

1. LEGEMIDLETS NAVN

Amekrin 75 mg/1,5 ml konsentrat og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 50 mg amsakrin.

Hvert hetteglass med 1,5 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 75 mg amsakrin.

Hver ml konsentrat etter den første fortynningen med oppløsningsvæske inneholder 5 mg amsakrin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Konsentratet er en klar lys oransje/rød væske, pH-verdien til konsentratet er mellom 3,50 - 4,50.

Oppløsningsvæsken er en klar oppløsning, pH-verdien til oppløsningsvæsken er mellom 2,50 - 3,50.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Salvagebehandling av refraktær/tilbakevendt akutt myeloid leukemi (AML) hos voksne, i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling med Amekrin skal innledes av eller utføres i samarbeid med en lege som har erfaring med behandling med cytostatika. Før behandlingen startes, må kaliumnivået i serum kontrolleres og korrigeres. Amekrin gis i kombinasjon med andre cytostatika. Et kaliumnivå i serum $> 4 \text{ mEq/l}$ forut for administrasjon anbefales.

Induksjonsfase: Optimal dose er individuell og avhengig av kombinasjonen med andre cytostatika. Vanlig dose per behandlingsperiode er $300\text{--}650 \text{ mg/m}^2$ og er fordelt over 3–7 dager. Den totale dosen i løpet av en behandlingsperiode skal ikke overskride 750 mg/m^2 . For å oppnå remisjon kan det være nødvendig med mer enn én behandlingsperiode.

Konsolidering- og vedlikeholdsfase: Det gis sammenlignbare eller noe lavere doser sammenlignet med induksjonsfasen.

Nedsatt nyrefunksjon

Forsiktighet tilrådes ved administrering av amsakrin til pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon anbefales ingen startdosejustering. Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon skal en startdosereduksjon med omtrent 20–30 % vurderes. Etterfølgende dosejusteringer kan være nødvendig basert på klinisk toksisitet.

Nedsatt leverfunksjon:

Forsiktighet tilrådes ved administrering av amsakrin til pasienter med nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon er ingen startdosejustering nødvendig. Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon skal en startdosereduksjon med omtrent 20–30 % vurderes. Etterfølgende dosejusteringer kan være nødvendig basert på klinisk toksisitet.

Eldre

Det finnes ingen tilgjengelig relevant informasjon om effekten av alder på farmakokinetikk eller toleranseevnen overfor amsakrin.

Pediatrisk populasjon

Amsakrin er ikke godkjent for bruk i den pediatriske populasjonen. Det finnes ingen tilgjengelig relevant informasjon om effekten av alder på farmakokinetikk eller toleranseevnen overfor amsakrin.

Behandlingskontroll

I løpet av induksjonsfasen skal pasientene holdes under nøye observasjon og laboratorieovervåkning ved et sykehus. Transfusjoner av erytrocytter og blodplater skal være tilgjengelig. Kaliumnivået i serum, EKG og lever- og nyrefunksjon skal kontrolleres regelmessig.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Amekrin må fortynnes i 500 ml glukoseoppløsning og administreres som en intravenøs infusjon over 1–2 timer. Ved doser på 125 mg/m² eller høyere skal varigheten på infusjonen være minst 90 minutter.

For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Andre oppløsninger enn glukose kan ikke brukes, Amekrin er inkompatibel med kloridioner. Kun glassprøyter må brukes ved fjerning og overføring av konsentrerte oppløsninger.

Det må utvises forsiktighet ved håndtering og klargjøring av oppløsningen, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor amsakrin eller akridinderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig benmargssuppresjon som følge av behandlingen med cytostatika eller strålebehandling.
- Amming.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Amsakrin skal kun brukes under streng kontroll av en spesialisert onkolog, helst ved institusjoner med erfaring med denne typen behandlinger.

Benmargssuppresjon

Amsakrin kan forårsake alvorlig benmargssuppresjon, dermed er hyppige blodprøvekontroller nødvendig. Infeksjoner og blødninger kan være dødelige. Med en allerede eksisterende benmargssuppresjon som er forårsaket av legemidler, skal amsakrin administreres med forsiktighet og med ekstra kontroller. Også hvis det oppstår en kraftig reduksjon i hvite blodceller eller blodplater, kan det være nødvendig å avbryte amsakrinbehandlingen eller redusere doseringen. Røde blodceller og blodplater skal være tilgjengelig for transfusjon, samt andre fasiliteter for behandling av benmargssuppresjon.

Hyperurikemi

Amsakrin kan indusere hyperurikemi sekundært til hurtig lysering av neoplastiske celler. Grundig overvåkning av blodets urinsyrenivåer anbefales, spesielt med hensyn til mulig påvirkning av nyrefunksjonen. Det kan vurderes å redusere urinsyrenivåene profylaktisk, før eller samtidig med amsakrinbehandling.

Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Toksisiteten ved anbefalte doser forsterkes av nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Laboratorieevaluering av lever- og nyrefunksjon er nødvendig før og under administrering. Leverovervåkingen skal inkludere serumbilirubin, transaminaser (ASAT og ALAT) og alkalisk fosfatase. Laboratorieprøver av

leverfunksjon anbefales i forkant (helst 24 timer før) og regelmessig under administreringen av amsakrin. I tillegg skal serumkaliumnivå være $> 4 \text{ mEq/l}$ forut for administrering.

Bivirkninger

Legen skal være oppmerksom på allergiske reaksjoner (anafylaksi, ødem og hudreaksjoner), gastrointestinale problemer og epileptiske anfall. Epileptiske anfall relatert til bruken av amsakrin, kan behandles i henhold til standardregime. Lokal nekrose kan forekomme ved ekstravasasjon av amsakrin (se pkt. 4.8). Irritasjon på injeksjonsstedet kan forhindres ved å fortynne amsakrin i et større volum med glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning og spre infusjonen over en større tidsperiode (minst 1 time).

Hjertefunksjon

Det anbefales nøye overvåkning av hjerterytme for deteksjon av kardiotoxisitet. Pasienter med hypokalemi har økt risiko for ventrikkelflimmer. Risikoen for å utvikle arytmi kan minimaliseres ved å sikre et normalt kaliumnivå i serum umiddelbart før og under administrering av amsakrin. Hypokalemi skal korrigeres før administrering av amsakrin.

Forbigående hypomagnesemi kan bidra til risiko for hjertearytmi. Det anbefales å korrigere magnesiumnivåene i serum før administrasjon av amsakrin.

Porfyri

Det er antydning at amsakrin er mulig porfyrinogent i medikamentdatabasen for akutt porfyri.

Laboratorieprøver

Fullstendige blodtelling, lever- og nyrefunksjonsprøver, samt elektrolytter skal utføres regelmessig. Elektrolytter skal reevalueres hver dag før behandlingsstart.

Hos pasienter som er i risikogruppen for tumorlysesyndrom (TLS) anbefales evaluering før behandling, dvs. pasienter med forhøyede nivåer av urinsyre før behandling, nedsatt nyrefunksjon eller pasienter som bruker nefrotoksiske legemidler. Laboratorieprøver av nyrefunksjon anbefales i forkant av (helst 24 timer før) og under administreringen av amsakrin.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner:

Vaksiner

Samtidig influensa- eller pneumokokkvaksinasjon og immunsuppressiv behandling har blitt forbundet med nedsatt immunreaksjon på vaksinen. Generelt sett skal alle typer levende vaksiner unngås under behandling med amsakrin.

Andre cytotoksiske midler:

Bivirkninger kan forsterkes ved bruk av andre cytotoksiske midler.

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekten av andre legemidler på farmakokinetikken til amsakrin

Effekter av andre legemidler på farmakokinetikken til amsakrin har ikke blitt studert. Amsakrin metaboliseres i stor grad, men identiteten til katalyserende enzymer og transportører er ikke kjent. Hvis mulig, skal samtidig bruk av sterke enzymhemmere eller -induktører unngås.

Effekten av amsakrin på farmakokinetikken til amsakrin

Det er ikke blitt undersøkt om amsakrin kan virke som en enzymhemmer eller -induktor. Dermed skal andre legemidler brukes med forsiktighet sammen med amsakrin.

Studier på dyr indikerer at amsakrin kan hemme metabolismen av metotreksat, noe som fører til økt eksponering av metotreksat, men den kliniske relevansen av denne observasjonen er ikke kjent.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ikke tilgjengelige data på bruk av amsakrin hos gravide kvinner og mulige skadelige effekter kan derfor ikke vurderes. Skadelige farmakologiske effekter på graviditetsforløpet er imidlertid mulig. Dyrestudier har vist teratogene og andre reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Basert på dyrestudier og virkningsmekanismen til virkestoffet frarådes bruk under graviditet, spesielt i første trimester.

I hvert enkelt tilfelle må fordelene med behandlingen veies opp mot risikoene for fosteret. Pasienten skal informeres om den potensielle faren for fosteret.

Prevensjon hos menn og kvinner

Basert på virkningsmekanismen til amsakrin og mulige bivirkninger for fosteret, skal kvinner som kan bli gravide bruke sikker prevensjon under og opp til 3 måneder etter behandling. Menn må bruke sikker prevensjon under og opp til 6 måneder etter behandling.

Amming

Det er ukjent om amsakrin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Amsakrin er kontraindisert ved amming.

Fertilitet

Reversibel azoospermi hos mennesker har blitt beskrevet. Noen rapporter antyder at amsakrin kan påvirke fertiliteten hos kvinner, men det finnes ingen konkluderende data.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen data om påvirkningen av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner er kjent. Basert på rapporterte bivirkninger anbefales pasienter å være forsiktig med bilkjøring eller bruk av maskiner etter administrering av amsakrin.

4.8 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er kvalme og/eller oppkast, anemi, feber og infeksjon. Smerter eller flebitt ved infusjon har blitt rapportert.

Alle pasienter som er behandlet med en terapeutisk dose av amsakrin, viser benmargssuppresjon. De vanligste komplikasjonene er infeksjoner og blødninger. Laveste nivå av leukocytter forekommer på dag 5–12, vanligvis er nivået normalisert på dag 25. Hemmingen av trombocytter er tilsvarende hemmingen for leukocytter.

I tabellen nedenfor presenteres alle bivirkninger i henhold til MedDRA-systemet etter organklasse og frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Vanlige	Infeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Vanlige	Trombocytopeni, pancytopeni, blødning
Sjeldne	Anemi, granulocytopeni, leukopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Sjeldne	Overfølsomhet, anafylaktisk reaksjon, ødem
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Hypokalemi
Sjeldne	Vektreduksjon, vektøkning
Ikke kjent	Hyperurikemi

Psykiatriske lidelser	
Vanlige	Affektlabilitet
Sjeldne	Letargi, forvirring
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Grand mal anfall ¹
Sjeldne	Hodepine, hypoestesi, svimmelhet, perifer nevropati
Øyesykdommer	
Sjeldne	Synsforstyrrelser
Hjertesykdommer	
Vanlige	Kardiotoksisitet, arytmi, kongestiv hjertesvikt ²
Sjeldne	Atrieflimmer, sinustakykardi, ventrikkelflimmer ³ , ventrikkelarytmi, kardiomyopati, bradykardi, unormal EKG, redusert ejeksjonsfraksjon
Karsykdommer	
Svært vanlige	Hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige	Dyspné
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Kvalme, oppkast (mild til moderat), diaré, magesmerter, stomatitt ⁴
Vanlige	Gastrointestinal blødning
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige	Hepatitt, gulsott, nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2)
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	Purpura
Vanlige	Alopesi, urtikaria og utslett
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige	Hematuri
Sjeldne	Anuri, proteinuri, akutt nyresvikt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Flebitt på infusjonsstedet
Vanlige	Pyreksi, irritasjon på injeksjonsstedet, nekrose, hudinflammasjon ⁵
Undersøkelser	
Svært vanlige	Økt nivå av leverenzymmer (se pkt. 4.4).
Sjeldne	Økt nivå av bilirubin, urea, alkalisk fosfatase og kreatinin i blodet

¹ Noen ganger sammen med hypokalemi ² spesielt hos pediatriske pasienter, forhåndsbehandlet med antracykliner

³ Dødelig eller livstruende, vanligvis hos pasienter med hypokalemi

⁴ Munnhuleslimhinner og tractus digestivus er ofte påvirket, med alvorlighetsgrad fra mild til livstruende. Hele den orale slimhinnen kan påvirkes, og tilheling tar flere uker.

⁵ Relatert til infusjonskonsentrasjonen av amsakrin (se pkt. 4.4)

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ingen spesifikk antidot er kjent i tilfelle overdosering. Behandlingen skal være symptomatisk og støttende.

Blødning og infeksjon, som følge av benmargshypoplasi eller aplasi, kan kreve intensiv støttebehandling med transfusjoner av røde celler, granulocytter eller blodplater og egnede antibiotika. Kraftig symptomatisk behandling kan være nødvendig ved alvorlig mukositt, oppkast eller diaré

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske og immunmodulerende midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01X X01

Amsakrin inneholder amsakrin, som er et syntetisk akridinderivat med cytostatisk effekt. Virkestoffet er sterkt vevsirriterende. Virkningsmekanismen er ikke fullstendig klarlagt, men er avhengig av virkestoffets evne til å binde seg til DNA. Amsakrin hemmer DNA-syntesen, mens RNA-syntesen ikke påvirkes. Det har blitt vist i cellekulturer at celler under celledeling er to til fire ganger mer sensitive enn celler i hvilefasen. Den dosebegrensede toksisiteten skyldes benmargssuppresjon, og derfor er Amsakrin spesielt egnet i behandlingen av akutt leukemi. I kliniske studier er det ikke sett noen kryssresistens med antracyklinantibiotika. Amsakrin kan gis i kombinasjon med cytarabin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Intravenøs infusjon av 90 mg/m² over 1 time resulterer i en maksimal plasmakonsentrasjon på 4,8 mikrogram/ml. Graden av plasmaproteinbinding er omtrent 97 %, og det tilsynelatende distribusjonsvolumet er 70–110 l/m².

Biotransformasjon

Amsakrin metaboliseres i stor grad i leveren, men identiteten til katalyserende enzymer er ikke kjent. Metabolismen av amsakrin skjer i hovedsak ved oksidering til det reaktive intermedietet kinondiimin etterfulgt av konjugering med glutation (GSH) på C-5'- og C-6'-posisjonene i anilinringen.

Eliminasjon

Ekskresjon forekommer i høy grad via gallen, hovedsakelig som 5'- og 6'-GSH-metabolitter og som metabolitter i urin. Elimineringen er tofasert med en endelig halveringstid på 6–9 timer. En begrenset fraksjon av dosen (≈ 10 %) skilles ut uendret i urinen. Resten av dosen skilles ut som metabolitter i galle og urin. Total hastighet for plasmaclearance er 200–300 ml/min per m². Etter 72 timer finnes omtrent 40 % av dosen i urinen, som metabolitter eller som uendret substans.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Økt halveringstid er observert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det er rapportert at utskilling i urin av uendret amsakrin over 72 timer, typisk rundt 12 % av dosen, er redusert til kun 2 % hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og økt til 20 % hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Etter administrering av [¹⁴C]amsakrin var total mengde radiomerket substans utskilt i urin 35 % hos pasienter med normal organfunksjon, 49 % hos pasienter med nedsatt leverfunksjon og 2–16 % hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksiske virkninger av Amsakrin kommer hovedsakelig fra de myelosuppressive egenskapene. Gjentatt administrasjon forårsaker også gastrointestinale og mukosale bivirkninger hos dyr.

Da amsakrin interfererer med DNA-syntesen, har det sterke genotoksiske og cytotoxiske egenskaper. Stoffet er kategorisert i klasse 2B av WHO og IARC som et karsinogen for mennesker. Amsakrin er lett genotoksisk både i ikke-humane og humane pattedyrceller. Studier av karsinogenese på rotter med amsakrin indikerer en økt forekomst av små intestinale adenokarsinomer, og betydelig økte forekomster av brysttumorer hos hunnrotter.

Det er vist at Amsakrin induserer aneuploidi og dreper differensierende spermatogonia hos mus, samt at det er embryotoksisk, føtotoksisk og teratogent hos rotter. Disse resultatene gir et grunnlag for genetisk veiledning av pasienter som behandles med amsakrin og en anbefaling om bruk av prevensjon hos både menn og kvinner

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Konsentrat til infusjonsvæske:
N,N-dimetylacetamid

Oppløsningsvæske:
Melkesyre
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Amsakrin er uforlikelig med kloridioner. Natriumkloridoppløsninger kan ikke brukes. Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

Kun glassprøyter kan brukes ved fjerning og overføring av konsentrerte oppløsninger. Se pkt. 6.6 *Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering.*

6.3 Holdbarhet

2 år.

Fortynnet oppløsning (blandet konsentrat og oppløsningsvæske, før ytterligere fortynning):
Den fortynnete oppløsningen skal brukes umiddelbart til ytterligere fortynning. Den kjemiske og fysiske stabiliteten under bruk har imidlertid blitt demonstrert i 48 timer ved oppbevaring ved 2 °C – 25 °C. Ved oppbevaring i 24–48 timer skal den fortynnete oppløsningen fortynnes ytterligere og brukes umiddelbart.

Infusjonsvæske, oppløsning:
Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk av infusjonsvæske, oppløsning har blitt demonstrert i 48 timer ved 2 °C – 25 °C. Den kjemiske og fysiske stabiliteten under bruk av den fortynnete oppløsningen fra første fortynning og den videre fortynnete infusjonsvæsken har ikke blitt demonstrert i mer enn totalt 48 timer.

Av mikrobiologiske hensyn bør preparatet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstidene og oppbevaringsbetingelsene før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2–8 °C, med mindre rekonstitueringen/fortynningen har funnet sted under kontrollerte og godkjente aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Konsentrat til infusjonsvæske: 3,2 ml hetteglass (glasstype I, klart glass) og bromobutylinjeksjonspropp belagt med Flurotec® og gul vippeforsegling i aluminium. Hvert hetteglass med 1,5 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 75 mg amsakrin.

Oppløsningsvæske: 20 ml hetteglass (glasstype I, klart glass) og klorbutylpropp med vippeforsegling i aluminium. Hvert hetteglass med oppløsningsvæske inneholder 13,5 ml av en oppløsning av melkesyre i vann til injeksjonsvæsker som en klar oppløsning.

Pakningsstørrelse: 1 x 6 hetteglass med konsentrat til infusjonsvæske og 1 x 6 hetteglass med oppløsningsvæske til infusjonsvæske.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Klargjøring av legemidlet

Konsentratet til infusjonsvæske må fortynnes med den vedlagte oppløsningsvæsken. Utseendet på den fortynnete oppløsningen er en klar oransje oppløsning, fri for partikler.

Den fortynnete oppløsningen tilsettes deretter i minst 500 ml glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning. Utseendet på den ferdig fortynnete oppløsningen er en klar oransje oppløsning, fri for partikler.

Andre oppløsninger enn glukose kan ikke brukes.

Kun glassprøyter kan brukes ved fjerning og overføring av konsentrerte oppløsninger.

1,5 ml av konsentratet til infusjonsvæske overføres aseptisk til injeksjonsglasset som inneholder oppløsningsvæsken og ristes forsiktig inntil en klar oppløsning oppnås (konsentrasjonen av oppløsningen er 5 mg/ml amsakrin).

75 mg, 90 mg og 120 mg amsakrin tilsvarer henholdsvis 15 ml, 18 ml og 24 ml fortynnet oppløsning.

Merk: Den fortynnete oppløsningen kan ikke injiseres før den har blitt fortynnet ytterligere med minst 500 ml glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning.

Håndtering

Cytostatika skal håndteres i overensstemmelse med nasjonale krav.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Hvis oppløsningen kommer i kontakt med øyne eller slimhinner, skyll godt med vann, og hvis det oppstår kontakt med huden, skyll umiddelbart grundig med såpe og vann. Hvis irritasjonen vedvarer etter vask, må du oppsøke lege. Ved ekstravasal administrasjon, skyll med en liten mengde glukose 50 mg/ml (5 %) og kjøøl ned kroppsdelen umiddelbart. Infusjonen stoppes, og startes i en annen vene.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13-9881

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. mars 2016

Dato for siste fornyelse: 9. desember 2020

10. OPPDATERINGSDATO

20.04.2021