

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
NordMedica A/S, Jægersborg Alle, DK-2820 Gentofte, Denemarken.	<b>Amsidine 75 mg/1,5 ml concentraat en oplosmiddel voor infusie</b>
	Pagina 1 van 8

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van 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 reageerden 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/m<sup>2</sup> per dag gedurende 5 opeenvolgende dagen. Dit komt overeen met een totale dosis van 450 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>.

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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> per dag).

##### Onderhoudsfase

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
NordMedica A/S, Jægersborg Alle, DK-2820 Gentofte, Denemarken.	<b>Amsidine 75 mg/1,5 ml concentraat en oplosmiddel voor infusie</b>
	Pagina 2 van 8

De onderhoudsdosis bedraagt ongeveer 1/3 van de inductiedosis, toegediend in één intraveneus infuus of in 3 dagdosissen; bv. 150 mg/m<sup>2</sup> éénmaal om de 3-4 weken ofwel 50 mg/m<sup>2</sup> 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

- Overgevoeligheid voor amsacrine of acridine derivaten;
- Overgevoeligheid voor een van de andere bestanddelen van het product;
- Duidelijke beenmerg-suppressie als gevolg van een behandeling met cytostatica of radiotherapie;
- Lactatie.

### 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Amsacrine mag alleen gebruikt worden onder strenge controle van een gespecialiseerde oncoloog, bij voorkeur in instellingen waar men ervaring heeft met dit soort therapieën.

#### Beenmergsuppressie

Amsacrine kan ernstige beenmergdepressie veroorzaken, zodat frequente controle van het bloedbeeld vereist is. Infecties en bloedingen kunnen dodelijk zijn. Bij een reeds bestaande beenmergdepressie door geneesmiddelengebruik dient amsacrine met terughoudendheid en extra controles te worden toegediend. Ook indien zich een te sterke daling van de witte bloedcellen of bloedplaatjes voordoet, kan een onderbreking van de amsacrinebehandeling of een vermindering van de dosis noodzakelijk zijn. Rode bloedcellen en bloedplaatjes dienen voor transfusie ter beschikking te zijn, evenals andere faciliteiten voor de behandeling van beenmergdepressie.

#### Hyperuricemie

Amsacrine kan hyperuricemie induceren, secundair aan een snelle lyse van neoplastische cellen. Regelmatige controle van het urinezuurgehalte in het bloed wordt aanbevolen, in het bijzonder met betrekking tot mogelijke gevolgen voor de nierfunctie. Eventueel gelijktijdig of voorafgaand aan de amsacrinetoediening de urinezuurwaarden profylactisch verlagen.

#### Patiënten met lever- of nierinsufficiëntie

De toxiciteit bij de aanbevolen dosering neemt toe bij gestoorde lever- of nierfunctie. Lever- en nierfunctietesten zijn noodzakelijk vóór en tijdens de toediening van amsacrine. Een dosisverlaging kan overwogen worden.

#### Bijwerkingen

De behandelende arts dient bedacht te zijn op allergische reacties (anafylaxie, oedeem en huidreacties), maag/darmproblemen en epileptische insulten (epileptische aanvallen, gerelateerd aan het gebruik van amsacrine, kunnen worden behandeld volgens het standaardregime). Bij extravasatie van amsacrine kan lokaal necrose optreden (zie rubriek 4.8). Irritatie op de injectieplaats kan worden voorkomen door amsacrine te verdunnen met een 5%-glucoseoplossing en de infusie te spreiden over een langere periode (minimaal 1 uur).

#### Hartfunctie

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

Patiënten met hypokaliëmie hebben een verhoogd risico op ventriculaire fibrillatie. Het risico op het ontstaan van hartrimestoornissen kan geminimaliseerd worden door te zorgen dat onmiddellijk vóór en tijdens de

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
NordMedica A/S, Jægersborg Alle, DK-2820 Gentofte, Denemarken.	<b>Amsidine 75 mg/1,5 ml concentraat en oplosmiddel voor infusie</b>
	Pagina 3 van 8

toediening van amsacrine normale serumkaliumwaarden behouden blijven. Hypokaliëmie dient gecorrigeerd te zijn voordat amsacrine wordt toegediend.

### **Laboratoriumtesten**

Volledige bloedbeeldbepalingen, lever- en nierfunctietesten en elektrolytenbepalingen dienen regelmatig uitgevoerd te worden. Elektrolyten dienen te worden geëvalueerd vóór elke nieuwe behandelingsdag.

### **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 influenza- of pneumokokkenvaccins en immunosuppressiva kan de werking van het vaccin verminderen.

#### *Andere aan eiwit gebonden geneesmiddelen :*

Bij gelijktijdige toediening kunnen eiwitgebonden geneesmiddelen amsacrine van het serumalbumine verdringen, resulterend in een toename van het ongebonden geneesmiddel en van de toxiciteit.

#### *Andere cytostatica:*

Bijwerkingen kunnen versterkt worden door gelijktijdig gebruik van andere cytostatica.

### **4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Over het gebruik van deze stof tijdens de zwangerschap bij de mens bestaan geen gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Echter, op grond van de farmacologische werkzaamheid is schadelijkheid bij gebruik tijdens de zwangerschap mogelijk.

In dierexperimentele studies is na toediening van amsacrine teratogeniteit en andere reproductietoxiciteit gezien (zie rubriek 5.3).

Op grond van resultaten uit dierproeven en het werkingsmechanisme van de stof wordt het gebruik tijdens de zwangerschap afgeraden, vooral tijdens het eerste trimester.

In elk individueel geval moeten de voordelen van de behandeling worden afgewogen tegen de risico's voor de foetus.

#### Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vanwege het werkingsmechanisme van amsacrine en mogelijke negatieve effecten op de foetus, moeten vrouwen doeltreffende anticonceptie gebruiken gedurende 3 maanden na de behandeling en mannen gedurende 6 maanden na de behandeling.

#### Vruchtbaarheid

Omkeerbare azoöspermie bij de mens is beschreven.

#### Borstvoeding

Aangezien het niet duidelijk is of amsacrine wordt uitgescheiden in de moedermelk, is borstvoeding gecontraïndiceerd.

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

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
NordMedica A/S, Jægersborg Alle, DK-2820 Gentofte, Denemarken.	<b>Amsidine 75 mg/1,5 ml concentraat en oplosmiddel voor infusie</b>
	Pagina 4 van 8

Hierover zijn geen gegevens bekend. Gelet op het gerapporteerde bijwerkingenprofiel worden patiënten geadviseerd na amsacrinetoediening voorzichtigheid in acht te nemen wanneer zij machines bedienen of een voertuig besturen.

#### 4.8. Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid en/of braken, anemie, koorts en infectie. Pijn of flebitis na infusie werden gerapporteerd.

Alle patiënten die werden behandeld met een therapeutische dosis amsacrine vertonen beenmergdepressie. De belangrijkste complicaties zijn infecties en bloedingen. Een minimum aan witte bloedcellen treedt op tussen de 5<sup>e</sup> en de 12<sup>e</sup> dag, met doorgaans een volledig herstel op de 25<sup>e</sup> dag. Het patroon van inhibitie van de bloedplaatjes is vergelijkbaar met dat van leucocyten.

In de onderstaande tabel worden alle bijwerkingen weergegeven volgens de indeling in systeem/orgaanklassen en frequentie, zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $<1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $<1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $<1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens).

<b><i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i></b>	
Vaak	Infecties
<b><i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i></b>	
Vaak	Thrombocytopenie, pancytopenie, hemorragie
Zelden	Anemie, granulocytopenie, leukopenie
<b><i>Immuunsysteemaandoeningen</i></b>	
Zelden	Hypergevoeligheid, anafylaxie, oedeem
<b><i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i></b>	
Vaak	Hypokaliëmie
Zelden	Gewichtsverlies, gewichtstoename
Niet bekend	Hyperuricemie
<b><i>Psychische stoornissen</i></b>	
Vaak	Emotionele labiliteit
Zelden	Lethargie, confusie
<b><i>Zenuwstelselaandoeningen</i></b>	
Vaak	Tonisch-clonische convulsie <sup>1</sup>
Zelden	Hoofdpijn, hypoesthesie, duizeligheid, perifere neuropathie
<b><i>Oogaandoeningen</i></b>	
Zelden	Gezichtsstoornissen
<b><i>Hartaandoeningen</i></b>	
Vaak	Cardiotoxiciteit, aritmie, decompensatio cordis <sup>2</sup>
Zelden	Atriumfibrillatie, sinus tachycardie, ventriculaire fibrillatie <sup>3</sup> , ventriculaire aritmie, cardiomyopathie, bradycardie, abnormale ECG, afname van de ejectiefractie
<b><i>Bloedvataandoeningen</i></b>	
Zeer vaak	Hypotensie
Vaak	Hemorragie
<b><i>Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinumaandoeningen</i></b>	
Vaak	Dyspneu
<b><i>Maagdarmstelselaandoeningen</i></b>	
Zeer vaak	Misselijkheid, braken (licht tot matig), diarree, abdominale pijn, stomatitis <sup>4</sup>

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
NordMedica A/S, Jægersborg Alle, DK-2820 Gentofte, Denemarken.	<b>Amsidine 75 mg/1,5 ml concentraat en oplosmiddel voor infusie</b>
	Pagina 5 van 8

<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Vaak	Hepatitis, geelzucht, leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2.)
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Purpura
Vaak	Alopecia, urticaria en huiduitslag
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Vaak	Hematurie
Zelden	Anurie, proteïnurie, acute nierinsufficiëntie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Flebitis op de plaats van de infusie
Vaak	Pyrexie, irritatie op de plaats van de injectie, necrose, huidontsteking <sup>5</sup>
<b>Onderzoeken</b>	
Zeer vaak	Verhoging van de leverenzymen (zie rubriek 4.4).
Zelden	Verhoogde bilirubinespiegels, verhoogd bloedureum, alkalische fosfatase verhoogd, toegenomen creatinine in het bloed

<sup>1</sup> soms gepaard gaande met hypokaliëmie

<sup>2</sup> vooral bij pediatrische patiënten, voorbehandeld met antracyclines

<sup>3</sup> fataal of levensbedreigend, meestal bij patiënten met hypokaliëmie

<sup>4</sup> de mucosa van mond en tractus digestivus worden frequent aangetast; variërend in ernst van licht tot levensbedreigend. Het gehele mondslijmvlies kan aangetast zijn; herstel duurt verscheidene weken.

<sup>5</sup> gerelateerd aan de concentratie van de geïnfuseerde amsacrine (zie rubriek 4.4)

#### 4.9. Overdosering

Er is geen specifiek antidotum bekend in geval van overdosering. De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn.

Bloeding en infectie tengevolge van hypoplasie of aplasie van het beenmerg kunnen een intensieve ondersteunende behandeling met transfusie van rode bloedcellen, granulocyten of bloedplaatjes vereisen en de toediening van adequate antibiotica. Een krachtige symptomatische behandeling kan noodzakelijk zijn bij ernstige 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.

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
NordMedica A/S, Jægersborg Alle, DK-2820 Gentofte, Denemarken.	<b>Amsidine 75 mg/1,5 ml concentraat en oplosmiddel voor infusie</b>
	Pagina 6 van 8

## 5.2. Farmacokinetische eigenschappen

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/m<sup>2</sup> tot 4,8 µg/ml na een I.V. dosis van 90 mg/m<sup>2</sup>.

De belangrijkste metaboliet 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 uitgescheiden in de urine en ongeveer 42% binnen de 72 uur.

## 5.3. Gegevens uit het 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 bloedsheerbarrière 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

Flacon met concentraat voor oplossing voor infusie: watervrij dimethylacetamide.

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

### 6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

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

18 maanden

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
NordMedica A/S, Jægersborg Alle, DK-2820 Gentofte, Denemarken.	<b>Amsidine 75 mg/1,5 ml concentraat en oplosmiddel voor infusie</b>
	Pagina 7 van 8

#### 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 of 6 flacons concentraat voor oplossing voor infusie en 5 of 6 flacons met oplosmiddel voor concentraat voor oplossing.

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

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

#### 6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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-FLACON MOET DE INHOUD ONMIDDELLIJK OPGELOST WORDEN ZOALS HIERNA BESCHREVEN EN MOET HET PRODUCT BINNEN DE ACHT UUR AAN DE PATIENT TOEGEDIEND WORDEN.**

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

Precies 1,5 ml wordt uit de flacon gezogen met een gegraduateerde 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/m<sup>2</sup> 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.

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
NordMedica A/S, Jægersborg Alle, DK-2820 Gentofte, Denemarken.	<b>Amsidine 75 mg/1,5 ml concentraat en oplosmiddel voor infusie</b>
	Pagina 8 van 8

- C. De injectiespuiten uit elkaar halen.
- D. De zuiger en de cilinder van de injectiespuit afzonderlijk afspuiten met de reinigungsoplossing in de ballonspuitfles tot alle oranje sporen verdwenen zijn. Naspoelen met 10 tot 20 ml reinigungsoplossing.
- E. De reinigungs- 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. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE119822

### Afleveringswijze

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

## 9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

**Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 april 1982**

Datum van laatste verlenging: 28/08/2013.

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuring: 02/2017