

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cerubidin 20 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Daunorubicinhydroklorid tilsv. daunorubicin 20 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Leukemi.

Som del av et kombinasjonsregime er Cerubidin indisert til behandling av barn med akutt lymfatisk leukemi eller akutt myelogen leukemi.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

#### Dosering

*Voksne:* Individuell dosering avhengig av respons og toleranse. En totaldose på 30 mg/kg bør ikke overskrides innenfor en 5 måneders periode, og det anbefales ikke å gi høye doser kontinuerlig i flere påfølgende dager. Veiledende dosering er 0,5-3 mg/kg pr. infusjon. Doser på 0,5-1 mg/kg kan gis gjentatte ganger fra en til flere påfølgende dager. Doser på 2 mg/kg gis med intervaller på fire eller flere dager mellom infusjonene. Doser på 2,5-3 mg/kg bør kun gis med intervaller på 7-14 dager mellom infusjonene.

*Pediatrisk populasjon:* Dosen for barn (over 2 år) beregnes vanligvis ut fra arealet av kroppsoverflaten og justeres i forhold til hver enkelte pasients individuelle behov, basert på klinisk respons og pasientens hematologiske status. Behandlinger kan gjentas etter 3 til 6 uker.

Gjeldende spesialprotokoller og retningslinjer skal konsulteres for passende behandlingsregime.

For barn over 2 år er høyeste kumulative dose 300 mg/m<sup>2</sup>. For barn under 2 år (eller under 0,5 m<sup>2</sup> kroppsoverflateareal) er høyeste kumulative dose 10 mg/kg.

#### Administrasjonsmåte

Hetteglasset tilsettes 4 ml sterilt vann, dette gir en konsentrasjon på 5 mg daunorubicin/ml. Beregnet dose oppløses i 10-20 ml natriumklorid 9 mg/ml og tilsettes deretter gjennom slangen til en raskt rennende infusjon av natriumklorid infusjonsvæske. Denne metode anvendes for å forhindre stase av cytostatikum i venen og for å minske reaksjoner i tilfelle utilsiktet ekstravasal administrasjon. Kun nylig tilberedte løsninger anvendes.

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

### 4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller andre antrasykliner.
- Høy alder.
- Pasienter med hjertesykdom og/eller hjertheinsuffisiens.
- Pasienter med ukontrollert koronar insuffisiens inkludert pasienter med tydelig redusert venstre ventrikkelfunksjon.
- Tidligere behandling med antrasykliner opp mot maksimal kumulativ dose.
- Betydelig nedsatt leverfunksjon.
- Amming.

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bør kun anvendes i sykehus eller i nært samarbeide med sykehusavdelinger som har spesiell erfaring med leukemibehandling.

Eventuelle komplikasjoner som følge av benmargssuppresjon (infeksjon pga. granulocytopeni og blødning pga. trombocytopeni) må kunne behandles. Hyppig kontroll av benmargen er nødvendig. Blodbildet bør kontrolleres daglig i den initiale behandlingsfase. Beinmargssuppresjon kan gi feber, infeksjoner, sepsis, septisk sjokk, blødninger og hypoksi i vev, med mulighet for dødlige konsekvenser.

Tidligere hjertesykdom øker risikoen for utvikling av kronisk kardiomyopati. Behandlede pasienter bør overvåkes med EKG. Hjertesvikt på grunn av kardiomyopati kan opptre plutselig, uten EKG-forandringer, og kan utvikles flere uker til måneder etter avsluttet behandling. Dersom testresultatene indikerer toksisk kardiomyopati må fordelen ved fortsatt behandling veies opp mot risiko for irreversibel skade. Kronisk kumulativ doserelatert toksisitet manifesterer seg ved hjertesvikt som ikke responderer på behandling med digitalis. Akutt hjertetoksitet kan oppstå innen en uke eller lengre etter administrering av daunorubicin.

Skal ikke administreres i kombinasjon med andre hjertetoksiske forbindelser (andre antrasykliner / antrakiner, 5-FU) og med kardioaktive legemidler, med mindre pasientens hjerterfunksjon overvåkes nøye. Ved bruk av andre antrasykliner bør total dose være summen av doser for tidligere eller samtidig administrerte substanser.

Risikoen kan reduseres ved jevnlig overvåkning av venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) under behandlingsforløpet. Initiering av hjertebeskyttende legemidler kan vurderes for å begrense risikoen for kardiomyopati, mens behandlingen bør avsluttes ved første tegn på kardiomyopati. Vurdering av hjertet ved baseline, med EKG og enten MUGA-scan eller EKKO anbefales, spesielt hos pasienter med risikofaktorer for økt hjertetoksitet. Egnert kvantitativ metode for gjentatt vurdering av hjerterfunksjon (evaluering av LVEF) inkluderer «multi-gated» radionuklid angiografi (MUGA) eller ekkokardiografi (EKKO). EKG-endringer kan tyde på antrasyklin-indusert kardiomyopati, men EKG er ikke en sensitiv eller spesifikk metode for oppfølging, da den mangler sensitivitet for monitorering av antrasyklinrelatert hjertetoksitet.

Risikoen for kongestiv hjertesvikt øker signifikant når den totale kumulative dosen overskrider 300 mg/m<sup>2</sup> hos barn over 2 år eller 10 mg/kg kroppsvekt hos barn under 2 år (se pkt. 4.8). Dosen bør tilpasses ved tidligere eller samtidig bruk av hjertetoksiske legemidler.

Daunorubicin er mutagent og karsinogent.

Det har blitt rapportert om sekundære maligniteter (inkludert leukemi) etter samtidig bruk av daunorubicin og annen antineoplastisk behandling som er kjent for å være forbundet med sekundære maligniteter (se pkt. 4.8). Sekundære maligniteter kan oppstå under behandling med daunorubicin, eller flere måneder eller år etter avsluttet behandling. Pasienter bør overvåkes for sekundære maligniteter.

Infeksjoner bør behandles før oppstart av behandling med daunorubicin. Dersom en pasient utvikler feber i løpet av behandlingen (uavhengig av antall nøytrofile granulocytter), bør behandling med bredspektret antibiotikum innledes.

Daunorubicin bør administreres med forsiktighet når nøytrofiltallet er  $< 1500/\text{mm}^3$ .

Behandling med daunorubicin kan føre til hyperurikemi pga. tumorlysesyndrom.

Tilfeller av kolitt, enterokolitt og nøytropen enterokolitt (tyflitt) er sett hos pasienter som er behandlet med daunorubicin. Seponering av behandlingen og umiddelbar medisinsk behandling anbefales.

Pasienten bør informeres om at urin, svette eller tårer kan bli rødfarget på grunn av sammensetningen av daunorubicin. Dette varer i noen få dager og går deretter tilbake til normalt.

Nedsatt leverfunksjon forsinker eliminasjonen. Dosen bør reduseres ved nedsatt leverfunksjon, ettersom de toksiske effektene av legemidlet kan forverres hos denne populasjonen.

Daunorubicin er vevstoksisk og kan gi alvorlige nekroser. Dersom pasienten har en sviende følelse rundt infusjonskanylen har det skjedd en paravenøs administrering. Det er derfor viktig å kontrollere at kanylespissen eller kateterspissen er i venen under hele administrasjonen. Bruk av kateter eller implanterte porter reduserer risikoen for ekstravasasjon.

*Tiltak ved ekstravasal administrasjon:* Infusjonen avbrytes umiddelbart, området avkjøles straks med is og bør holdes avkjølt i 24 timer. Kirurg bør kontaktes for vurdering og eventuelle kirurgiske tiltak. Pasienten må følges nøye, da nekroser kan oppstå etter flere uker.

Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES), også kjent som reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom (RPLS):

Tilfeller av PRES har blitt rapportert med daunorubicin brukt i kombinasjonskemoterapi. PRES er en nevrologisk lidelse som kan gi hodepine, anfall, sløvhet, forvirring, blindhet og andre visuelle og nevrologiske forstyrrelser. Mild til alvorlig hypertensjon kan oppstå. Magnetisk resonanstomografi er nødvendig for å bekrefte diagnosen PRES. Hos pasienter med PRES, bør seponering av daunorubicinbehandling vurderes (se pkt. 4.8).

Forsiktighet bør utvises når daunorubicinhydroklorid brukes samtidig med fenytoin, på grunn av en legemiddelinteraksjon som potensielt kan påvirke plasmaeksposeringen av både daunorubicinhydroklorid og fenytoin, noe som kan føre til anfall (se pkt. 4.5).

Pasienter som får daunorubicin bør ikke vaksineres med levende vaksiner, slik som gulfebervaksine.

Det anbefales at kvinner og menn som ønsker å få barn etter fullført behandling får genetisk veiledning. På grunn av risiko for irreversibel infertilitet bør mannlige pasienter informeres om muligheten for lagring av spermier før oppstart av behandling med daunorubicin, se pkt. 4.6.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Immunosuppressive midler: Den immunosuppressive effekten til daunorubicin kan være mer uttalt når daunorubicin administreres samtidig med andre immunosuppressive midler.

Kombinasjon av daunorubicinhydroklorid med fenytoin (og ved ekstrapolering av fosfenytoin) kan medføre risiko for anfall siden daunorubicinhydroklorid reduserer gastrointestinal absorpsjon av fenytoin, eller økt risiko for toksisitet eller redusert effekt av daunorubicinhydroklorid, ettersom både fenytoin og fosfenytoin øker levermetabolismen (se pkt. 4.4).

Det er ikke anbefalt å ta gulfebervaksine samtidig med daunorubicinhydroklorid på grunn av risiko for fatal systemisk vaksinesykdom (se pkt. 4.4).

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner skal rådes til å unngå å bli gravide under behandling med daunorubicin, og skal informeres om den potensielle faren for fosteret. Fertile kvinner bør ta graviditetstest før oppstart med daunorubicin. Menn som er seksuelle partnere til fertile kvinner bør bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i 4 måneder etter siste dose med daunorubicin. Kvinner må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i 7 måneder etter siste dose med daunorubicin.

### Graviditet

Det er ingen data på bruk av daunorubicin hos gravide kvinner. Basert på resultater fra dyrestudier og virkningsmekanismen, skal daunorubicin ikke brukes under graviditet hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling nødvendig og veier opp for den potensielle risikoen for fosteret (se pkt. 5.3).

Dersom legemidlet brukes under graviditet, eller hvis pasienten blir gravid under behandling med daunorubicin, skal kvinnen informeres om den potensielle risikoen for fosteret. Det anbefales uansett at det utføres hjerteundersøkelse og blodcelletelling hos fostre og nyfødte født av mødre som har blitt behandlet med daunorubicin under svangerskapet.

### Amming

Det er ukjent om daunorubicin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av potensialet for alvorlige bivirkninger hos barn som ammes, er amming kontraindisert under behandling med daunorubicin (se pkt. 4.3).

### Fertilitet

Daunorubicin kan indusere kromosomskader i spermene. Det anbefales at kvinner og menn som ønsker å få barn etter fullført behandling får genetisk veiledning. Menn bør informeres om muligheten for lagring av sæd før oppstart av behandling med daunorubicin på grunn av risikoen for irreversibel infertilitet.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Daunorubicinhydroklorid forårsaker episoder med kvalme og oppkast, som i noen tilfeller kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Det er ikke utført studer på effekten på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er imidlertid observert forvirring, anfall (kramper) og synsforstyrrelser hos pasienter behandlet med daunorubicin i kombinasjonsbehandling (se pkt. 4.4).

Pasienter bør advares om at bivirkninger kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner og rådes til å ikke kjøre bil eller bruke maskiner dersom de opplever disse bivirkningene under behandlingen.

## 4.8 Bivirkninger

*Bivirkninger forbundet med daunorubicin fra kliniske studier og gjennom overvåkning etter markedsføring er oppført i tabellen under.*

*Bivirkningene er oppført etter organklasser og følgende bivirkningsfrekvenser:*

*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  $< 1/1000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).*

*Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene oppgitt etter synkende alvorlighetsgrad.*

Tabell 1: Bivirkninger

| MEDDRA | Svært vanlige | Vanlige | Mindre | Sjeldne | Ikke kjent |
|--------|---------------|---------|--------|---------|------------|
|--------|---------------|---------|--------|---------|------------|

| Organklassesystem                                                                    |                                                                                                    |                                                                           | vanlige                  |                |                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>                                           | Infeksjoner <sup>a</sup>                                                                           |                                                                           |                          |                |                                                                                                                            |
| <i>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</i> |                                                                                                    |                                                                           |                          |                | Leukemi <sup>b,d</sup> , myelo-dysplastisk syndrom                                                                         |
| <i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>                                        | Benmargs-svikt, benmargs-suppresjon <sup>c,d</sup> , trombo-cytopeni, nøytropeni, leukopeni, anemi |                                                                           |                          |                | Febril nøytropeni <sup>e</sup>                                                                                             |
| <i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>                                                 |                                                                                                    |                                                                           |                          |                | Anafylaktisk reaksjon/ anafylaktoid reaksjon                                                                               |
| <i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>                                  |                                                                                                    |                                                                           |                          |                | Tumorlyse-syndrom <sup>d</sup> , hyperurikemi, dehydrering                                                                 |
| <i>Nevrologiske sykdommer</i>                                                        |                                                                                                    |                                                                           |                          |                | Posterior reversibelt encefalopati-syndrom <sup>d,e</sup>                                                                  |
| <i>Gastrointestinale sykdommer</i>                                                   |                                                                                                    | Abdominal-smerte, mukositt, diaré, oppkast, kvalme Slimhinne-ulcerasjoner | Entero-kolitt, stomatitt |                | Kolitt, inkl. nøytropen enterokolitt (tyflitt), øsofagitt, sår i munnen, glossitt                                          |
| <i>Hjertesykdommer</i>                                                               |                                                                                                    | Kongestiv hjertesvikt, hjerte-toksisitet                                  |                          | Kardio-myopati | Restriktiv kardiomyopati. hjerteinfarkt, supraventri-kulær takyarytmi <sup>f</sup> , hjerteiskemi, myokarditt/ perikarditt |
| <i>Karsykdommer</i>                                                                  |                                                                                                    |                                                                           |                          |                | Sjokk, blødning, flebosklerose, tromboflebitt, hetetokter                                                                  |
| <i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>                        |                                                                                                    |                                                                           |                          |                | Hypoksi, lungetoksisitet                                                                                                   |
| <i>Hud- og</i>                                                                       |                                                                                                    | Alopesi                                                                   | Urticaria,               |                | Angioødem,                                                                                                                 |

|                                                                  |  |                                                                                                         |                              |                              |                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>underhudssykdommer</i>                                        |  | (inkl. reversibel alopesi), eksantem, vevsnekroser ved utilsiktet subkutan ekstrasvasjon under infusjon | utslett                      |                              | radiation recall-fenomen, pigmentering av negl, hyperpigmentering av hud, kontakt-dermatitt, erytem, kløe |
| <i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>                             |  |                                                                                                         |                              |                              | Nefrotisk syndrom, urinsyre-nefropati, kromaturi <sup>d,g</sup>                                           |
| <i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i> |  | Feber <sup>d</sup>                                                                                      | Ekstra-vasasjon <sup>h</sup> | Nekrose på injeksjons-stedet | Død, smerte, flebitt på infusjons-stedet, frysninger                                                      |
| <i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>                |  |                                                                                                         |                              |                              | Infertilitet, azoospermi, amenoré, oligospermi                                                            |
| <i>Medfødte og familiære/genetiske sykdommer</i>                 |  |                                                                                                         |                              |                              | Aplasi                                                                                                    |
| <i>Undersøkelser</i>                                             |  |                                                                                                         | Unormalt EKG <sup>i</sup>    |                              | Forlenget QT-tid på EKG, økte leverenzymmer (inkl. økt bilirubin, økt ASAT, økt ALP)                      |

<sup>a</sup> Inkludert alvorlige infeksjoner (inkl. sepsis, septisk sjokk og pneumoni), som noen ganger kan være fatale.

<sup>b</sup> Sekundære maligniteter inkludert akutt myeloid leukemi er rapportert i forbindelse med daunorubicin når daunorubicin blir brukt i kombinasjon med andre antineoplastiske midler kjent for å være forbundet med sekundære maligniteter.

<sup>c</sup> Benmargssuppresjon med mulighet for utvikling av alvorlig aplasi med alvorlig infeksjon og opportunistisk infeksjon som mulig konsekvens.

<sup>d</sup> Se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler.

<sup>e</sup> Fatale tilfeller er rapportert.

<sup>f</sup> Slik som sinustakykardi, premature ventrikkelkontraksjoner, hjerteblokk.

<sup>g</sup> Urin kan være rødfarget i flere dager etter administrering.

<sup>h</sup> Umiddelbar lokal smerte/sviende følelse, alvorlig cellulitt, smertefulle sår.

<sup>i</sup> Slik som uspesifikke ST-T-segmentendringer, lav QRS-kompleks voltage, T-bølger.

### *Pediatrisk populasjon*

Risikoen for kongestiv hjertesvikt øker signifikant når den totale kumulative dosen overskrider 300 mg/m<sup>2</sup> hos barn over 2 år eller 10 mg/kg kroppsvekt hos barn under 2 år. Hjertetoksisitet kan være vanligere hos barn (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](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

Ved overdosering kan alle bivirkningene forverres.

Vanlige blodprøvetellinger, hjerteundersøkelser, røntgen og ultralyd må utføres for å kunne gi symptomatisk behandling om nødvendig.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, antrasykliner og lignende substanser, ATC-kode: L01D B02.

Daunorubicin er et antineoplastisk antibiotikum som tilhører gruppen antrasykliner. Det er isolert fra kulturmedium av *Streptomyces coeruleorubidus* eller *peuceticus*.

Virkningsmekanisme: Ikke fullstendig klarlagt. Interkaleres i DNA og stabiliserer DNA-topoisomerase II-komplekset med påfølgende hemming av DNA- og RNA- syntesen. Trigger kløyving av DNA. Reagerer med cytokrom P450-reduktase under dannelsen av hydrogenperoksyd og hydroksylradikaler. Interagerer med cellemembraner og påvirker funksjonen til disse.

#### *Pediatrisk populasjon*

Ingen kontrollerte pediatriske studier er gjennomført.

Litteraturen omtaler bruk av daunorubicin i behandling av akutt lymfatisk leukemi og akutt myelogen leukemi også i pediatriske aldersgrupper. Pga. den pågående søken for en balanse mellom økning eller opprettholdelse av effekt og nedgang i toksisitet varierer likevel bruk av daunorubicin i behandling av pediatrisk akutt lymfatisk og myelogen leukemi i klinikken. Dette avhenger hovedsakelig av risikostratifisering og spesifikke subgrupper. Publiserte studier indikerer ingen forskjell i sikkerhetsprofilen mellom pediatriske pasienter og voksne.

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon: Hurtig vevsopptak. Passerer ikke blod-hjerne barrieren.

Biotransformasjon: Metaboliseres i lever hovedsakelig til inaktive produkter. Metabolitten daunorubicinol har en viss antitumoreffekt. Halveringstid: I plasma 19 timer, ca. 27 timer for den aktive metabolitten.

Eliminasjon: Via metabolisme til flere produkter. Ca. 40% utskilles via gallen. Ca. 25% av dosen utskilles via urinen som aktive substanser i løpet av 5 dager.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Daunorubicin er gentoksisk og karsinogent hos rotter og mus. Det er vist at daunorubicin induserer kromosomskade i *in vitro* kromosomavvikstest utført på humane lymfocytter, og *in vivo* på humane lymfocytter og på beinmargsceller fra menneske og rotte. Daunorubicin induserte mutagenisitet i Ames-test (bakteriell revers mutasjonstest). Daunorubicin viste teratogene og embryotoksiske effekter i dyrestudier. Videre forårsaket daunorubicin testikkelatrofi og total aplasi av spermatocytter i seminiferøse tubuli hos hunder.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpesoffer

Mannitol.

### 6.2 Uforlikeligheter

Cerubidin må ikke blandes med heparin eller andre legemidler.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

Det anbefales at nytilberedte løsninger anvendes umiddelbart. Ferdig tilberedt løsning skal anvendes innen 12 timer ved romtemperatur (15 °C – 25 °C) eller innen 24 timer oppbevart i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25°C. Ferdig tilberedt løsning bør beskyttes mot direkte sollys. Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Hetteglass 10 stk.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

*Tilberedning:* Innholdet i hetteglasset, 20 mg daunorubicin, oppløses i 4 ml sterilt vann og rystes forsiktig til tørrsubstansen er fullstendig oppløst. Oppløsningens konsentrasjon er 5 mg/ml (1 mg = 0,2 ml). Beregnet dose trekkes opp i en sprøyte og blandes med 10-20 ml natriumklorid infusjonsvæske 9 mg/ml, og tilsettes deretter gjennom slangen til en raskt rennende infusjon. Denne metoden anvendes for å forhindre stase av cytostatikum i venen og for å minske reaksjoner i tilfelle utilsiktet ekstravasal administrasjon.

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

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

sanofi-aventis Norge AS, Postboks 133, 1325 Lysaker.

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

5871

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. oktober 1973

Dato for siste fornyelse: 30. oktober 2008

## **10. OPPDATERINGSDATO**

17.11.2023