de flacon met lyofilisaat is toegevoegd, moet de inhoud van de flacon voorzichtig worden gemengd zonder te schudden. Laat de flacon ongeveer 15 minuten staan. Herhaal dit indien nodig tot de oplossing helder en intens oranje is. Voor de stabiliteit van de gereconstitueerde oplossing, zie rubriek 6.3

De bereide oplossing mag alleen intraveneus via een infuus worden toegediend. Bereid de infusie voor door 50 ml uit de serumzak met 500 ml isotone glucose te halen en te vervangen door de gereconstitueerde amsacrineoplossing.

Een isotone zoutoplossing mag niet worden gebruikt (vanwege het risico van precipitatie van amsacrine).

Cytostatica moeten in overeenstemming met nationale voorschriften worden gehanteerd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Nederland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Amsalyo 75 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie - RVG 130703

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 juni 2023

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**