

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere ampul met concentraat voor oplossing voor infusie bevat 75 mg amsacrine voor 1,5 ml oplossing.

Voor hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Amsidine is aangewezen voor de behandelingskuur van acute niet-lymfoblastische leukemieën die niet gunstig reageren op conventionele behandelingskuren.

Amsidine is doeltreffend:

- bij patiënten die niet reageren op antracyclinen hetzij alleen gebruikt, hetzij samen met andere chemotherapeutica.
- bij patiënten die daarvoor behandeld werden met maximale cumulatieve dosissen van deze antibiotica.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Inductiefase

De gebruikelijke dosis Amsidine tijdens de inductiefase bedraagt 90 mg/m² per dag gedurende 5 opeenvolgende dagen. Dit komt overeen met een totale dosis van 450 mg/m² per behandelingskuur. Indien bij het beenmergonderzoek op de 6e dag nog meer dan 50% cellen en meer dan 30% blasten gevonden worden, kan de behandelingskuur nog 3 dagen voortgezet worden. Dit komt overeen met een totale dosis van 720 mg/m².

Voor een volledige inductie kan meer dan één behandelingskuur nodig zijn. Afhankelijk van de effectiviteit van de eerste behandelingskuur kan met de volgende behandelingskuur begonnen worden na een interval van 2 weken (niet effectief) of 4 weken (effectief).

In gevallen waar na een eerste behandelingskuur geen beenmergdepressie werd verkregen, mag voor de volgende behandelingskuren de dagelijkse dosis Amsidine verhoogd worden tot 120 mg/m² op voorwaarde dat dit niet gecontra-indiceerd is voor andere toxiciteitsredenen dan beenmergdepressie. Bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie dient de dosis Amsidine met 20-30% verlaagd te worden (60-75 mg/m² per dag).

Onderhoudsfase

De onderhoudsdosis bedraagt ongeveer 1/3 van de inductiedosis, toegediend in één intraveneus infuus of in 3 dagdosissen; bv. 150 mg/m² éénmaal om de 3-4 weken ofwel 50 mg/m² per dag gedurende 3 opeenvolgende dagen om de 3-4 weken.

Elke onderhoudsbehandelingskuur moet het aantal granulocyten verminderen tot 1.000-1.500/μl en het aantal bloedplaatjes tot 50.000-100.000/μl. Indien deze waarden niet bereikt worden, mag de onderhoudsdosis om de 2 behandelingskuren met 20% verhoogd worden.

Tussen 2 behandelingskuren moet het aantal granulocyten en bloedplaatjes stijgen tot respectievelijk 1.500/μl en 100.000/μl. Indien dit niet het geval is, moet de volgende behandelingskuur uitgesteld worden.

4.3. Contra-indicaties

- Duidelijke beenmergdepressie door toediening van andere chemotherapeutica en/of radiotherapie.
- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor de acridinederivaten (bv. acriflavine) of voor één van de hulpstoffen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Beenmergsuppressie

Amsidine is een krachtige beenmergsuppressor. Bij sommige patiënten kan langdurige beenmergaplasie optreden die een intensieve ondersteunende therapie vereist. Amsidine mag alleen gebruikt worden onder strenge medische controle van ervaren artsen in antineoplastische chemotherapie. Tijdens de inductiefase moeten herhaalde en volledige bloedanalyses (leukocyten en bloedplaatjes) uitgevoerd worden, in het bijzonder gedurende de eerste twee tot drie weken na toediening van het product. Het aantal rode bloedlichaampjes kan ook dalen. Dosissen hoger dan de aanbevolen dosering kunnen ernstige persisterende of langdurige beenmergsuppressie veroorzaken. De nodige ziekenhuisinfrastructuur moet ter beschikking gesteld worden voor de behandelingskuur van de verwikkelingen tengevolge van beenmergsuppressie. Het beenmerg moet regelmatig gecontroleerd worden. Hematologische toxiciteit kan een dosisverlaging, een onderbreking of uitstel van de behandelingskuur met Amsidine vereisen.

Lever- en nierinsufficiëntie

De toxiciteit bij aanbevolen dosissen wordt versterkt door lever- of nierinsufficiëntie. Lever- en nierfunctietests zijn noodzakelijk vóór en tijdens een behandelingskuur met Amsidine.

Cardiotoxiciteit

Een strenge controle van het hartritme is aanbevolen om cardiotoxiciteit op te sporen

Patiënten met hypokaliëmie hebben een verhoogd risico van ventriculaire fibrillatie. Het risico van aritmieën kan tot een minimum beperkt worden door te zorgen dat vóór en tijdens de behandelingskuur met Amsidine normale serumkaliumwaarden behouden blijven.

Vóór de behandelingskuur met Amsidine moet de lichaamsvocht- en elektrolytenbalans hersteld worden.

Epileptische stoornissen

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die epileptische stoornissen hebben of gehad hebben.

Hyperurikemie

Zoals alle cytotoxische geneesmiddelen kan Amsidine hyperurikemie veroorzaken, door een snelle lyse van de neoplastische cellen. Strenge controle van de bloed-urinezuurwaarden is aanbevolen.

Aan het begin of tijdens de behandelingskuur kan een profylactische vermindering van de urinezuurwaarden nodig zijn.

Laboratoriumtests

Bloedbeeldbepalingen, lever- en nierfunctietests en elektrolytenbepalingen dienen regelmatig uitgevoerd te worden. Vóór elke nieuwe behandelingskuur wordt een elektrolytenbepaling uitgevoerd.

Patiënteninformatie

De patiënten moeten ongewenste effecten melden en mogen tijdens de behandelingskuur met Amsidine niet gevaccineerd worden.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De momenteel beschikbare gegevens suggereren dat Amsidine het verhoogd risico van door doxorubicine geïnduceerde cardiotoxiciteit niet versterkt.

Hoewel dierproeven een kruisresistentie suggereerden tussen Amsidine en antracyclinen, werd dit niet onderzocht in klinische studies.

Vaccins : Gelijktijdige toediening van griep- of pneumokokkenvaccins en immunosuppressiva kan de werking van het vaccin verminderen. Cytotoxische agentia kunnen de kans op infecties als gevolg van de toediening van vaccins met levende virussen verhogen. Het gebruik van vaccins met levende virussen moet vermeden worden.

Andere aan eiwit gebonden geneesmiddelen : Amsidine kan van serumalbumine worden verdrongen door andere aan eiwit gebonden middelen, resulterend in een toename van het ongebonden geneesmiddel en de toxiciteit.

Andere cytostatica: Ongewenste effecten kunnen versterkt worden door de gelijktijdige toediening van andere cytostatica.

4.6. Zwangerschap en borstvoeding

Aangezien men niet beschikt over relevante en adequaat gecontroleerde studiegegevens bij de zwangere vrouw, werd de gebruiksveiligheid van Amsidine tijdens de zwangerschap niet aangetoond. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd mogen tijdens een behandelingskuur met Amsidine niet zwanger worden. Bij toediening van Amsidine aan zwangere vrouwen moeten de voordelen en mogelijke nadelen zorgvuldig tegen elkaar afgewogen worden.

Het is niet bekend of amsacrine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Daarom dient vóór een behandelingskuur met Amsidine de borstvoeding stopgezet te worden.

Een mogelijke invloed op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij dier en mens werd niet onderzocht.

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

Momenteel zijn hierover geen gegevens bekend, maar op basis van de farmacologische werking en de gemelde ongewenste effecten, is het weinig waarschijnlijk dat Amsidine deze bekwaamheid negatief beïnvloedt.

4.8. Bijwerkingen

De meest voorkomende ongewenste effecten zijn misselijkheid en/of braken, anemie, koorts en infectie. Pijn, flebitis na infusie en necrose ter hoogte van de injectieplaats werden ook waargenomen.

Amsidine is een krachtige beenmergsuppressor. Pancytopenie houdt gewoonlijk tot ongeveer 3 weken na toediening aan. Gedurende deze periode kan een bloeding optreden en kunnen ernstige of levensbedreigende infecties waargenomen worden. Er werd pyrexie gerapporteerd, die waarschijnlijk niet gerelateerd is aan sepsis.

Andere gemelde ongewenste effecten zijn:

Zenuwstelselaandoeningen

Gegeneraliseerde convulsies

Hartaandoeningen

Hartritmestoornissen (zoals supraventriculaire tachycardie of voorkamerfibrillatie, ECG-afwijkingen zoals verlenging van het QT-interval), fatale of levensbedreigende ventriculaire fibrillatie (in het bijzonder bij patiënten met hypokaliëmie), cardiomyopathie (meestal bij patiënten die eerder werden behandeld met antracyclinen) (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Lever- en galaandoeningen

Levertoxiciteit

Nier- en urinewegaandoeningen

Nierinsufficiëntie.

De volgende ongewenste effecten kunnen niet duidelijk toegeschreven worden aan Amsidine of de onderliggende ziekte, samengaande aandoeningen of andere concomitante geneesmiddelen.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Infectie.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Anemie, trombocytopenie, leukopenie, granulocytopenie. Beenmergsuppressie treedt snel op en komt overeen met de beenmerghypoplasië nodig om een behandelingsrespons te bereiken.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Gewichtsverlies, gewichtstoename

Psychische stoornissen

Emotionele labiliteit.

Zenuwstelselaandoeningen

Hypesthesie, hoofdpijn.

Hartaandoeningen

Hartdecompensatie, tachycardie, bradycardie, ventriculaire aritmieën (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Bloedvataandoeningen

Hypotensie, bloeding, flebitis.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Dyspnoe.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Misselijkheid, braken, diarree, abdominale pijn en stomatitis werden waargenomen, maar waren in het algemeen slechts licht tot matig van aard. Er werden gevallen van ernstige, dosisgebonden stomatitis (mucositis) gerapporteerd.

Lever- en galaandoeningen

Geelzucht, hepatitis, leverinsufficiëntie.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Alopecia, urticaria, huiduitslag, dermatologische/allergische reacties, purpura.

Nier- en urinewegaandoeningen

Hematurie, proteïnurie, anurie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Overlijden, koorts, inflammatoire huidreacties.

Onderzoeken

Vermindering van de ejectionfractie, ECG-afwijkingen, verhoging van de bilirubinemie, het bloedureum, de alkalische fosfatase, de creatinine en ASAT.

4.9. Overdosering

De tekenen en symptomen van een Amsidine-overdosering zouden diegene zijn die voortkomen uit de bekende farmacologische effecten (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

Bloeding en infectie tengevolge van hypoplasie of aplasie van het beenmerg kunnen een intensieve ondersteunende behandelingskuur met transfusie van rode bloedlichaampjes, granulocyten of bloedplaatjes vereisen en de toediening van adequate antibiotica. Een doeltreffende ondersteunende behandelingskuur kan noodzakelijk blijken bij ernstige gevallen van mucositis, braken of diarree.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**5.1. Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastisch agens, ATC-code: L01XX01

Amsacrine of m-Amsa, een synthetisch acridinederivaat, is een krachtig cytotoxisch agens.

Beenmergdepressie was het toxisch effect dat de maximaal te verdragen dosis bepaalde, hetgeen suggereert dat amsacrine doeltreffend is voor de behandelingskuur van acute leukemie waar beenmergdepressie wenselijk is.

Amsacrine werd geëvalueerd bij patiënten die ongevoelig of overgevoelig waren voor conventionele behandelingskuren.

Ongeveer 18% van de patiënten bereikte een volledige remissie en meer dan 5% een gedeeltelijke remissie. Dit betekent een gunstige respons van in totaal 23,2%. Daarbij komt nog dat bij 12% van de overige patiënten een stabilisatie van de toestand optrad. Er waren vooral hematologische verbeteringen.

In tegenstelling tot de waarnemingen bij dieren hebben de studies bij de mens geen kruisresistentie aangetoond tussen amsacrine en antracyclinen zoals doxorubicine en daunorubicine.

5.2. Farmacokinetische gegevens

De farmacokinetische studies hebben aangetoond dat de amsacrineplasmaconcentraties na intraveneuze infusie, daalden in twee fasen: een snelle fase met een halfwaardetijd van 10-15 minuten en een langzame fase met een halfwaardetijd van 6-9 uur. De halfwaardetijd van de langzame fase was aanzienlijk verlengd bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Het distributievolume van amsacrine bedraagt 1,67 l/kg en de eiwitbinding is groter dan 95%.

Amsacrine kan vervangen worden door andere producten met een hogere eiwitbinding. Dit resulteert in een verhoging van de bloedspiegels en de toxiciteit.

De piekplasmaconcentraties waren dosisgebonden en varieerden van 0,18 µg/ml na een I.V. dosis van 10 mg/m² tot 4,8 µg/ml na een I.V. dosis van 90 mg/m².

De belangrijkste metabooliet van amsacrine werd tijdens dierproeven geïdentificeerd als 9-acridine thioether van glutathion. Het gemetaboliseerde product wordt grotendeels (ongeveer 80%) uigescheiden door de gal via de feces en de rest in de urine.

Ongeveer 20% van het toegediende product (ongebonden en gemetaboliseerde fractie) wordt binnen de 8 uur uigescheiden in de urine en ongeveer 42% binnen de 72 uur.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Amsacrine heeft een breed werkingsspectrum tegen muriene tumoren.

Er werd geen antitumorale activiteit vastgesteld bij intracerebraal geïnoculeerde leukemie L1210, wat erop wijst dat amsacrine, bij muizen, de bloedhersensbarrière niet passeert.

Hoewel het werkingsmechanisme nog niet volledig duidelijk is, wordt aangenomen dat amsacrine zich bindt aan het DNA door intercalatie met krachtige elektrostatistische bindingskrachten. Amsacrine remt de DNA-synthese, terwijl de RNA-synthese niet aangetast wordt.

In verband met de wijziging van de celmembraanfunctie werd ook een ander werkingsmechanisme gesuggereerd.

Onderzoek van celkweken heeft aangetoond dat cellen in het proliferatiestadium 2 tot 4 maal gevoeliger zijn dan cellen in rusttoestand.

Studies bij muizen hebben aangetoond dat amsacrine immunosuppressieve eigenschappen bezit.

De meest toxische effecten van amsacrine werden waargenomen in de organen met snelle celreproductie zoals de intestinale slijmvliezen, het beenmerg en de lymfatische organen. Het meest aangetaste orgaan is de lever waar amsacrine gemetaboliseerd wordt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Ampul met concentraat voor oplossing voor infusie: watervrij dimethylacetamide.

Flacon met oplosmiddel voor concentraat voor oplossing : melkzuur en water voor inspuitbare bereidingen.

6.2. Onverenigbaarheden

Amsidine is onverenigbaar met zoutoplossingen zoals de fysiologische oplossing.

De amsacrine-oplossing is onverenigbaar met kunststoffen; het gebruik van glazen injectiespuiten is dan ook aangewezen. (zie "Bereiding van de oplossing" - rubriek 6.6 Instructies voor gebruik en verwerking).

Amsidine mag niet vermengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C) en niet blootstellen aan licht.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 5 ampullen concentraat voor oplossing voor infusie en 5 flacons met oplosmiddel voor concentraat voor oplossing.

Iedere glazen ampul van 2 ml bevat 1,5 ml amsacrine-oplossing in N,N-watervrij-dimethylacetamide (50 mg amsacrine/ml).

Iedere bruine glazen flacon van 20 ml bevat 13,5 ml L-melkzuur (0,0353 M)

6.6. Instructies voor gebruik en verwerking [en verwijdering]

Bereiding van de oplossing:

Waarschuwing:

GEBRUIK ENKEL GEGRADUEERDE GLAZEN INJECTIESPUITEN VOOR HET OVERBRENGEN VAN DE NODIGE HOEVEELHEDEN VAN DE GECONCENTREERDE AMSIDINE-OPLOSSINGEN HIERONDER VERMELD.

NA OPENING VAN DE AMSIDINE-AMPUL MOET DE INHOUD ONMIDDELIJK OPGELOST WORDEN ZOALS HIERNA BESCHREVEN EN MOET HET PRODUCT BINNEN DE ACHT UUR AAN DE PATIENT TOEGEDIEND WORDEN.

De 2 vloeistoffen (ampul en flacon) moeten vóór gebruik onder aseptische omstandigheden vermengd worden.

Precies 1,5 ml wordt uit de ampul gezogen met een gegradueerde glazen injectiespuit en onmiddellijk aan de flacon met melkzuur toegevoegd. Vervolgens worden beide stoffen homogeen vermengd door krachtig te schudden.

De oranje-rode oplossing bevat 5 mg/ml Amsidine.

Bij dosissen hoger dan 70 mg/m² kan flebitis optreden.

Amsidine dient verdund te worden in 500 ml dextrose 5% en via intraveneus infuus toegediend te worden in 60 tot 90 min.

Opmerking: geen andere verdunningsmiddelen gebruiken.

Amsidine is onverenigbaar met zoutoplossingen zoals een fysiologische oplossing.

Extravasatie dient vermeden te worden, aangezien dit ernstige irritatie of necrose kan veroorzaken.

De bereiding en toediening van de oplossing dient met de nodige omzichtigheid te gebeuren, en het gebruik van handschoenen is aanbevolen.

Bij contact van de Amsidine-oplossing met de huid of de mucosa, onmiddellijk grondig met water en zeep wassen. (De oplossing beschermen tegen zonlicht. Ongebruikte restanten van de oplossing moeten vernietigd worden).

Reinigingsmethode voor de glazen injectiespuiten gecontamineerd met amsacrine

Reinigingsoplossing

Aceton pro analyse of een oplossingsmengsel van 10% ijsazijnzuur en 90% ethylalcohol.

Reinigingsprocedure

- A. Gedurende de reinigingsprocedure is het dragen van beschermende handschoenen voor eenmalig gebruik (vinyl) aanbevolen.
- B. De reinigingsoplossing in een ballonspuitfles doen.
- C. De injectiespuiten uit elkaar halen.
- D. De zuiger en de cilinder van de injectiespuit afzonderlijk afspreiten met de reinigingsoplossing in de ballonspuitfles tot alle oranje sporen verdwenen zijn. Naspoelen met 10 tot 20 ml reinigingsoplossing.
- E. De reinigings- en spoeloplossing verzamelen in een gemakkelijk leeg te maken container voor laboratoriumafval.
- F. Voor deze afval dienen de voorgeschreven procedures voor cytostatica gevolgd te worden.
- G. Vervolgens de ballonspuitfles leegmaken en spoelen met gedistilleerd water.

7. REGISTRATIEHOUDER

NordMedica A/S, Jægersborg Alle, DK-2820 Gentofte, Denemarken.

8. REGISTRATIENUMMER(S)

BE119822

9. AFLEVERINGSWIJZE

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

10. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 23 april 1982

Datum van hernieuwing van de vergunning: 10/2009

11. DATUM VAN DE LAATSTE HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE SKP

Datum van de laatste herziening van de SKP: 4 juni 2006

Datum van de laatste goedkeuring van de SKP: 05/07/2010

06F04