

Amsidyl

75 mg/1,5 ml Konzentrat und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Wirkstoff: Amsacrin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

1. Was ist Amsidyl und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Amsidyl beachten?
3. Wie ist Amsidyl anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Amsidyl aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST AMSIDYL UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Amsidyl ist ein Zytostatikum (Acridin-Derivat).

Amsidyl wird angewendet zur Induktions- und Erhaltungstherapie der akuten myeloidischen Leukämie und akuten lymphatischen Leukämie bei Erwachsenen nach Versagen konventioneller Therapien.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON AMSIDYL BEACHTEN?

Amsidyl darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Amsacrin oder Acridin-Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile von Amsidyl sind;
- wenn Sie eine deutliche Knochenmarkshemmung als Folge einer Chemotherapie oder Strahlentherapie haben.
- wenn Sie stillen.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Amsidyl ist erforderlich

Amsidyl sollte nur unter strenger Kontrolle von spezialisierten Onkologen und auf Stationen, die über besondere Erfahrungen in dieser Behandlungsart verfügen, angewendet werden.

Knochenmarkshemmung

Amsacrin kann eine schwere Knochenmarkshemmung hervorrufen, so dass häufige Blutkontrollen erforderlich sind. Infektionen und Hämorrhagien können tödlich sein. Bei einer schon bestehenden Knochenmarkshemmung durch Arzneimittel, muss Amsacrin vorsichtig und mit zusätzlichen Kontrollen verabreicht werden. Auch falls

die Anzahl der weißen Blutkörperchen oder der Blutplättchen zu stark abfällt, kann eine Unterbrechung der Behandlung mit Amsacrin oder eine Dosisreduzierung erforderlich sein. Rote Blutkörperchen und Blutplättchen sollten für eine Transfusion zur Verfügung stehen sowie auch andere Maßnahmen zur Behandlung einer Knochenmarkshemmung.

Hyperurikämie

Amsacrin kann eine Hyperurikämie hervorrufen sekundär zu einem raschen Zerfall der neoplastischen Zellen. Genaue Kontrollen der Harnsäurewerte im Blut werden empfohlen, insbesondere mit Hinblick auf mögliche Konsequenzen für die Nierenfunktion. Eine prophylaktische Reduktion der Harnsäurewerte vor oder während der Behandlung mit Amsacrin sollte überlegt werden.

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Bei empfohlenen Dosen ist die Toxizität bei Leber- und Niereninsuffizienz erhöht. Laboruntersuchungen der Leber- und Nierenfunktion sind vor und während der Verabreichung erforderlich. Eine Dosisreduzierung könnte in Betracht gezogen werden.

Nebenwirkungen

Der Arzt sollte auf allergische Reaktionen (Anaphylaxie, Ödeme und Hautreaktionen), gastrointestinale Probleme und epileptische Insults (epileptische Anfälle in Bezug auf die Anwendung von Amsacrin, kann den Standard-Regimen entsprechend behandelt werden) aufmerksam sein. Lokale Nekrose kann bei Extravasation von Amsacrin auftreten. Irritation am Verabreichungsort kann durch das Verdünnen von Amsacrin in einer größeren Menge Glukose 5 % und dadurch, dass die Infusion über einen längeren Zeitraum gegeben wird (mindestens 1 Stunde), vermieden werden.

Herzfunktion

Gründliche Überwachung des Herzrhythmus wird empfohlen, um eine Kardiotoxizität zu erkennen. Patienten mit Hypokaliämie haben ein erhöhtes Risiko eines Ventrikelflimmerns. Das Risiko Herzrhythmusstörungen zu entwickeln, kann durch die Wahrung eines normalen Kaliumwerts kurz vor oder während der Verabreichung von Amsacrin minimiert werden. Eine Hypokaliämie sollte vor der Verabreichung von Amsacrin korrigiert werden.

Laboruntersuchungen

Großes Blutbild, Leber- und Nierenfunktions-tests und Elektrolyte sollten regelmäßig durchgeführt werden. Elektrolyte sollten nochmals vor jeder täglichen Verabreichung kontrolliert werden.

Bei Anwendung von Amsidyl mit anderen Arzneimitteln

Impfstoffe:

Gleichzeitige Influenza oder *Pneumokokken*-Impfung und immunsuppressive Therapien wurden mit einer abgeschwächten Immunantwort nach der Impfung in Verbindung gebracht.

Andere Substanzen mit Proteinbindung:

Amsacrin kann durch andere Substanzen mit hoher Proteinbindung von Serumalbumin verdrängt werden, was eine Erhöhung

der freien Konzentration mit entsprechender Toxizität zur Folge haben kann.

Andere Zytostatika:

Nebenwirkungen können sich verstärken bei Anwendung mit anderen Zytostatika.

Inkompatibilitäten

Zur Verdünnung von Amsidyl darf keine physiologische Kochsalzlösung (NaCl-Lösung) verwendet werden, da sonst Amsacrinhydrochlorid ausgefällt wird.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Daten zur Anwendung dieser Zusammensetzung während der Schwangerschaft bei Patienten, um die mögliche Schädlichkeit beurteilen zu können, stehen nicht zur Verfügung. Jedoch basierend auf ihre pharmakologische Aktivität, ist die Schädlichkeit der Behandlung während der Schwangerschaft möglich. In Tierstudien wurde Teratogenität und andere Reproduktionstoxizitäten beobachtet. Basierend auf Tierstudien und dem Wirkungsmechanismus dieser Substanz wird von der Anwendung während der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Trimesters, abgeraten.

In jedem Fall sollten die Vorteile einer Behandlung mit den Risiken für den Fötus individuell abgewogen werden.

Anwendung von Verhütungsmittel für Männer und Frauen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Amsacrin und möglichen Nebenwirkungen für den Fötus, sollen Frauen effektive Verhütungsmittel bis zu 3 Monate und Männer bis zu 6 Monaten nach der Behandlung anwenden.

Fertilität

Reversible Azoospermien wurden bei Menschen beschrieben.

Stillzeit

Da es noch nicht klar ist, ob Amsacrin in die Muttermilch übergeht, ist Stillen kontraindiziert.

Fragen Sie vor der Einnahme/Anwendung von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Daten über diese Beeinträchtigung liegen nicht vor. Mit Hinblick auf das Profil der berichteten Nebenwirkungen, wird den Patienten dazu geraten nach der Verabreichung von Amsacrin Vorsicht bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen zu zeigen.

3. WIE IST AMSIDYL ANZUWENDEN?

Wenden Sie Amsidyl immer genau nach der Anweisung des Arztes an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Amsidyl soll nur von Ärzten angewendet werden, die in der Tumorthherapie erfahren sind.

Soweit nicht anders verordnet, soll Amsidyl als i. v.-Infusion in folgender Dosierung verabreicht werden:

Induktionstherapie

Die übliche Dosis von Amsidyl als Monotherapie beträgt für die Induktionsphase täglich 90 mg Amsacrin/m² Körperoberfläche als i. v.-Infusion an fünf aufeinander folgenden Tagen, d. h., die Dosis pro Behandlungskurs beträgt 450 mg Amsacrin/m² Körperoberfläche. In der Induktionsphase muss das periphere Blutbild täglich kontrolliert werden. Bei zu intensiver Wirkung sollte die Behandlungsdauer auf 3 bis 4 Tage pro Zyklus verkürzt werden. Die Therapie darf nur von hämatologisch-onkologisch kompetenten Ärzten durchgeführt werden.

Falls die gewünschte Knochenmarkhypoplasie durch die üblicherweise fünftägige Behandlung nicht im erforderlichen Ausmaß erreicht wird, kann der Behandlungskurs um 3 Tage auf insgesamt 8 Tage (mit jeweils 90 mg Amsacrin/m² Körperoberfläche täglich) verlängert werden, sodass eine Gesamtdosis von 720 mg (8 × 90 mg) Amsacrin/m² Körperoberfläche erreicht wird. Zur Erzielung einer Remission kann mehr als ein Behandlungskurs erforderlich sein. In diesem Fall wird die Amsidyl-Behandlung nach behandlungsfreiem(n) Intervall(en) von 1 bis 3 Wochen nach dem oben genannten Schema einmal oder mehrmals wiederholt. Bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollte die Amsidyl-Dosis auf 60 bis 75 mg Amsacrin/m² Körperoberfläche täglich reduziert werden, sodass in einem fünftägigen Behandlungskurs 300 bis 375 mg Amsacrin/m² Körperoberfläche verabreicht werden. Bei weiterer Verschlechterung der Werte muss die Dosis noch stärker reduziert werden. Ebenso sollte die Knochenmarkfunktion regelmäßig überwacht werden. Falls die Leukozytenzahl im Blut zu stark abfällt oder die Knochenmarkdepression ein zu starkes Ausmaß annimmt, sollte die Dosis reduziert oder die Amsidyl-Behandlung abgebrochen werden.

Wegen möglicher kardialer Nebenwirkungen sollten vor einer Therapie mit Amsidyl die Elektrolyte, insbesondere das Kalium, im Normbereich liegen. Die Patienten sollten engmaschig elektro- und echokardiografisch überwacht werden.

Erhaltungstherapie

Die Amsidyl-Erhaltungsdosis beträgt ca. 1/3 der Induktionsdosis, d. h., in einem Behandlungszyklus sollen 150 mg Amsacrin/m² Körperoberfläche verabreicht werden. Diese Dosis kann entweder als einmalige i. v.-Infusion oder über 3 Tage verteilt (jeweils 50 mg Amsacrin/m² Körperoberfläche an 3 aufeinander folgenden Tagen) gegeben werden. Diese Behandlung kann in 3- bis 4-wöchigen Intervallen wiederholt werden. In jedem Behandlungskurs der Erhaltungstherapie sollte die Granulozytenzahl auf 1.000 bis 1.500/μl und die Thrombozytenzahl auf 50.000 bis 100.000/μl gesenkt werden. Falls dies nicht erreicht wird, kann die Dosis um 20 % erhöht werden.

Vor jedem Behandlungskurs sollte die Granulozytenzahl über 1.500/μl und die Thrombozytenzahl über 100.000/μl liegen. Ist dies nicht der Fall, sollte mit dem Beginn

des Behandlungskurses so lange gewartet werden, bis diese Werte erreicht sind.

Wird Amsidyl in der Kombinationstherapie (Induktions- oder Erhaltungstherapie) mit anderen Zytostatika eingesetzt, ist die Dosis von Amsidyl dem jeweiligen Therapie-schemata anzupassen.

Art der Anwendung

Bei der Zubereitung der Infusionslösung ist Vorsicht angebracht. Das Tragen von Handschuhen, Kittel und Augenschutz wird empfohlen. Falls die Amsacrin-Lösung mit Haut oder Schleimhaut in Berührung kam, sorgfältig mit Wasser und Seife abwaschen. Bei Hautkontakt mit Amsacrin-haltiger Lösung zum Reinigen eine 5%ige Isopropanol-Lösung verwenden.

Weitere Sicherheitsinformationen sind auf Anfrage erhältlich.

Amsidyl besteht aus zwei Komponenten: einer Durchstechflasche mit Amsacrin-Lösung (Konzentrat für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) und einer Durchstechflasche mit wässriger (S)-Milchsäurelösung (Lösungsmittel). Vor der Anwendung werden 1,5 ml der orangefarbenen Amsacrin-Lösung (entspr. 75 mg Amsacrin) aus der Durchstechflasche aseptisch in die Durchstechflasche überführt. Dazu sollten **nur Glasspritzen** verwendet werden. Man erhält so in der Durchstechflasche 15 ml (13,5 + 1,5 ml) einer Lösung mit 5 mg Amsacrin/ml, die gut geschüttelt werden sollte. Diese Lösung sollte innerhalb von 8 Stunden verwendet werden. Vor der Anwendung müssen die vereinten Lösungen entsprechend der Dosierung (aus Durchstechflasche und Durchstechflasche) noch mit 500 ml isotonischer Glukose-Lösung (5%) verdünnt werden. Zur Verdünnung darf **keine physiologische Kochsalzlösung** verwendet werden, da sonst Amsacrinhydrochlorid ausgefällt wird.

Die gebrauchsfertige, verdünnte Infusionslösung greift Plastik-Infusionsbehälter nicht an.

Die gebrauchsfertige i. v.-Infusionslösung wird innerhalb von 60 bis 90 Minuten infundiert. Bei der Infusion der gebrauchsfertigen Amsidyl-Lösung durch einen zentralen Venenkatheter ist darauf zu achten, dass die Amsidyl-Lösung in der gemeinsamen Endstrecke des Katheters nicht mit NaCl-haltigen Lösungen gemeinsam infundiert wird.

Fieber, lokale Hautreizung und Venenentzündung (Phlebitis) können durch Verdünnung der Injektionslösung mit 5%iger Glukose-Lösung und verlangsamer Anwendung (Infusion über 1 bis 2 Stunden) weitgehend vermieden werden.

Eine Injektion außerhalb der Vene sowie eine intraarterielle Anwendung muss unbedingt vermieden werden, da es sonst zu schweren Reizerscheinungen oder Nekrosen kommen kann.

Die Anwendung erfolgt in so genannten Behandlungszyklen (Therapiekursen). Zwischen dem letzten Tag eines Behandlungszyklus und dem ersten eines neuen Behandlungszyklus sollten behandlungsfreie Intervalle eingeschoben werden (s. Dosie-

rungsanleitung). Dabei sind u. a. die Blutbilder zu beachten.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Amsidyl zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie eine größere Menge Amsidyl angewendet haben als Sie sollten

Ein spezifisches Antidot zu Amsacrin ist nicht bekannt. Die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Hämorrhagie und Infektion, Hypoplasie oder Aplasie als Konsequenz der Knochenmarkhemmung, können intensive unterstützende Hilfe mit Transfusionen von roten Blutkörperchen, Granulozyten oder Blutplättchen und geeignete Antibiotika erforderlich machen. Starke symptomatische Behandlung kann bei schwerer Mukositis, schwerem Erbrechen oder Durchfall erforderlich sein.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Amsidyl Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit und/oder Erbrechen, Anämie, Fieber und Infektionen. Über Schmerzen an der Injektionsstelle oder Phlebitis wurde berichtet.

Alle Patienten, die mit therapeutischen Dosen von Amsacrin behandelt wurden, zeigen eine Knochenmarkhemmung. Hauptsächliche Komplikationen sind Infektionen und Hämorrhagien. Geringe Anzahl weißer Blutkörperchen treten an Tag 5–10 auf, normalerweise gefolgt von einer kompletten Genesung an Tag 25. Das Muster der Blutplättchen-Hemmung ist ähnlich dem der Leukozyten.

In der nachstehenden Tabelle stehen alle Nebenwirkungen der Systemorganklassen und der Häufigkeiten entsprechend:

Sehr häufig:	Mehr als 1 Behandler von 10
Häufig:	1 bis 10 Behandelte von 100
Gelegentlich:	1 bis 10 Behandelte von 1.000
Selten:	1 bis 10 Behandelte von 10.000
Sehr selten:	Weniger als 1 Behandler von 10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Infektionen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Knochenmarkhemmung
 Häufig: Thrombozytopenie, Panzytopenie, Hämorrhagie
 Selten: Anämie, Granulozytopenie oder Leukopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion, Ödem

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hypokaliämie
 Selten: Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme
 Nicht bekannt: Hyperurikämie

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: Affektive Labilität
 Selten: Lethargie, Verwirrung

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Grand-Mal-Anfälle¹
 Gelegentlich: Störungen des Bewegungsablaufes (Zuckungen), Hypästhesien, psychische Veränderungen, Halluzinationen
 Selten: Kopfschmerzen, Schwindel, periphere Neuropathie

Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen
 Sehr selten: In Einzelfällen Augenschäden bzw. Beeinträchtigung der Augenfunktion: Augenblutung, Augenbindehautentzündung (Konjunktivitis), Amblyopie, eingeschränktes Gesichtsfeld, Pupillenerweiterung (Mydriasis)

Herzkrankungen

Häufig: Kardiotoxizität, angeborene Herzinsuffizienz², Vorhoffibrillationen, Herzinsuffizienz, Tachykardien, Arrhythmien,
 Selten: Ventrikuläre und supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen, Ventrikelflimmern³, Vorhofflimmern, Kammerflimmern mit letalem Ausgang (meist bei Patienten mit Hypokaliämie), Kardiomyopathie (insbesondere bei Anthracyclin-Vorbehandlung), Reduktion der Ejektionsfraktion, Bradykardie, Sinustachykardie, Veränderungen im EKG
 Sehr selten: Herzstillstand

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Hypotension
 Häufig: Hämorrhagie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Magen-Darm-System)

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen (leicht bis moderat), Durchfall, Bauchschmerzen, Schleimhautentzündungen⁴

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Ikterus, Hepatitis, Leberinsuffizienz
 Selten: Bilirubin-Erhöhung, Hepatotoxizität, Erhöhung von Transaminasen und alkalischer Phosphatase

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Purpura
 Häufig: Haarausfall (Alopezie), Entzündungsreaktion der Haut, Exanthem, Urtikaria
 Selten: allergische Hautreaktionen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Hämaturie
 Selten: Anurie, Proteinurie, akutes Nierenversagen, erhöhter Kreatininwert

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Fieber, lokale Hautreizung und Venenentzündung
 Selten: Schmerzen an der Injektionsstelle, Nekrosebildung, Hautentzündung⁵

Untersuchungen

Selten: erhöhte Harnstoffwerte

- 1 Manchmal in Verbindung mit Hypokaliämie
- 2 Besonders bei pädiatrischen Patienten, die mit Antrazyklinen vorbehandelt sind
- 3 Tödlich und lebensbedrohlich, besonders bei Patienten mit Hypokaliämie
- 4 Die Mundschleimhaut und der Tractus Digestivus sind leicht bis lebensbedrohlich betroffen. Die ganze Mundschleimhaut kann betroffen sein; Genesung dauert mehrere Wochen.
- 5 In Relation mit der Konzentration der Amsacrin-Infusion.

Welche Gegenmaßnahmen sind bei Nebenwirkungen zu ergreifen?

Infektionen und Hämorrhagie als Folge einer Knochenmarkhemmung und Panzytopenie müssen mit Antibiotika bzw. durch Erythrozyten-, Leukozyten- oder Thrombozyten-Transfusion behandelt werden. Grand-Mal-Anfälle lassen sich in der Regel durch Behandlung mit geeigneten Antiepileptika unter Kontrolle bringen. Andere auftretende Nebenwirkungen sind ggf. ebenfalls spezifisch zu behandeln.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST AMSIDYL AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Aufbewahrungsbedingungen

Haltbarkeit
 2 Jahre

Amsidyl kann bei Raumtemperatur aufbewahrt werden.

Vor Licht schützen! Nach Entnahme einer Durchstechflasche die Packung wieder verschließen.

Wie bei Zytostatika im Allgemeinen üblich, sind nicht verwendete Amsacrin-haltige Lösungen (aus den Amsidyl-Durchstechflasche) als Sondermüll zu betrachten und der 1.200 °C-Verbrennung zuzuführen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Amsidyl enthält

Der Wirkstoff ist Amsacrin. 1 Durchstechflasche mit 1,5 ml Konzentrat für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 75 mg (50 mg/ml) Amsacrin.

Die sonstigen Bestandteile sind:

1 Durchstechflasche mit 1,5 ml Konzentrat für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1,3595 g N,N-Dimethylacetamid. 1 Durchstechflasche mit 13,5 ml Lösungsmittel enthält 42,93 mg (S)-Milchsäure, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Amsidyl aussieht und Inhalt der Packung

Bei dem Amsidyl-Konzentrat handelt es sich um eine klare, orangefarbene Lösung in einer 2R Durchstechflasche aus farblosem Typ-1-Glas. Bei dem Lösungsmittel handelt es sich um eine klare, farblose Lösung in einer 20-ml-Durchstechflasche aus farblosem Typ-1-Glas.

Amsidyl gibt es in Packungen mit 6 Durchstechflasche Konzentrat für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und 6 Durchstechflaschen Lösungsmittel (N1).

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Eurocept International BV
 Trapgans 5
 1244 RL Ankeveen
 Niederlande

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im Aug 2019.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Pharmakologische Eigenschaften

Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel
 ATC-Code: L01 XX01

Nach den derzeit vorliegenden Erkenntnissen beruhen die zytotoxischen Eigenschaften von Amsacrin auf:

- Interkalation in die DNA, woraus resultiert,
 - dass die DNA nicht als Matrize für die Polymeraseprimer dient, wodurch die DNA-Synthese gehemmt wird;
 - dass sich Dreierkomplexe mit der DNA und Nuklease bilden, wodurch DNA-Brüche auftreten;
 - dass es zu Chromosomenaberrationen und falschen Chromosomenteilungen kommt.
- Modifikation der Zellmembran durch Interaktion mit Thiolgruppen der Membranproteine.
- Hemmung der Topoisomerase II.

Amsacrin ist „zellzyklusphasen-spezifisch“, d.h., die Zellen, die eine Zellteilung durchlaufen, sind empfindlicher als ruhende Zellen.

Die Zytotoxizität ist am höchsten bei Zellen in der S-Phase und in der frühen G₂-Phase, obgleich andere Stadien auch empfindlich sind. Im Gegensatz zu den Antimetaboliten, wie z.B. Cytosinarabinosid, die nur in einer Phase des Zellzyklus wirken, ist Amsacrin in den meisten oder in allen Phasen wirksam, und eine einzige In-vivo-Dosis kann 99 % oder mehr der im Zyklus befindlichen Zellen abtöten.

Die Zellen, die sich während der Amsacrin-Einwirkung gerade in der G₁-Phase befinden oder in der G₁-Phase verharren, sprechen am schlechtesten auf die zytotoxische Wirkung von Amsacrin an und können am ehesten überleben. Die Zellzyklusphasen-Selektivität von Amsacrin ist genau komplementär zur Selektivität ionisierender Strahlen oder radiomimetischer Substanzen.

Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur akuten Toxizität wurden an Mäusen und Hunden durchgeführt. Die LD₅₀ für Mäuse betrug nach i.v.-Gabe ca. 33 bis 38 mg/kg (100 bis 115 mg/m²), nach intragastraler Applikation ca. 270 mg/kg (810 mg/m²). Die höchste nicht toxische i.v.-Dosis beim Hund entsprach 0,8 mg/kg (16 mg/m²), die letale i.v. Dosis 6 mg/kg (125 mg/m²).

Histopathologische Veränderungen wurden vornehmlich an der Leber, am Knochenmark, am lymphatischen Gewebe und am Gastrointestinaltrakt gesehen, klinisch kam es zu Asthenie, Dyspnoe, Konvulsionen, Emesis, Anorexie, Meläna und Lethargie.

Ratten, die 3-mal wöchentlich 0,06 bis 8 mg/kg Amsacrin (i. p.) über 8 Wochen erhielten, zeigten ab 1 mg/kg (5,9 mg/m²) toxische Symptome wie Diarrhö, Asthenie, raues Haarkleid und Chromodakryorrhö. Histopathologisch wurden vornehmlich Knochenmarkaplasien und degenerative Hodenveränderungen gesehen. Bei 5-tägiger Amsacrin-Applikation i.v. lag die höchste nicht toxische Gesamtdosis für Hunde bei 0,5 mg/kg (9,5 mg/m²) und die letale i.v.-Dosis bei 4 mg/kg (78 mg/m²). Durch Verteilung der Gesamtdosis von 4 mg/kg auf 10 Behandlungstage mit je 7,8 mg/m², ließ sich eine Abschwächung der Toxizität erreichen. Ab der letalen Dosis zeigten sich als toxische Symptome Anorexie, Adipsie, Emesis und steifer Gang; reversible hämatologische Veränderungen sowie Leberenzymanstiege wurden bereits bei niedrigeren Dosen beobachtet.

Beim Affen betrug die höchste nicht toxische i.v.-Dosis 1,6 mg/kg (19,5 mg/m²) entsprechend 5 × 3,9 mg/m² und die letale Dosis 52 mg/kg (624 mg/m²). Hämatologisch zeigten sich Leukozytopenien, Neutrophilie und Erythrozytopenien, histologisch Knochenmark- und Lymphgewebshypoplasien, Hepatozytenschwellungen sowie fokale Nekrosen an Milz, Thymus und Lymphknoten.

Die lokale Verträglichkeit wurde an Meeresschweinchen und Kaninchen untersucht. Nach subkutaner und intramuskulärer Injektion zeigten sich Ödeme, Nekrosen, Zellinfiltrate, Fibroplasien und Hämorrhagien.

Die Teratogenitätsstudien an Ratten ergaben reduzierte Wurfgrößen, fetale Gewichtsreduktionen und Anomalien wie Augendefekte, Lippen-/Gaumenspalten, Meningozelen und Hydrozephalus.

Im Ames-Test erwies sich Amsacrin als mutagen. Ebenso wurden mit Amsacrin eine Abnahme des Mitose-Index, Chromosomenaberrationen und verfrühte Chromosomenkondensationen beobachtet.

Zur Untersuchung auf Kanzerogenität liegt eine Langzeitstudie an Ratten vor. Dabei kam es ab 1 bis 3 mg/kg Amsacrin zum Anstieg der Tumorraten in Dünndarm, Mamma, Haut und Uterus.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Amsacrin zeigt eine starke Bindung an Plasma- und Gewebsproteine und entsprechend eine gute Verteilung im Körper – Gehirn und zerebrospinaler Liquor ausgenommen.

Verteilungsvolumen: 1,67 l/kg
Proteinbindung: > 95 %

Untersuchungen zur Verteilung von Amsacrin bei Patienten mit verschiedenen Tumoren zeigten, dass Amsacrin in allen Tumoren nachweisbar war. Das Verhältnis Tumor- zu Plasmakonzentration schwankte zwischen 200 % bis 486 % (obgleich diese Proben nicht im Steady State erhalten wurden).

Wie einige andere modifizierte Acridine bindet auch Amsacrin an Melanin; Substanzanreicherungen wurden in B16-Melanomzellen der Maus und in menschlichen Melanomentumoren gemessen.

Auf zellulärer Ebene wird die größte Wirkstoffkonzentration in den Zellkernen festgestellt, gefolgt von den Mikrosomen, den Melanosomen und schließlich den Mitochondrien.

Nach intravenöser Applikation wird Amsacrin in der Leber metabolisiert und rasch aus dem Plasma eliminiert. Der biologische Abbau ist auf zwei unterschiedlichen Wegen möglich:

- Der Hauptabbauweg vollzieht sich in der Leber, wo das oxidierte Chinoniminderivat von Amsacrin, katalysiert durch Glutathiontransferase, mit Glutathion konjugiert wird. Das Abbauprodukt wird biliär eliminiert.
- Amsacrin wird ferner durch nicht enzymatischen Angriff auf das 9-Kohlenstoffatom des Acridin-Kerns durch endogene Thiole inaktiviert. Die Methansulfonanilid-Seitenkette kann durch Nukleophile ersetzt werden, wobei dann 9-Thioacridin- oder 9-Aminoacridin-Derivate entstehen. Wenn diese „thiolytische Spaltung“ von Amsacrin durch Thiolgruppen mit niedrigem Molekulargewicht erfolgt, wird das Abbauprodukt im Urin und in der Galle ausgeschieden. Wenn jedoch der Angriff durch an Proteine gebundene Thiolgruppen erfolgt, kann sich ein stabiler Protein-Acridin-Komplex bilden, der die Retention des Acridin-Anteils im Plasma und im Gewebe verlängern kann. (Es wird vermutet, dass ein Teil der zytotoxischen Wirkung von Amsacrin auf seiner Wechselwirkung mit den Thiolgruppen der Zellmembranproteine beruht.)

Die Pharmakokinetik von Amsacrin wurde sowohl nach einmaliger Gabe als auch nach 5-tägiger Gabe untersucht. Die übereinstimmenden Kurvenverläufe weisen darauf hin, dass keine enzymatische Selbstinduktion stattfindet.

Die Plasmakonzentrationszeitprofile von Amsacrin (gemessen mit HPLC) beim Menschen können am besten mit einem offenen Dreikompartimentmodell beschrieben werden. Es ergeben sich folgende Halbwertszeiten:

Halbwertszeiten:

$t_{1/2} \alpha = 4,0 \text{ min}$	initiale Anflutung
$t_{1/2} \beta = 1,3 \text{ h}$	Verteilungsphase
$t_{1/2} \gamma = 6,3 \text{ h}$	Eliminationshalbwertszeit

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wurden verlängerte Eliminationshalbwertszeiten festgestellt. Auch war bei zwei dieser Patienten die Gesamtkörperclearance auf weniger als 50 % des Norm-

wertes reduziert. Aufgrund dieser Ergebnisse wird bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen eine Dosisreduzierung für Amsacrin empfohlen.

Untersuchungen an einem Patienten zeigten, dass die renale Clearance minimal ist und nur ungefähr 3,2 % der gesamten Körperclearance beträgt. Sie folgt einer Kinetik erster Ordnung mit, wenn überhaupt, geringer aktiver tubulärer Sekretion oder aktiver Tubulusrückresorption. Dennoch wurde festgestellt, dass das zentrale Kompartiment-Verteilungsvolumen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vermindert ist, was auf eine Verdrängung von Amsacrin aus den Gewebestellen hindeutet. Dies kann in Zusammenhang mit der Tatsache stehen, dass eine Niereninsuffizienz eine Veränderung der Plasmaproteine bewirkt und aufgrund dessen die Bildung stabiler Protein-Acridin-Komplexe, welche die Retention des Acridin-Anteils im Plasma und Gewebe verlängern, reduziert sein kann. Die Niereninsuffizienz vermag die Acridin-Penetration ins Tumorgewebe zu ändern, und Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen sollten genau auf Veränderungen bezüglich des Dosis-Wirkungs- oder Dosis-Toxizitäts-Verhältnisses hin beobachtet werden; die Dosis sollte reduziert werden, wenn es der klinische Zustand des Patienten erfordert.

Der maximale Amsacrin-Plasmaspiegel nach einer intravenösen Dosis von 120 mg/m² betrug 5,5 µg/ml. Es gab keine Anzeichen für eine Akkumulation nach fünf aufeinander folgenden Dosen von 30 mg/m²/Tag.

Bei normaler Leber- und Nierenfunktion werden beim Menschen im Urin 20 % der verabreichten Substanz (frei und metabolisiert) innerhalb der ersten 8 Stunden und insgesamt 42 % innerhalb von 72 Stunden ausgeschieden.

Exakte Daten über die fäkale Ausscheidung von Amsacrin beim Menschen lassen sich nur schwer erhalten, da Krebspatienten oft an einer (häufig narkotikabedingten) Obstipation leiden.

Die Gesamtkörperclearance beim Menschen beträgt für Amsacrin ca. 210 ml/min/m².

Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit einer i.v.-applizierten Substanz beträgt per definitionem 100 %.

Zulassungsnummer

5361.00.00

Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

06.08.1985/21.05.2002

Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt