

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amekrin 75 mg/1,5 ml konsentraatti ja liutin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml konsentraattia sisältää 50 mg amsakriinia.

Yksi injektiopullo, jossa on 1,5 ml konsentraattia, sisältää 75 mg amsakriinia.

Yksi ml välikonsentraattia ensimmäisen liuottimella tehdyn laimennuksen jälkeen sisältää 5 mg amsakriinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Konsentraatti ja liutin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Konsentraatti on kirkas, heleän oranssi/punainen neste. Konsentraatin pH on 3,50–4,50.

Liutin on kirkas liuos. Liuottimen pH on 2,50–3,50.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Amekrin-valmiste on tarkoitettu aikuisten vaikeahoitoisen/uusiutuneen akuutin myeloisen leukemian salvage-hoitoon yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Amekrin-hoidon saa aloittaa lääkäri, jolla on kokemusta sytostaattihoidoista, tai se täytyy aloittaa yhteistyössä tällaisen lääkärin kanssa. Ennen hoidon aloittamista seerumin kaliumpitoisuus on tarkastettava ja korjattava. Amekrin-valmistetta annetaan yhdessä muiden sytostaattien kanssa. Suositellaan, että ennen antoa seerumin kaliumpitoisuus on > 4 meq/l.

Aloitusvaihe: Optimaalinen annos on yksilöllinen ja riippuu lääkeyhdistelmästä. Yleensä annos hoitajaksoa kohti on $300\text{--}650$ mg/m², ja se jaetaan 3–7 päivän ajalle. Hoitajakson kokonaisannos saa olla korkeintaan 750 mg/m². Remission saavuttamiseksi tarvitaan ehkä useampi kuin yksi hoitajakso.

Konsolidaatio-/ylläpitovaihe: tällöin annetaan joko samanlaisia tai hieman pienempiä annoksia kuin aloitusvaiheessa.

Munuaisten vajaatoiminta

On suositeltavaa noudattaa varovaisuutta, kun amsakriinia annetaan munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Jos potilaalla on lievä munuaisten vajaatoiminta, aloitusannoksen muuttamista ei suositella. Jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, aloitusannoksen pienentämistä noin 20–30 %:lla on harkittava. Myöhemmät annosmuutokset voivat olla tarpeen kliinisen toksisuuden perusteella.

Maksan vajaatoiminta:

On suositeltavaa noudattaa varovaisuutta, kun amsakriinia annetaan maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta, aloitusannoksen muuttamista ei

suositella. Jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, aloitusannoksen pienentämistä noin 20–30 %:lla on harkittava. Myöhemmät annosmuutokset voivat olla tarpeen kliinisen toksisuuden perusteella.

Läkkäät potilaat

Saatavilla ei ole relevantteja tietoja iän vaikutuksesta amsakriinin farmakokinetiikkaan tai siedettävyyteen.

Pediatriset potilaat

Amsakriinia ei ole lupa käyttää pediatristen potilaiden hoitoon. Saatavilla ei ole relevantteja tietoja iän vaikutuksesta amsakriinin farmakokinetiikkaan tai siedettävyyteen.

Hoidon seuranta

Aloitusvaiheen aikana potilaat täytyy pitää sairaalassa tiiviissä tarkkailussa ja laboratorioseurannassa. Punasolu- ja verihiutalesiirtojen on oltava saatavilla. Seerumin kaliumpitoisuus, EKG ja maksan ja munuaisten toiminta on tarkastettava säännöllisesti.

Antotapa

Laskimoon.

Amekrin on laimennettava 500 ml:n glukoosiliuokseen, ja se on annettava 1–2 tunnin kestävässä laskimonsisäisenä infuusiona. Jos annos on 125 mg/m² tai sitä suurempi, infuusion on kestävä vähintään 90 minuuttia.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Laimentamiseen ei saa käyttää muita kuin glukoosiliuoksia. Amekrin ei sovi yhteen kloridi-ionien kanssa. Vain lasiruiskuja voidaan käyttää konsentraattiliuosten poistoon ja siirtoon.

Liuksen käsittelyssä ja valmistuksessa on noudatettava varovaisuutta, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys amsakriinille tai akridiinijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Sytostaattihoidon tai sädehoidon tuloksena kehittynyt selvä luuydinloma.
- Imetys.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Amsakriinia saa käyttää vain erikoistuneen syöpälääkärin tarkassa valvonnassa. Suositellaan, että lääkevalmistetta käytetään laitoksissa, joilla on kokemusta tämän kaltaisista hoidoista.

Luuydinloma

Amsakriini voi aiheuttaa vakavan luuydinloman, joten veriarvojen tarkastaminen usein on tarpeen. Infektiot ja verenvuodot voivat olla hengenvaarallisia. Jos potilaalla on jo lääkkeitä johtuva luuydinloma, amsakriinin annossa on noudatettava varovaisuutta ja ylimääräisiä tarkastuksia on suoritettava. Jos valkosolujen tai verihiutaleiden määrä vähenee liikaa, amsakriinihoidon lopettaminen tai annoksen pienentäminen voi olla tarpeen. Punasoluja ja verihiutaleita on oltava saatavilla siirtoa varten, ja saatavilla on oltava myös luuydinloman hoitoon tarvittavia laitteita.

Hyperurikemia

Amsakriini voi aiheuttaa hyperurikemiaa kasvainsolujen nopean lysisin seurauksena. Veren virtsahappopitoisuuden tarkkaa seuranta suositellaan, etenkin munuaisten toiminnalle mahdollisesti koituvat seuraukset huomioiden. Virtsahappopitoisuuden vähentämistä profylaktisesti voidaan harkita ennen amsakriinihoitoa tai yhtä aikaa sen kanssa.

Maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta kasvattaa toksisuutta suositelluilla annoksilla. Maksan ja munuaisten toiminnan laboratorioarviointi on tarpeen ennen lääkevalmisteen antoa ja sen aikana. Maksan toiminnan seurantaan täytyy sisällyttää seerumin bilirubiini, transaminaasit (ASAT ja ALAT) ja alkalinen fosfataasi (AFOS). Maksan toiminnan laboratoriokokeet suositellaan tehtäväksi (mieluummin 24 tuntia) ennen amsakriinin antoa ja säännöllisesti sen aikana. Lisäksi seerumin kaliumin on oltava > 4 meq/l ennen lääkevalmisteen antoa.

Haittavaikutukset

Lääkärin on oltava tietoinen allergisista reaktioista (anafylaksia, ödeema ja ihoreaktiot), maha-suolikanavan ongelmista ja epileptisistä sairauskohtauksista (amsakriinin käyttöön liittyviä epilepsiakohtauksia voidaan hoitaa normaalikäytännön mukaan). Paikallista nekroosia voi ilmetä amsakriinin ektravasaation yhteydessä (ks. kohta 4.8). Injektiokohdan ärsytys voidaan ehkäistä laimentamalla amsakriini suurempaan määrään 5 % glukosia ja antamalla infuusio pidemmän ajan kuluessa (vähintään 1 tunti).

Sydämen toiminta

Sydänrytmin tarkkaa seuranta suositellaan sydäntoksisuuden havaitsemiseksi. Hypokalemiapotilailla on suurentunut kammiovärinärisä. Rytmihäiriön kehittymisen riski voidaan minimoida varmistamalla normaali seerumin kaliumpitoisuus heti, ennen amsakriinin antoa ja sen aikana.

Hypokalemia on korjattava ennen amsakriinin antoa.

Ohimenevä hypomagnesemia voi kasvattaa sydämen rytmihäiriöiden riskiä. Seerumin magnesiumipitoisuuden korjaamista ennen amsakriinin antoa suositellaan.

Porfyria

Amsakriinia on ehdotettu lääketietokantaan akuutin porfyrian kohdalle mahdollisesti porfyriaa aiheuttavana aineena.

Laboratoriokokeet

Täydellinen verenkuvaa, maksan ja munuaisten toimintakokeet ja elektrolyyttien arvio on suoritettava säännöllisesti. Elektrolyytit on arvioitava uudestaan ennen kunakin päivänä tapahtuvaa hoitoa.

Hoitoa edeltävää arviointia suositellaan potilaille, joilla on riski saada tuumorilyysioireyhtymä (joilla on esimerkiksi kohonnut hoitoa edeltävä virtsahappoarvo, heikentynyt munuaisten toiminta tai jotka käyttävät nefrotoksisia lääkkeitä). Munuaistoiminnan laboratoriokokeet suositellaan tehtäväksi (mieluummin 24 tuntia) ennen amsakriinin antoa ja sen aikana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset:

Rokotteet

Samanaikaiseen influenssa- tai pneumokokkrokotukseen ja immunosuppressiiviseen hoitoon on liittynyt heikentynyt immuunivaste rokotteeseen. Yleensäkin kaikenlaisia eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita täytyy välttää amsakriinihoidon aikana.

Muut sytotoksiset aineet:

Käyttö yhdessä muiden sytotoksisten aineiden kanssa voi voimistaa haittavaikutuksia.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus amsakriinin farmakokinetiikkaan

Muiden lääkevalmisteiden vaikutusta amsakriinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Amsakriini metaboloituu pitkälti, mutta katalysoivia entsyymejä ja kuljettajaproteiineja ei tunneta. Mikäli mahdollista, voimakkaiden entsyymi-inhibiittorien tai -induktorien samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Amsakriinin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Ei ole tutkittu, voiko amsakriini toimia entsyymi-inhibiittorina tai -induktorina. Siksi muiden lääkevalmisteiden ja amsakriinin yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta.

Eläinkokeet viittaavat siihen, että amsakriini voi estää metotreksaattiaineenvaihduntaa, minkä tuloksena altistuminen metotreksaatille kasvaa. Tämän huomion kliinistä merkitystä ei silti tunneta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja amsakriinin käytöstä raskaana oleville naisille, joten mahdollista vahingollisuutta ei voida arvioida. Haitalliset farmakologiset vaikutukset raskauden aikana ovat silti mahdollisia.

Eläinkokeissa on havaittu teratogeenisuutta ja muuta lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Eläinkokeiden ja lääkeaineen vaikutusmekanismin perusteella lääkeaineen käyttöä ei suositella raskauden aikana, etenkin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana.

Jokaisessa yksittäisessä tapauksessa hoidon hyötyjä on punnittava sikiölle koituvia riskejä vasten.

Potilaalle on kerrottava sikiölle mahdollisesti koituvista vaaroista.

Miesten ja naisten käyttämä ehkäisy

Amsakriinin vaikutusmekanismista ja sikiölle mahdollisesti koituvista haittavaikutuksista johtuen naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 6 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö amsakriini ihmisen rintamaitoon. Imetys on vasta-aiheista amsakriinihoidon aikana.

Hedelmällisyys

Ihmisillä on ilmoitettu esiintyneen reversiibeliä atsoospermiaa. Vaikka ratkaisevia tietoja ei ole, jotkin raportit viittaavat siihen, että amsakriini voi vaikuttaa naisten hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tästä vaikutuksesta ei ole tunnettuja tietoja. Raportoidun haittavaikutusprofiilin perusteella potilaita neuvotaan noudattamaan varovaisuutta amsakriinin annon jälkeen, kun he ajavat tai käyttävät koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat pahoinvointi ja/tai oksentelu, anemia, kuume ja infektiot. Kipua tai laskimotulehdusta on ilmoitettu esiintyneen infuusion yhteydessä.

Kaikilla amsakriinin hoitoannoksella hoidetuilla potilailla on luuydinlammaa. Tärkeimmät komplikaatiot ovat infektiot ja verenvuodot. Pienin valkosolumäärä ilmenee päivänä 5–12, jota seuraa yleensä täydellinen toipuminen päivänä 25. Verihiutaleiden inhibitiomalli on samanlainen kuin valkosolujen.

Seuraavassa taulukossa on esitetty kaikki haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Infektiot	
Yleinen	infektio
Veri ja imukudos	
Yleinen	trombosytopenia, pansytopenia, verenvuoto
Harvinainen	anemia, granulositytopenia, leukopenia
Immuunijärjestelmä	
Harvinainen	ylherkkyys, anafylaktinen reaktio, ödeema
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen	hypokalemia
Harvinainen	lahtuminen, lihominen
Tuntematon	hyperurikemia
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	affektilabiilius
Harvinainen	letargia, sekavuus
Hermosto	
Yleinen	suuri kouristuksellinen epileptinen kohtaus ¹
Harvinainen	päänsärky, hypestesia, heitehuimaus, perifeerinen neuropatia
Silmät	
Harvinainen	näköhäiriöt
Sydän	
Yleinen	sydäntoksisuus, rytmihäiriö, sydämen kongestiivinen vajaatoiminta ²
Harvinainen	eteisvärinä, sinustakykardia, kammiovärinä ³ , kammioperäinen rytmihäiriö, kardiomyopatia, bradykardia, poikkeava EKG, vähentynyt ejektiofraktio
Verisuonisto	
Hyvin yleinen	hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen	hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	pahoinvointi, oksentelu (lievä tai keskivaikea), ripuli, vatsakipu, stomatiitti ⁴
Yleinen	maha-suolikanavan verenvuoto
Maksa ja sappi	
Yleinen	hepatiitti, keltaisuus, maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen	purppura
Yleinen	alopesia, urtikaria ja ihottuma
Munuaiset ja virtsatie	
Yleinen	hematuria
Harvinainen	anuria, proteinuria, akuutti munuaisten vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	infuusiokohdan laskimotulehdus
Yleinen	pyreksia, injektio- tai infuusiokohdan ärsytys, nekroosi, ihotulehdus ⁵
Tutkimukset	
Hyvin yleinen	kohonneet maksaentsyymit (ks. kohta 4.4)
Harvinainen	kohonnut veren bilirubiini, kohonnut veren ureapitoisuus, kohonnut veren alkalinen fosfataasi, kohonnut veren kreatiniini

¹ Joskus yhdessä hypokalemian kanssa. ² Etenkin pediatriassa potilailla, jotka ovat saaneet esihoitoa antrasykliineillä.

³ Kuolemaan johtava tai hengenvaarallinen, yleensä hypokalemiapotilailla.

⁴ Vaikutus ulottuu usein suun ja ruoansulatuskanavan limakalvoon, ja vaikeusaste vaihtelee lievistä hengenvaaralliseen. Koko suun limakalvo voi affisioitua; paraneminen kestää useita viikkoja.

⁵ Liittyy infusoidun amsakriinin pitoisuuteen (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: www-sivusto: www.fimea.fi, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, FI-00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Spesifistä vastalääkettä ei tunneta yliannostustapauksia varten. Hoidon tulee olla oireenmukaista ja tukevaa.

Luuytimen hypoplasiasta tai aplasiasta johtuva verenvuoto tai infektio voi vaatia intensiivistä tukihoidoa punasolu-, granulositytti- tai verihiutalesiirroilla ja tarkoituksenmukaisilla antibiooteilla.

Voimakas oireenmukainen hoito voi olla tarpeen, jos vaikeaa mukosiittia, oksentelua tai ripulia ilmenee.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset ja immunomoduloivat aineet, muut syöpälääkkeet, ATC-koodi: L01XX01

Amekrin sisältää amsakriinia, joka on synteettinen akridiinijohdos, jolla on sytostaattinen vaikutus. Lääkeaine on vahvasti kudoksia ärsyttävää. Vaikutusmekanismia ei tunneta täysin, mutta sen ajatellaan aiheutuvan lääkeaineen kyvystä sitoutua DNA:han. Amsakriini estää DNA:n synteesin, mutta sillä ei ole vaikutusta RNA:n synteesiin. Soluviljelyillä on osoitettu, että jakautumisen aikana solut ovat 2–4 kertaa herkempiä kuin lepotilaiset solut. Annosta rajoittava toksisuus johtuu luuydinlamasta, joten Amekrin sopii erityisen hyvin akuutin leukemian hoitoon. Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu ristiresistenssiä antrasykliiniantibioottien kanssa. Amekrin-valmistetta voidaan antaa yhdessä sytarabiinin kanssa.

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Kun yhden tunnin aikana annetaan 90 mg/m² laskimonsisäisenä infuusiona, maksimipitoisuus plasmassa on 4,8 mikrogrammaa/ml. Plasman proteiineihin sitoutumisen aste on noin 97 %, ja näennäinen jakautumistilavuus on 70–110 l/m².

Biotransformaatio

Amsakriini metaboloituu pitkälti maksassa, mutta katalysoivia entsyymejä ei juurikaan tunneta. Amsakriinin tärkein aineenvaihduntareitti on hapettuminen reaktiiviseksi kinonidiiminiväliaineeksi, jota seuraa konjugaatio GSH:n kanssa aniliinirenkään C-5- ja C-6- asemissa.

Eliminaatio

Amsakriini erittyy suurimmaksi osaksi sappinesteen kautta, pääasiassa 5'- ja 6'-GSH-metaboliitteina, ja metaboliitteina virtsaan. Eliminaatio on kaksivaiheinen, ja terminaalinen puoliintumisaika on 6–9 tuntia. Pieni osa annoksesta ($\approx 10\%$) erittyy muuttumattomana virtsaan. Loppuannos erittyy metaboliitteina sappinesteeseen ja virtsaan. Plasman kokonaispuhdistumanopeus on 200–300 ml/min per m^2 . Noin 40 % annetusta annoksesta löytyy 72 tunnin kuluessa virtsasta metaboliitteina tai muuttumattomana lääkeaineena.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Puoliintumisaika kasvaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Muuttumattoman amsakriinin erittyminen virtsaan 72 tunnin aikana on tyypillisesti noin 12 % annoksesta, ja sen on raportoitu laskevan vain 2 %:iin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja kasvavan 20 %:iin maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Kun [^{14}C]amsakriinia annettiin potilaille, virtsaan erittyneen radioaktiivisesti leimatun lääkeaineen kokonaismäärä oli 35 % potilailla, joiden elimet toimivat normaalisti, 49 % potilailla, jotka sairastivat maksan vajaatoimintaa, ja 2–16 % potilailla, jotka sairastivat munuaisten vajaatoimintaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Amsakriinilla tiedetään olevan toksisia vaikutuksia pääasiassa sen myelosuppressiivisten ominaisuuksien takia. Toistuva anto aiheuttaa eläimille myös maha-suolikanavaan ja limakalvoihin kohdistuvia haittavaikutuksia.

Koska amsakriini häiritsee DNA:n synteesiä, sillä on voimakkaita genotoksisia ja sytotoksisia ominaisuuksia. Siksi WHO ja IARC ovat luokitelleet lääkeaineen luokan 2B karsinogeeniksi ihmisille. Amsakriinilla on lieviä genotoksisia vaikutuksia sekä muiden kuin ihmisen että ihmisen nisäkässoluihin. Rotille tehdyissä karsinogeenisissa amsakriinitutkimuksissa rottien ohutsuolen adenokarsinoomien ilmaantuvuus kasvoi ja naarasrottien rintarauhaskasvainten ilmaantuvuus kasvoi merkittävästi.

Amsakriinin on osoitettu aiheuttavan aneuploidiaa ja erilaistuvien spermatogonioiden kuolemaa hiirillä, ja sen on osoitettu olevan alkiotoksinen, sikiötoksinen ja teratogeeninen rotilla. Näiden tulosten pohjalta amsakriinihoitoa saaville vanhemmille suositellaan perinnöllisyysneuvontaa ja sekä miehille että naisille ehkäisyä käyttöä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Konsentraatti:
N,N-dimetyyliasetamidi

Liutin:
maitohappo,
injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Amsakriini ei sovi yhteen kloridi-ionien kanssa. Natriumkloridiliuoksia ei saa käyttää. Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Vain lasiruiskuja voidaan käyttää konsentraattiliuosten poistoon ja siirtoon. Ks. kohta 6.6 *Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet*.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Laimennettu liuos (sekoitettu konsentraatti ja liuotin ennen lisälaimennusta):

Laimennettu liuos (välkonsentraatti) on käytettävä heti lisälaimennusta varten. Laimennetun liuoksen käytönaikaisen, kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliuden on silti osoitettu olevan 48 tuntia, kun liuosta säilytetään 2–25 °C:ssa. Jos laimennettua liuosta säilytetään 24–48 tuntia, se on laimennettava edelleen ja käytettävä heti.

Infuusioneste (kahden laimennuksen jälkeen):

Infuusionesteen käytönaikaisen, kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliuden on osoitettu olevan 48 tuntia, kun nestettä säilytetään 2–25 °C:ssa. Laimennetun liuoksen kemiallista ja fysikaalista käytönaikaista stabiiliutta ensimmäisestä laimennuksesta edelleen laimennettuun infuusionesteeseen ei ole osoitettu kuin enintään 48 tunniksi.

Mikrobiologisista syistä valmiste on käytettävä heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Yleensä säilytysaika on korkeintaan 24 tuntia, kun valmistetta säilytetään 2–8 °C:ssa, ellei käyttövalmiiksi saattamista / laimennusta ole suoritettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoot)

Infuusiokonsentraatti liuosta varten: 3,2 ml:n lasinen injektiopullo (yksi 1,5 ml konsentraattia sisältävä injektiopullo sisältää 75 mg amsakriinia), Euroopan farmakopean tyyppi I kirkasta lasia, Flurotec®-päällysteinen bromobutyyli-injektio-putkula, jossa keltainen alumiininen irti napsautettava sinetti.

Liuotin: 20 ml:n lasinen injektiopullo (yhdessä liuotinpullossa on 13,5 ml injektionesteisiin käytettävän veden ja maitohapon liuosta kirkkaana liuoksena), Euroopan farmakopean tyyppi I kirkasta lasia, klooributyyli-putkula, jossa on irti napsautettava alumiininen sinetti.

Pakkauskooko 1 x 6 injektio-putkula, joissa infuusiokonsentraattia liuosta varten, ja 6 injektio-putkula, joissa liuotinta infuusionestettä varten.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Lääkevalmisteen valmistelu

Infuusiokonsentraatti liuosta varten on laimennettava mukana toimitetulla liuotimella. Laimennettu liuos (välkonsentraatti) on ulkonäöltään kirkkaan oranssi liuos, eikä siinä ole hiukkasia.

Laimennettu liuos lisätään sitten vähintään 500 ml:aan glukoosiliuosta (50 mg/ml). Tämä liuos on ulkonäöltään kirkkaan oranssi liuos, eikä siinä ole hiukkasia.

Muita kuin glukoosiliuoksia ei saa käyttää.

Vain lasiruiskuja voidaan käyttää konsentraattiliuosten poistoon ja siirtoon.

1,5 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten siirretään aseptisesti injektio-putkulaan, jossa on liuotin, ja putkula ravistetaan hellävaroin, kunnes tuloksena on kirkas liuos (liuoksen pitoisuus on 5 mg/ml amsakriinia).

75 mg amsakriinia vastaa 15 ml laimennettua liuosta, 90 mg vastaa 18 ml laimennettua liuosta ja 120 mg vastaa 24 ml laimennettua liuosta.

Huomaa: laimennettua liuosta ei saa injektoida, ennen kuin sitä on laimennettu edelleen vähintään 500 ml:lla glukoosiliuosta (50 mg/ml).

Käsittely

Sytostaatteja on käsiteltävä kansallisten vaatimusten mukaisesti.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Jos liuosta joutuu kosketuksiin silmien tai limakalvojen kanssa, huuhtelee runsaalla vedellä. Jos liuosta joutuu kosketuksiin ihon kanssa, pese heti perusteellisesti saippualla ja vedellä. Jos ärsytys ei mene ohi pesun jälkeen, ota yhteyttä lääkäriin. Ekstravasaaalisen annon tapauksessa huuhtelee pienellä määrällä glukoosiliuosta (50 mg/ml), minkä jälkeen kehonosa jäähdytetään välittömästi. Infuusio keskeytetään, ja sitä jatketaan eri suoneen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

31931

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31.05.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.04.2018