

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amsadina 75 mg/1,5 ml concentrato e solvente per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 50 mg di amsacrina.

Ciascun flaconcino da 1,5 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 75 mg di amsacrina.

Dopo la prima diluizione con il solvente, ciascun ml di concentrato contiene 5 mg di amsacrina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato e solvente per concentrato per soluzione per infusione.

Il concentrato è un liquido limpido di color arancio acceso/rosso, il pH del concentrato è tra 3,50 e 4,50.

Il solvente è una soluzione limpida, il pH del solvente è tra 2,50 e 3,50.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia di salvataggio della Leucemia mieloide acuta (LMA) refrattaria/recidivante negli adulti, in associazione con altri agenti chemioterapici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il trattamento con Amsadina deve essere iniziato da o in collaborazione con un medico esperto nel trattamento con citostatici. Prima dell'inizio del trattamento, occorre controllare e correggere il livello di potassio nel siero. Amsadina viene somministrato in combinazione con altri citostatici. Si raccomanda un livello di potassio nel siero prima della somministrazione >4 mEq/L.

Fase di induzione: la dose ottimale è individuale e dipende dalla combinazione. La dose abituale per ogni periodo di trattamento è di $300-650$ mg/m² ed è suddivisa nell'arco di 3-7 giorni. La dose totale durante il periodo di trattamento non deve superare i 750 mg/m². Al fine di ottenere la remissione può essere necessario più di un periodo di trattamento.

Fase di consolidamento/mantenimento: vengono somministrate dosi paragonabili o leggermente inferiori rispetto alla fase di induzione.

Danno renale

Si consiglia cautela quando si somministra amsacrina a pazienti con danno renale. In pazienti con disfunzione renale lieve, non è raccomandato alcun aggiustamento della dose iniziale. In pazienti con danno renale moderato o grave, dovrebbe essere considerata una riduzione della dose iniziale di circa il 20-30%. Possono essere necessari successivi aggiustamenti della dose sulla base della tossicità clinica.

Compromissione epatica

Si consiglia cautela quando si somministra amsacrina a pazienti con compromissione epatica. In pazienti con lieve disfunzione epatica non è necessario alcun aggiustamento della dose. In pazienti con compromissione epatica moderata o grave, deve essere considerata una riduzione della dose.

iniziale di circa il 20-30%. Possono essere necessari successivi aggiustamenti della dose sulla base della tossicità clinica.

Anziani

Non ci sono informazioni disponibili in merito all'effetto dell'età sulla farmacocinetica o tollerabilità di amsacrina.

Popolazione pediatrica

Amsacrina non è autorizzata all'uso nella popolazione pediatrica. Non ci sono informazioni disponibili in merito all'effetto dell'età sulla farmacocinetica o tollerabilità di amsacrina.

Controllo del trattamento

Durante la fase di induzione, i pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione e monitoraggio di laboratorio in un ospedale. Devono essere disponibili trasfusioni di eritrociti e piastrine. Devono essere controllati regolarmente il livello di potassio nel siero, ECG e funzione epatica e renale.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Amsadina deve essere diluito in 500 ml di soluzione glucosata ed essere somministrato come infusione endovenosa nell'arco di 1-2 ore. Alle dosi di 125 mg/m² o superiori, la durata dell'infusione deve essere di almeno 90 minuti.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Soluzioni diverse dal glucosio non possono essere utilizzate, Amsadina non è compatibile con gli ioni cloruro.

Devono essere utilizzate solo siringhe di vetro durante l'estrazione e il trasferimento di soluzioni concentrate.

Prestare attenzione nella manipolazione e nella preparazione della soluzione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ad amsacrina o ai derivati dell'acridina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Accertata soppressione del midollo osseo come conseguenza del trattamento con farmaci citostatici o radioterapia;
- Allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Amsacrina deve essere utilizzata solo sotto stretto controllo di un oncologo specializzato, preferibilmente in strutture con esperienza con questo tipo di terapie.

Soppressione del midollo osseo

Amsacrina può causare grave depressione del midollo osseo, pertanto è necessario controllare frequentemente il sangue. Infezioni ed emorragie possono essere fatali. In caso di una preesistente depressione del midollo osseo causata da farmaci, amsacrina deve essere somministrata con cautela e con controlli aggiuntivi. Può essere necessaria l'interruzione del trattamento con amsacrina o la riduzione del dosaggio anche se si verifica una diminuzione troppo forte di globuli bianchi o piastrine. Devono essere disponibili globuli rossi e piastrine per trasfusione, nonché altri mezzi per il trattamento della depressione del midollo osseo.

Iperuricemia

Amsacrina può indurre iperuricemia secondaria alla rapida lisi delle cellule neoplastiche. Si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli di acido urico nel sangue, in particolare per quanto

riguarda le possibili conseguenze per la funzione renale. Considerare la riduzione profilattica dei livelli di acido urico, prima o in concomitanza con il trattamento a base di amsacrina.

Pazienti con compromissione epatica o renale

La tossicità alle dosi raccomandate è aumentata dalla compromissione epatica o renale. È necessaria la valutazione di laboratorio della funzione epatica e renale prima e durante la somministrazione. Il monitoraggio epatico deve includere bilirubina sierica, transaminasi (GOT e GPT) e fosfatasi alcalina. Gli esami di laboratorio per la funzione epatica sono raccomandati prima (preferibilmente 24 ore) e regolarmente durante la somministrazione di amsacrina. Inoltre, il potassio sierico dovrebbe essere >4 mEq/L prima della somministrazione.

Reazioni avverse

Il medico deve essere informato di reazioni allergiche (anafilassi, edema e reazioni della cute), problemi gastrointestinali e attacchi epilettici (crisi epilettiche correlate all'uso di amsacrina possono essere trattate secondo il regime standard). Con uno stravasato di amsacrina può verificarsi necrosi locale (vedere paragrafo 4.8). Si può prevenire l'irritazione al sito di iniezione diluendo amsacrina in un volume maggiore di glucosio al 5% e estendendo l'infusione nell'arco di un periodo di tempo maggiore (minimo 1 ora).

Funzione cardiaca

Si raccomanda un attento monitoraggio del ritmo cardiaco per il rilevamento di cardi tossicità. I pazienti con ipokaliemia sono ad aumentato rischio di fibrillazione ventricolare. Il rischio di sviluppare aritmia può essere minimizzato assicurando immediatamente, prima e durante la somministrazione di amsacrina un livello normale di potassio nel siero.

L'ipokaliemia deve essere corretta prima della somministrazione di amsacrina.

L'ipomagnesiemia transitoria può contribuire al rischio di aritmia cardiaca. Si raccomanda di correggere i livelli di magnesio nel siero prima della somministrazione di amsacrina.

Porfiria

Nel "Drug Database for Acute Porphyria", amsacrina è stata indicata come possibilmente porfirinogenica.

Esami di laboratorio

Emocromo, test di funzionalità epatica e renale e dosaggio degli elettroliti devono essere eseguiti regolarmente. Gli elettroliti devono essere nuovamente valutati prima di ciascun trattamento.

In pazienti a rischio di sindrome da lisi tumorale (SLT) (ad es. elevati livelli di acido urico pre-trattamento, funzione renale compromessa o uso di farmaci nefrotossici), si raccomanda la valutazione pre-trattamento. Si raccomandano esami di laboratorio della funzione renale prima (preferibilmente 24 ore) e durante la somministrazione di amsacrina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni di tipo farmacodinamico:

Vaccini

La concomitante vaccinazione antinfluenzale o pneumococcica e la terapia immunosoppressiva sono state associate con un'alterata risposta immunitaria al vaccino. In generale, tutti i tipi di vaccini vivi devono essere evitati durante il trattamento con amsacrina.

Altri agenti citotossici

Gli effetti avversi possono essere potenziati dall'uso con altri agenti citotossici.

Interazioni di tipo farmacocinetico

Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di amsacrina

L'effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di amsacrina non è stato studiato. Amsacrina è ampiamente metabolizzata, ma l'identità degli enzimi catalizzatori e dei trasportatori è sconosciuta. Se possibile, deve essere evitato l'uso concomitante di forti inibitori o induttori enzimatici.

Effetti di amsacrina sulla farmacocinetica di amsacrina

Non è stato studiato se amsacrina possa agire come un inibitore o un induttore enzimatico. Pertanto, gli altri medicinali devono essere usati con cautela con amsacrina.

Gli studi sugli animali indicano che amsacrina può inibire il metabolismo di metotrexato con conseguente aumento dell'esposizione al metotrexato, ma la rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati relativi all'uso di amsacrina in donne in gravidanza per giudicare la possibile nocività. Tuttavia, sono possibili effetti farmacologici dannosi durante la gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno mostrato teratogenicità e altra tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Sulla base degli studi sugli animali e del meccanismo di azione della sostanza, l'uso durante la gravidanza è sconsigliato, soprattutto durante il primo trimestre.

In ciascun caso individuale i vantaggi del trattamento devono essere soppesati contro i rischi per il feto.

La paziente deve essere informata dei rischi potenziali per il feto.

Contracezione in maschi e femmine

A causa del meccanismo d'azione di amsacrina e dei possibili effetti avversi sul feto, le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante e fino a 3 mesi dopo il trattamento e gli uomini durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento.

Allattamento

Non è noto se amsacrina sia escreta nel latte materno. L'allattamento è controindicato durante il trattamento con amsacrina.

Fertilità

È stata descritta azoospermia reversibile negli esseri umani. Anche se non ci sono dati conclusivi, alcune segnalazioni suggeriscono che amsacrina possa influenzare la fertilità femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non ci sono dati noti in merito a questo effetto. In considerazione di effetti avversi segnalati, dopo la somministrazione di amsacrina ai pazienti si consiglia cautela durante la guida e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più comuni sono nausea e/o vomito, anemia, febbre e infezione. Sono stati segnalati dolore o flebiti durante l'infusione.

Tutti i pazienti trattati con un dosaggio terapeutico di amsacrina mostrano depressione del midollo osseo. Le principali complicazioni sono infezioni ed emorragie. Il numero minimo di globuli bianchi si osserva al giorno 5-12, solitamente seguito da un recupero completo il giorno 25. Il modello di inibizione delle piastrine è simile a quello dei leucociti.

Nella tabella sottostante tutte le reazioni avverse sono presentate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e classe di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<i>Infezioni ed infestazioni</i>	
Comune	Infezione
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
Comune	Trombocitopenia, pancitopenia, emorragia
Raro	Anemia, granulocitopenia, leucopenia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Raro	Ipersensibilità, reazione anafilattica, edema
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
Comune	Ipokaliemia
Raro	Peso diminuito, peso aumentato
Non nota	Iperuricemia
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Comune	Labilità affettiva
Raro	Letargia, confusione
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Comune	Crisi convulsiva da grande male ¹
Raro	Cefalea, ipoestesia, capogiro, neuropatia periferica
<i>Patologie dell'occhio</i>	
Raro	Disturbi visivi
<i>Patologie cardiache</i>	
Comune	Cardiotossicità, aritmia, insufficienza cardiaca congestizia ²
Raro	Fibrillazione atriale, tachicardia sinusale, fibrillazione ventricolare ³ , aritmie ventricolari, cardiomiopatia, bradicardia, ECG anormale, frazione di eiezione ridotta
<i>Patologie vascolari</i>	
Molto comune	Ipotensione
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
Comune	Dispnea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Molto comune	Nausea, vomito (da lieve a moderato), diarrea, dolore addominale, stomatite ⁴
Comune	Sanguinamento gastrointestinale
<i>Patologie epatobiliari</i>	
Comune	Epatite, ittero, insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2)
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Molto comune	Porpora
Comune	Alopecia, orticaria ed eruzione cutanea
<i>Patologie renali e urinarie</i>	
Comune	Ematuria
Raro	Anuria, proteinuria, insufficienza renale acuta
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Molto comune	Flebite in sede di infusione
Comune	Piressia, Irritazione in sede di iniezione, necrosi, infiammazione della cute ⁵
<i>Esami diagnostici</i>	
Molto comune	Enzimi epatici aumentati (see section 4.4).
Raro	Bilirubina ematica aumentata, urea ematica aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, creatinina ematica aumentata

¹ Talvolta accompagnata da ipokaliemia ² soprattutto in pazienti pediatriche, pre-trattati con antracicline

³ Fatale o che pone a rischio per la vita, solitamente in pazienti con ipokaliemia

⁴ Le mucose della bocca e del tratto digerente sono spesso coinvolte variando in gravità da lieve a potenzialmente mortale. L'intera mucosa orale può essere coinvolta, la guarigione richiede diverse settimane.

⁵ Correlata alla concentrazione di amsacrina infusa (vedere paragrafo 4.4)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: "<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>".

4.9 Sovradosaggio

Non si conosce alcun antidoto specifico in caso di sovradosaggio. Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto.

L'emorragia e l'infezione, derivanti dall'ipoplasia o aplasia del midollo osseo, possono richiedere un trattamento di supporto intensivo con trasfusioni di globuli rossi, granulociti o piastrine e antibiotici appropriati.

Un trattamento sintomatico forte può essere necessario per grave mucosite, vomito o diarrea.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici e immunomodulatori, altri agenti antineoplastici
codice ATC: L01XX01

Amsadina contiene amsacrina che è un derivato sintetico dell'acridina con effetto citostatico. La sostanza è un forte irritante tissutale. Il meccanismo d'azione non è completamente chiaro, ma è attribuito alla capacità della sostanza di legarsi al DNA. Amsacrina inibisce la sintesi del DNA, mentre la sintesi di RNA è inalterata. Nelle colture cellulari è stato mostrato che durante la divisione le cellule sono da due a quattro volte più sensibili delle cellule quiescenti. La tossicità dose limitante è dovuta alla depressione del midollo osseo, pertanto Amsadina è particolarmente adatto nel trattamento della leucemia acuta. Negli studi clinici non è stata osservata alcuna resistenza crociata con gli antibiotici antracicline. Amsadina può essere somministrato in associazione con citarabina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

L'infusione endovenosa di 90 mg/m² nell'arco di 1 ora si traduce in una concentrazione plasmatica massima di 4,8 microgrammi/ml. Il grado di legame alle proteine plasmatiche è di circa il 97% e il volume apparente di distribuzione 70-110 L/m².

Biotrasformazione

Amsacrina è ampiamente metabolizzata nel fegato, ma l'identità degli enzimi catalizzatori è in gran parte sconosciuta. La via principale del metabolismo di amsacrina è l'ossidazione all'intermedio reattivo di immino chinone seguita da coniugazione con glutatione (GSH) alle posizioni C-5' e C-6'-dell'anello anilino.

Eliminazione

L'escrezione avviene in misura elevata attraverso la bile, principalmente come metaboliti 5' e 6'-GSH, e come metaboliti nelle urine. L'eliminazione è bifasica con un'emivita terminale di 6-9 ore. Una limitata frazione della dose (~10%) viene escreta immodificata nelle urine. Il resto della dose è escreta come metaboliti nella bile e nelle urine. Il tasso di clearance plasmatica totale è 200-300

mL/min per m². Entro 72 ore circa il 40% della dose somministrata viene trovato nelle urine, sotto forma di metaboliti o come sostanza immodificata.

Compromissione renale ed epatica

Nei pazienti con funzione epatica compromessa si osserva un'emivita aumentata. È stato segnalato che l'escrezione urinaria di amsacrina immodificata nell'arco di 72 h, in genere circa il 12% della dose, si riduce a solo il 2% in pazienti con danno renale e aumenta al 20% in pazienti con compromissione epatica. Dopo somministrazione di [¹⁴C]-amsacrina, la quantità totale di sostanza radiomarcata escreta nell'urina è stata del 35% in pazienti con la normale funzione dell'organo, del 49% in pazienti con compromissione epatica e del 2–16% in pazienti con danno renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

È noto che amsacrina produce i suoi effetti tossici soprattutto grazie alle sue proprietà mielosoppressive. La somministrazione ripetuta provoca anche effetti avversi gastrointestinali e sulle mucose negli animali.

Poiché amsacrina interferisce con la sintesi del DNA, ha potenti proprietà genotossiche e citotossiche, e la sostanza è classificata dall'OMS e dall'IARC come cancerogeno di classe 2B per l'uomo. Amsacrina è leggermente genotossica in cellule di mammifero, sia umane che non umane. Studi di carcinogenesi di amsacrina nei ratti indicano un'aumentata incidenza di piccoli adenocarcinomi intestinali e nei ratti femmina un significativo aumento dell'incidenza di tumori mammari.

Amsacrina ha dimostrato di indurre aneuploidie e la morte di spermatogoni in fase di differenziazione nei topi, e di essere embriotossico, fetotossico e teratogeno nei ratti. Questi risultati forniscono una base per la consulenza genetica dei pazienti in terapia con amsacrina e raccomandazioni per la contraccezione in maschi e femmine.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Concentrato per soluzione per infusione:
N,N-dimetilacetammide

Solvente:
Acido lattico,
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Amsacrina è incompatibile con gli ioni cloruro. Le soluzioni di sodio cloruro non possono essere usate. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Devono essere utilizzate solo siringhe di vetro durante l'estrazione e il trasferimento di soluzioni concentrate. Vedere paragrafo 6.6 *Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione*.

6.3 Periodo di validità

12 mesi.

Soluzione diluita (concentrato e solvente miscelati, prima di ulteriore diluizione):

La soluzione diluita deve essere utilizzata immediatamente per ulteriore diluizione. Tuttavia, quando conservato tra 2° C e 25° C, è stata dimostrata la stabilità chimica e fisica in uso per 48 ore. Se conservata per 24-48 ore la soluzione diluita deve essere ulteriormente diluita e utilizzata immediatamente.

Soluzione per infusione:

È stata dimostrata la stabilità chimica e fisica in uso della soluzione per infusione per 48 ore a 2° C – 25° C. Non è stata dimostrata stabilità chimica e fisica in uso per la soluzione diluita da prima diluizione e la soluzione per infusione ulteriormente diluita per più di un totale di 48 ore.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8 ° C, a meno che la ricostituzione/diluizione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Per le condizioni di conservazione del prodotto medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Concentrato per soluzione per infusione: flaconcino in vetro da 3,2 ml (ciascun flaconcino da 1,5 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 75 mg di amsacrina), vetro di tipo I Ph. Eur., vetro trasparente, tappo bromobutilico per iniezione rivestito in Flurotec® con sigillo rimovibile a strappo in alluminio.

Solvente: flaconcino in vetro da 20 ml (ciascun flaconcino di solvente contiene 13,5 ml di una soluzione di acido lattico in acqua per preparazioni iniettabili come soluzione limpida), vetro di tipo I Ph. Eur., vetro ambrato, tappo clorobutilico con sigillo rimovibile a strappo in alluminio.

Confezione contenente 6 flaconcini di concentrato per soluzione per infusione e 6 flaconcini di solvente per soluzione per infusione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione del medicinale

Il concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito con il solvente accluso. L'aspetto della soluzione diluita è una soluzione limpida di colore arancione, priva di particelle.

La soluzione diluita viene quindi aggiunta ad almeno 500 ml di glucosio 50 mg/ml. L'aspetto di questa soluzione è una soluzione limpida di colore arancione, priva di particelle.

Non possono essere utilizzate soluzioni diverse dal glucosio.

Possono essere utilizzate solo siringhe di vetro durante l'estrazione e il trasferimento di soluzioni concentrate.

1,5 ml di concentrato per soluzione per infusione viene trasferito asetticamente nel flacone da iniezione contenente il solvente e viene delicatamente agitato fino ad ottenere una soluzione limpida (la concentrazione della soluzione è di 5 mg/ml di amsacrina).

75 mg, 90 mg e 120 mg di amsacrina corrispondono a 15 ml, 18 ml e 24 ml di soluzione diluita, rispettivamente.

Nota: la soluzione diluita non può essere iniettata prima di essere stata ulteriormente diluita con almeno 500 ml di glucosio soluzione 50 mg/ml.

Manipolazione

I citostatici devono essere manipolati in conformità con i requisiti nazionali.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Nel caso la soluzione venga a contatto con gli occhi o le mucose, risciacquare abbondantemente con acqua. In caso di contatto con la pelle lavare immediatamente a fondo con acqua e sapone. Se l'irritazione persiste dopo il lavaggio si deve contattare il medico. In caso di somministrazione extravasale, risciacquare con una piccola quantità di soluzione glucosata 50 mg/ml dopo la quale la parte del corpo viene immediatamente raffreddata. L'infusione viene interrotta e ripresa in un vaso diverso.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Nordmedica A/S
Jægersborg Alle 164
DK-2820 Gentofte
Danimarca

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043245012 - " 75mg/1,5ml Concentrato E Solvente Per Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 6 Fiale in vetro Di Concentrato + 6 Flaconcini in vetro Di Solvente

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 febbraio2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

16 maggio 2016