

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Amlyo 75 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži 75 mg amsakrina.

Nakon rekonstitucije svaki mililitar otopine sadrži 1,5 mg amsakrina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1

3. FARMACEUTISKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Crveno-narančasti liofilizirani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Terapija kod refraktorne ili kod relapsa akutne mijeloične leukemije (AML-a) kod odraslih bolesnika, u kombinaciji s drugim lijekovima za kemoterapiju.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Terapiju treba nadgledati liječnik s iskustvom u vođenju pacijenata s AML-om. Prije početka terapije potrebno je provjeriti i korigirati razinu kalija u serumu. Preporučuje se razina kalija u serumu >4 mmol/L prije davanja terapije. Amsakrin se daje u kombinaciji s drugim citostaticima.

Postoje brojne razine i rasporedi doziranja koji ovise o istodobnoj terapiji, karakteristikama bolesnika i bolesti, rezervi koštane srži te hematoksičnosti i reakciji na terapiju. Proučite protokol liječenja bolesnika i primjenjive smjernice. Rasporedi doziranja prijavljeni za uvodno liječenje kombiniranom kemoterapijom obično uključuju doze od 90 do 150 mg/m² na dan, tri do pet dana uzastopno. Za terapiju konsolidacije mogu se razmotriti niže doze.

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

Kod propisivanja amsakrina bolesnicima s oštećenjem bubrežne funkcije potreban je oprez, vidjeti dio 5.2. Kod bolesnika s blagom disfunkcijom bubrega (GFR 60–89 ml/min/1,73 m²), nije potrebno početno prilagođavanje doze. Kod bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrežne funkcije (GFR <59 ml/min/1,73 m²), trebalo bi razmotriti smanjenje početne doze za oko 20-30 %. Naknadna podešavanja doziranja mogu biti potrebna ovisno o kliničkoj toksičnosti.

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije:

Kod propisivanja amsakrina bolesnicima s oštećenjem jetrene funkcije potreban je oprez, vidjeti dio 5.2. Kod bolesnika s blagom disfunkcijom jetre podešavanje doziranja nije potrebno. Kod bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem jetrene funkcije, trebalo bi razmotriti smanjenje početne doze za oko 20-30 %. Naknadna podešavanja doziranja mogu biti potrebna ovisno o kliničkoj toksičnosti.

Starija populacija

Nema dostupnih relevantnih podataka o utjecaju dobi na farmakokinetiku ili podnošljivost na amsakrine.

Pedijatrijska populacija

Amsakrin nije odobren za primjenu na pedijatrijskoj populaciji. Nema dostupnih relevantnih podataka o utjecaju dobi na farmakokinetiku ili podnošljivost na amsakrine.

Kontrola terapije

U fazi uvođenja bolesnici trebaju biti pod strogim nadzorom, uz laboratorijske kontrole u bolnici. Transfuzija eritrocita i trombocita mora biti dostupna. Redovito je potrebno kontrolirati razinu kalija u serumu, EKG te jetrenu i bubrežnu funkciju.

Način primjene

Lijek se primjenjuje isključivo intravenskom infuzijom u trajanju od najmanje 60 minuta, kako bi se spriječio lokalni nadražaj (rizik od flebitisa).

Kod svakodnevne ili kontinuirane infuzije u trajanju više od 24 sata, kako bi se spriječio rizik od upale vene savjetuje se postavljanje središnjeg katetera.

U slučaju primjene u ekstravazalnom prostoru, preporučuje se isprati malom količinom glukozne otopine 50 mg/mL, nakon čega se taj dio tijela treba odmah ohladiti. Infuziju treba odmah prekinuti i započeti u drugoj krvnoj žili.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na amsakrin ili derivate akridina ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- Očita supresija koštane srži koja je posljedica terapije citostaticima ili radioterapije;
- Dojenje.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Supresija koštane srži

Amsakrin može izazvati tešku depresiju koštane srži, stoga je potrebno često obavljati krvne pretrage. Infekcije i krvarenja mogu imati smrtnu posljedice. Kod već postojeće depresije koštane srži uzrokovane lijekovima, amsakrin treba primjenjivati oprezno i uz posebne kontrole. Također, ako se pojavi naglo smanjenje leukocita ili trombocita, možda će trebati prekinuti terapiju amsakrinom ili smanjiti dozu. Eritrociti i trombociti trebali bi uvijek biti dostupni za transfuziju, jednako kao i ostala oprema za liječenje depresije koštane srži.

Hiperuricemija

Amsakrin može uzrokovati hiperuricemiju kao sekundarnu pojavu uz brzu lizu neoplastičnih stanica. Preporučuje se pažljivo praćenje razina mokraćne kiseline u krvi, naročito u pogledu mogućih posljedica za funkciju bubrega. Trebalo bi razmotriti o profilaksi za smanjenje mokraćne kiseline, prije ili istodobno s terapijom amsakrinom.

Bolesnici s oštećenjem jetrene ili bubrežne funkcije

Toksičnost pri preporučenim dozama pojačana je u slučaju oštećenja jetrene ili bubrežne funkcije. Laboratorijska ocjena jetrene i bubrežne funkcije potrebna je prije i tijekom primjene. Praćenje jetrene funkcije trebalo bi uključivati vrijednost bilirubina u serumu, transaminaze (GOT i GPT) i alkalnu fosfatazu. Laboratorijske pretrage jetrene funkcije preporučuju se prije (poželjno 24 sata) i redovito tijekom primjene amsakrina. Osim toga, vrijednost kalija u serumu trebala bi prije primjene iznositi >4 mEq/L.

Nuspojave

Liječnik bi trebao biti upoznat s alergijskim reakcijama (anafilaksom, edemom i kožnim reakcijama), gastrointestinalnim problemima i epileptičkim napadajima (napadaji povezani s uporabom amsakrina mogu se tretirati u skladu sa standardnim režimom liječenja). Kod primjene amsakrina u ekstrasvazalnom prostoru može doći do nekroze (vidjeti dio 4.8). Iritacija na mjestu primjene injekcije može se spriječiti razrjeđivanjem amsakrina u većem volumenu 5 % glukoze i davanjem infuzije kroz dulje vrijeme (minimalno 1 sat).

Srčana funkcija

Za detekciju kardiotoksičnosti preporučuje se pažljivo praćenje srčanog ritma. Kod bolesnika s hipokalemijom postoji veći rizik od ventrikularne fibrilacije. Rizik od razvoja aritmije može se smanjiti tako da se odmah osigura normalna razina kalija u krvi, prije i tijekom primjene amsakrina. Hipokalemiju treba korigirati prije primjene amsakrina.

Tranzitorna hipomagnezijemija može pridonijeti riziku od srčane aritmije. Preporučuje se razine magnezija u krvi korigirati prije primjene amsakrina.

Porfirija

U bazi podataka lijekova koji mogu izazvati akutnu porfiriju, amsakrin se smatra mogućeg porfirinogenim.

Laboratorijske pretrage

Redovito je potrebno obavljati pretragu kompletne krvne slike, jetrene i bubrežne funkcije i elektrolita. Elektrolite je potrebno provjeravati svaki dan prije početka terapije.

Kod bolesnika kod kojih postoji rizik od sindroma lize tumora (TLS) (npr. povišena vrijednost mokraćne kiseline prije terapije, kompromitirana funkcija bubrega ili uzimanje nefrotoksičnih lijekova), preporučuje se prije početka primjene obaviti procjenu. Laboratorijske pretrage bubrežne funkcije preporučuju se prije (poželjno 24 sata) i tijekom primjene amsakrina.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije:

Cjepiva

Istodobno cijepljenje protiv gripe ili pneumokoka te imunosupresivna terapija povezuju se s oslabljenim imunološkim odgovorom na cjepivo. Tijekom terapije amsakrinom općenito bi trebalo izbjegavati sve vrste živih cjepiva.

Ostale citotoksične tvari:

Nuspojave mogu biti izraženije prilikom uporabe s ostalim citotoksičnim tvarima.

Farmakokinetičke interakcije

Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku amsakrina

Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku amsakrina nije proučavan. Amsakrin se ekstenzivno metabolizira, ali identitet katalizirajućih enzima i transportera nije poznat. Ako je moguće, treba izbjegavati istodobnu primjenu jakih inhibitora ili induktora enzima.

Učinci amsakrina na farmakokinetiku drugih lijekova

Nije provedeno ispitivanje može li amsakrin djelovati kao inhibitor ili induktor enzima. Stoga se drugi lijekovi moraju koristiti s oprezom uz amsakrin.

Ispitivanja na životinjama upućuju da amsakrin može inhibirati metabolizam metotreksata što za posljedicu ima veću izloženost metotreksatu, ali klinička relevantnost ove napomene nije poznata.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni amsakrina u trudnica nisu dostupni pa se ne može utvrditi moguća štetnost. Međutim, mogući su štetni farmakološki učinci tijekom trudnoće.

Ispitivanja na životinjama pokazala su teratogenost i drugi oblik reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Na temelju ispitivanja provedenih na životinjama i mehanizmu djelovanja tvari, primjena tijekom trudnoće se ne preporučuje, naročito ne tijekom prva tri mjeseca.

Za svaki pojedini slučaj potrebno je odvagati prednosti terapije u odnosu na rizike koji postoje za fetus.

Pacijentica mora biti upoznata s potencijalnim opasnostima koje postoje za fetus.

Kontracepcija muškaraca i žena

Zbog mehanizma djelovanja amsakrina i mogućih nuspojava na fetus, žene u dobi za rađanje trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom te 3 mjeseca nakon terapije, a muškarci tijekom te 6 mjeseci nakon terapije.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se amsakrin u majčino mlijeko. Dojenje je kontraindicirano tijekom terapije amsakrinom.

Plodnost

Opisana je reverzibilna azoospermija kod ljudi. Iako ne postoje konkretni podaci, u nekim se izvješćima navodi da amsakrin može utjecati na plodnost žena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema podataka o ovom utjecaju. Na temelju prijavljenih nuspojava bolesnicima se savjetuje da nakon primjene amsakrina tijekom upravljanja vozilom ili rukovanja strojevima budu oprezni.

4.8 Nuspojave

Najčešće nuspojave su mučnina i/ili povraćanje, anemija, vrućica i infekcija. Zabilježen je bol ili flebitis na mjestu infuzije.

Kod svih bolesnika liječenih terapijskim dozama amsakrina dolazi do depresije koštane srži. Glavne komplikacije su infekcije i krvarenja. Minimalna razina leukocita javlja se 5-12 dan terapije, nakon čega obično slijedi potpuni oporavak na dan 25. Način inhibicije trombocita sličan je inhibiciji leukocita.

U donjoj tabeli sve nuspojave navedene su prema klasifikaciji nuspojava prema organskim sustavima (MedDRA) i učestalosti, vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Infekcije i infestacije	
Često	Infekcija
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Često	Trombocitopenija, pancitopenija, krvarenje
Rijetko	Anemija, granulocitopenija, leukopenija
Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetko	Preosjetljivost, anafilaktička reakcija, edem
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Često	Hipokalemija
Rijetko	Smanjenje težine, povećanje težine

Nepoznato	Hiperuricemija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
Često	Afektivna labilnost
Rijetko	Letargija, konfuzija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
Često	Veliki epileptički napadaj ¹
Rijetko	Glavobolja, hipoestezija, omaglica, periferna neuropatija
<i>Poremećaji oka</i>	
Rijetko	Poremećaji vida
<i>Srčani poremećaji</i>	
Često	Kardiotoksičnost, aritmija, kongestivno zatajenje srca ²
Rijetko	Fibrilacija atrija, sinusna tahikardija, ventrikularna fibrilacija ³ , ventrikularne aritmije, kardomiopatija, bradikardija, abnormalne vrijednosti EKG-a, smanjena ejekcijska frakcija
<i>Krvožilni poremećaji</i>	
Vrlo često	Hipotenzija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	
Često	Dispneja
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
Vrlo često	Mučnina, povraćanje (slabo do umjereno), proljev, bol u abdomenu, stomatitis ⁴
Često	Gastrointestinalno krvarenje
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
Često	Hepatitis, žutica, jetrena insuficijencija (vidjeti dio 4.2)
<i>Poremećaj kože i potkožnog tkiva</i>	
Vrlo često	Purpura
Često	Alopecija, urtikarija i osip
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	
Često	Hematurija
Rijetko	Anurija, proteinurija, akutna bubrežna insuficijencija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
Vrlo često	Flebitis na mjestu infuzije
Često	Pireksija, Iritacija na mjestu injiciranja, nekroza, upala kože ⁵
<i>Pretrage</i>	
Vrlo često	Povišeni enzimi jetre (vidjeti dio 4.4).
Rijetko	Povišen bilirubin u krvi, povišena urea u krvi, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišeni kreatinin u krvi

¹ ponekad zajedno s hipokalemijom

² naročito kod pedijatrijskih bolesnika ranije liječenih antraciklinima

³ uzrokuje smrt ili ugrožava život, obično kod bolesnika s hipokalemijom

⁴ često je zahvaćena usna sluznica i probavni trakt, a ozbiljnost se kreće od blagog do opasnog za život. Može biti zahvaćena cijela usna sluznica, a oporavak traje nekoliko tjedana.

⁵ ovisno o koncentraciji amsakrina primijenjenog infuzijom (vidjeti dio 4.4)

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Ne postoji specifični antidot u slučaju predoziranja. Liječenje treba obuhvatiti simptome i biti suportivno.

Krvarenje i infekcija kao rezultata hipoplazije ili aplazije koštane srži mogu zahtijevati intenzivnu suportivnu terapiju transfuzijama eritrocita, granulocita ili trombocita te odgovarajuće antibiotike. Rigorozno liječenje simptoma može biti potrebno u slučaju jake upale usne šupljine, povraćanja ili proljeva.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici i imunomodulacijski lijekovi, ostali antineoplastici
AKT oznaka: L01XX01

Mehanizam djelovanja

Amlyo sadrži amsakrin, sintetički derivat akridina sa citostatičkim učinkom. Ova tvar jako nadražuje kožu. Mehanizam djelovanja nije u potpunosti jasan ali pripisuje mu se svojstvo tvari koja se vezuje na DNK. Amsakrin inhibira sintezu DNK, ali ne utječe na sintezu RNK. Na kulturama stanica uočeno je da su stanice tijekom diobe dva do četiri puta osjetljivije od stanica u mirovanju.

Farmakodinamički učinci, klinička djelotvornost i sigurnost

Toksičnost koja zahtijeva ograničavanje doziranja vezana je uz depresiju koštane srži, zbog čega je Amlyo posebno prikladan za liječenje akutne leukemije. U kliničkim ispitivanjima nije primijećena križna rezistencija s antibioticima na bazi antraciklina. Amlyo se može davati u kombinaciji sa citarabinom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Intravenska infuzija od 90 mg/m² tijekom 1 sata rezultira maksimalnom koncentracijom u plazmi od 4,8 mikrograma/ml. Stupanj vezanja na proteine u plazmi iznosi oko 97%, a prividni volumen distribucije je 70-110 L/m².

Biotransformacija

Amsakrin se intenzivno metabolizira u jetri, ali identitet katalizirajućih enzima općenito nije poznat. Glavni put metabolizma amsakrina je oksidacija do reaktivnog intermedijera kinon diimina nakon čega slijedi konjugacija s GSH na položajima C-5`- i C-6`- na prstenu anilina.

Eliminacija

Izlučivanje se u velikoj mjeri odvija putem žuči uglavnom u obliku 5`- i 6`-GSH metabolita, te u obliku metabolita u urinu. Eliminacija je bifazna, s terminalnim poluvijekom od 6-9 sati. Manji dio doze (≈10 %) izlučuje se u nepromijenjenom obliku putem urina. Ostatak doze izlučuje se u obliku metabolita putem žuči i urina. Brzina ukupnog klirensa plazme iznosi 200–300 mL/min po m². Približno 40 % primijenjene doze izluči se u urinu unutar 72 sata u obliku metabolita ili nepromijenjene tvari.

Oštećenje bubrežne ili jetrene funkcije

Povećani poluvijek uočen je kod bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Zabilježeno je da se izlučivanje nepromijenjenog amsakrina putem urina tijekom 72 sata, obično oko 12 % doze, kod pacijenata s oštećenjem bubrežne funkcije smanjuje na samo 2 %, a kod bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije povećava 20 %. Nakon primjene [¹⁴C]amsakrina, ukupna količina radioaktivnog izotopa izlučenog u urinu bila je 35 % u bolesnika s normalnim funkcijama organa, 49 % u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije i 2–16 % u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Amsakrin je poznat po svom toksičnom djelovanju uglavnom zbog svojih mijelosupresivnih svojstava. Ponovljena primjena kod životinja također uzrokuje gastrointestinalne i nuspojave na sluznici.

H A L M E D
15 - 04 - 2025
ODOBRENO

Budući da amsakrin ometa sintezu DNK, ima potencijalna genotoksična i citotoksična svojstva pa se ova tvar kategorizira kao skupina 2B kancerogena za ljude prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO) i Međunarodnoj agenciji za istraživanje raka IARC. Amsakrin je blago genotoksičan kako u ne-ljudskim tako i u ljudskim i stanicama sisavaca. Studije kancerogeneze amsakrina na štakorima upućuju na povećanu pojavu malih intestinalnih adenokarcinoma i kod ženki štakora na značajno učestalije pojavljivanje tumora mliječnih žlijezda.

Uočeno je da amsakrin potiče aneuploidnost i uništava diferenciranje spermatogonija u miševa, a embriotoksičan, fetotoksičan i teratogen je u štakora. Ovi rezultati predstavljaju osnovu za genetsko savjetovanje s bolesnicima u pogledu kontracepcije kako muškaraca tako i žena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Laktatna kiselina

6.2 Inkompatibilnosti

Otopine koje nisu glukoza ne smiju se koristiti za pripremu lijeka kako je opisano u dijelu 4.2, jer amsakrin nije kompatibilan s ionima klorida.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Nakon rekonstitucije: fizikalna i kemijska stabilnost lijeka dokazana je kroz pet dana na temperaturi od 25 °C. Međutim, s mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se lijek ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka nakon rekonstitucije i prije primjene isključiva su odgovornost korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak u bočici od 50 ml (smeđe staklo vrste I) s bromobutilnim gumenim čepom; 5 bočica u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Osim uobičajenih mjera opreza kako bi se sačuvala sterilnost pripravka za injiciranje potrebno je:

- nositi laboratorijsku kutu dugih rukava s uskim manšetama, kako bi se spriječilo prolijevanje otopine po koži,
- nositi jednokratnu kiruršku masku i zatvorene zaštitne naočale,
- nakon aseptičkog pranja ruku staviti jednokratne PVC rukavice, bez lateksa,
- otopinu pripremiti na radnoj prostirci,
- zaustaviti infuziju u slučaju injiciranja izvan vene,
- zbrinuti sav materijal koji se koristio u pripremi otopine (štrcaljke, komprese, prostirku, bočicu) u spremnik namijenjen za tu svrhu,
- uništiti toksični otpad,
- izlučevinama i sadržajem povraćanja rukovati pažljivo.

Trudnice moraju izbjegavati rukovanje citotoksicima.

Nakon dodavanja 50 ml vode za injekcije u bočicu koja sadrži liofilizat, neophodno je bočicu lagano promiješati, ne tresti i ostaviti da odstoji oko 15 minuta. Ako je potrebno, postupak ponovite dok otopina ne bude bistra i dok se ne postigne intenzivna narančasta boja. Za stabilnost rekonstituirane otopine pogledajte dio 6.3.

Pripremljena otopina smije se primijeniti samo intravenski u obliku infuzije. Za pripremu infuzije, izvucite 50 ml iz vreće s 500 ml 5% otopine glukoze i zamijenite ih s rekonstituiranom otopinom amsakrina.

Izotonična fiziološka otopina (0,9% NaCl) ne smije se koristiti (postoji rizik od precipitacije amsakrina).

Citostaticima se mora rukovati sukladno nacionalnim propisima.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijali valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-675562090

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

20. kolovoza 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11/04/2025

H A L M E D
15 - 04 - 2025
ODOBRENO