

CISPLATINE 0,5 - 1 MG/ML PCH
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 april 2011

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cisplatine 0,5 mg/ml PCH, concentraat voor oplossing voor infusie

Cisplatine 1 mg/ml PCH, concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Cisplatine 0,5 mg/ml PCH concentraat voor oplossing voor infusie bevat 0,5 mg/ml cisplatine.

Cisplatine 1mg/ml PCH concentraat voor oplossing voor infusie bevat 1 mg/ml cisplatine.

Elke ml oplossing bevat 3,5 mg natrium. Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere, lichtgele oplossing zonder zichtbare deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cisplatine PCH is bestemd voor de behandeling van:

Uitgebreide of gemetastaseerde testistumoren

Uitgebreide of gemetastaseerde ovariumkanker

Uitgebreide of gemetastaseerde blaascarcinomen

Uitgebreide of gemetastaseerde plaveiselcelcarcinomen van hoofd en hals

Uitgebreid of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom

Uitgebreid of gemetastaseerd kleincellig longcarcinoom

In combinatie met radiotherapie is Cisplatine PCH geïndiceerd voor de behandeling van cervixcarcinomen.

Cisplatine kan als monotherapie en in combinatietherapie worden gebruikt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Cisplatine 0,5 en 1 mg/ml PCH concentraat voor oplossing voor infusie moet verdund worden vóór gebruik. Voor instructies met betrekking tot de verdunning van het product voor gebruik zie rubriek 6.6.

CISPLATINE 0,5 - 1 MG/ML PCH
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 april 2011
Bladzijde : 2

De verdunde oplossing mag alleen via intraveneuze infusie worden toegediend (zie verder). Bij de toediening moet vermeden worden dat cisplatin in contact komt met materiaal dat aluminium bevat (sets voor intraveneuze infusie, naalden, catheters, spuiten) (zie rubriek 6.2).

Volwassenen en kinderen:

De dosering cisplatine is afhankelijk van de primaire ziekte, van de verwachte reactie en of cisplatine gebruikt wordt als monotherapie of als een component in combinatietherapie. De richtlijnen voor de dosering zijn van toepassing voor volwassenen en kinderen.

Voor monotherapie worden de volgende twee doseringen aanbevolen:

- Eén enkele dosis van 50 tot 120 mg/m² lichaamsoppervlakte om de 3 tot 4 weken;
- 15 tot 20 mg/m²/dag gedurende vijf dagen, om de 3 tot 4 weken.

Als cisplatine gebruikt wordt in een combinatiechemotherapie, moet de dosis cisplatine verminderd worden. Een typische dosis is 20 mg/m² of meer om de 3 tot 4 weken.

Voor de behandeling van cervix carcinoom wordt cisplatine gebruikt in combinatie met radiotherapie. Een typische dosis is 40 mg/m² per week gedurende 6 weken.

Zie rubriek 4.4 voor waarschuwingen en te nemen voorzorgen vóór het begin van de volgende behandelingscyclus.

Bij patiënten met een renale disfunctie of een onderdrukking van het beenmerg, moet de dosis adequaat verminderd worden.

Cisplatine, oplossing voor intraveneuze infusie, bereid volgens de richtlijnen (zie rubriek 6.6.), moet toegediend worden in een intraveneus infuus gedurende een periode van 6 tot 8 uur.

Tussen 2 en 12 uur voorafgaand aan de toediening en tot ten minste 6 uur na de toediening van cisplatine moet een adequate hydratatie gehandhaafd worden. Hydratatie is noodzakelijk voor voldoende diurese tijdens en na de behandeling met cisplatine. Dit wordt uitgevoerd door intraveneuze infusie van één van de volgende oplossingen:

- 0,9% natriumchloride oplossing;
- mengsel van 0,9% natriumchloride oplossing en 5% glucose oplossing (1:1).

Hydratie voorafgaand aan de behandeling met cisplatine:

- intraveneuze infusie van 100 tot 200 ml/uur voor een periode van 6 tot 12 uur, met een totale hoeveelheid van ten minste 1 liter.

Hydratie na het beëindigen van de toediening van cisplatine:

- intraveneuze infusie van nogmaals 2 liter met een snelheid van 100 tot 200 ml per uur gedurende een periode van 6 tot 12 uur.

Als na hydratatie de urine-uitscheiding minder dan 100 tot 200 ml/uur is, dan kan geforceerde diurese noodzakelijk zijn. Dit kan bereikt worden door het intraveneus toedienen van 37,5 g mannitol als een 10% oplossing (375 ml mannitol oplossing 10%) of er kan als de nierfunctie normaal is een diureticum

CISPLATINE 0,5 - 1 MG/ML PCH
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 april 2011

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 3

toegediend worden. Toediening van mannitol of een diureticum is ook noodzakelijk voor toediening van cisplatine in een hogere dosis dan 60 mg/m² lichaamsoppervlak.

Om te zorgen voor een adequate urine-uitscheiding moet de patiënt gedurende 24 uur na het cisplatine-infuus grote hoeveelheden drinken.

4.3 Contra-indicaties

Cisplatine PCH is gecontra-indiceerd bij patiënten met een geschiedenis van allergische reacties op Cisplatine PCH of andere platinabevattende substanties of voor één van de hulpstoffen.

Cisplatine PCH is gecontra-indiceerd bij patiënten met myelosuppressie, met neuropathie veroorzaakt door cisplatine bij patiënten die uitgedroogd zijn (pre- en posthydratatie is nodig om ernstige nierdisfunctie te voorkomen), en bij degene met reeds bestaande nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 60 ml/min) of gehoorverlies als gevolg van het feit dat cisplatine nefrotoxisch en neurotoxisch (soms ototoxisch) is. Deze toxiciteiten kunnen cumulatief zijn als zulke aandoeningen al reeds bestaan.

Patiënten die cisplatine gebruiken moeten geen borstvoeding geven.

Gelijktijdige toediening met Gele koortsvaccin is gecontra-indiceerd.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Cisplatine reageert met metallisch aluminium om zo een zwarte neerslag van platinum te vormen. Alle aluminium bevattende IV-sets, naalden, katheters en spuiten moeten worden vermeden.

Cisplatine PCH moet toegediend worden onder strikte supervisie van een gekwalificeerde arts die gespecialiseerd is in het gebruik van chemotherapeutische middelen.

Geschikte monitoring en management van de behandeling en de bijwerkingen zijn alleen mogelijk als een adequate diagnose en juiste behandelingscondities aanwezig zijn.

Vóór, tijdens en na de toediening van cisplatine moeten de volgende parameters respectievelijk orgaanfuncties worden bepaald:

- nierfunctie
- leverfunctie
- hematopoëtische functies (aantal rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes)
- serumelektrolyten (calcium, natrium, kalium, magnesium).

Deze onderzoeken moeten elke week herhaald worden gedurende de hele behandeling met cisplatine.

Herhaalde toediening van cisplatine moet worden uitgesteld totdat de normaalwaarden van onderstaande parameters zijn verkregen:

- serum creatinine <130 µmol/l resp. 1,5 mg/dl

CISPLATINE 0,5 - 1 MG/ML PCH
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 april 2011
Bladzijde : 4

- ureum <25 mg/dl
- witte bloedcellen >4000/ μ l resp. >4,0 x 10⁹/l
- bloedplaatjes >100000/ μ l resp. >100 x 10⁹/l
- audiogram: resultaten binnen het normale gebied.

Nefrotoxiciteit

Cisplatine kan ernstige cumulatieve nefrotoxiciteit veroorzaken. Een urine output van 100 ml/uur of meer kan de kans op cisplatine nefrotoxiciteit minimaliseren. Dit kan bewerkstelligd worden door prehydratatie met 2 liter geschikte intraveneuze vloeistof en gelijkaardige posthydratatie met cisplatine (aanbevolen is 2500 ml/m²/24 uur). Als flinke hydratatie niet genoeg is om een adequate urine output te behouden kan osmotische diuretica worden toegediend (bijvoorbeeld mannitol).

Geforceerde diurese door hydratatie of door hydratatie met een geschikte diureticum voor en na de cisplatine toediening verlaagt de kans op nefrotoxiciteit. Hyperuricemie en hyperalbuminemie kan cisplatine geïnduceerde nefrotoxiciteit predisponeren.

Neuropathie

Ernstige gevallen van neuropathie zijn voorgekomen.

Deze gevallen van neuropathie kunnen irreversibel zijn en kunnen voorkomen als paresthesie, areflexie en proprioceptief verlies en een gevoel van vibraties. Een verlies van de motorische functie is ook voorgekomen. Een neurologisch onderzoek moet regelmatig uitgevoerd worden.

Speciale zorg is nodig voor patiënten met perifere neuropathie die niet veroorzaakt is door cisplatine.

Ototoxiciteit

Ototoxiciteit is voorgekomen bij 31% van de patiënten die behandeld werden met een enkele dosis 50 mg/m² cisplatine en komt voor als tinnitus en/of gehoorverlies van hoge frequenties (4000 tot 8000 Hz). Verminderd gehoor op conversatieniveau komt soms voor. Het ototoxisch effect kan meer aanwezig zijn bij kinderen die cisplatine. Het gehoorverlies kan unilateraal of bilateraal zijn en schijnt frequenter voor te komen en ernstiger te zijn bij herhaalde dosering. Doofheid na de initiële dosis cisplatine komt echter zelden voor. Ototoxiciteit kan vergroot worden bij eerder simultane craniale bestraling en kan gerelateerd zijn aan de piekplasmaconcentratie van cisplatine. Het is niet duidelijk of cisplatine geïnduceerde ototoxiciteit is omkeerbaar. Zorgvuldige monitoring door audiometrie moet gedaan worden voordat de behandeling wordt gestart en voor daarop volgende doses cisplatine. Vestibulaire ototoxiciteit komt ook voor (zie rubriek 4.8). Audiogrammen moeten gemaakt worden voordat de behandeling met cisplatine wordt gestart en voordat een nieuwe behandelingscyclus wordt gestart (zie rubriek 4.8).

Allergische fenomenen

Zoals bij andere platinumgebaseerde producten komen allergische reacties in de meeste gevallen tijdens de perfusie waardoor de perfusie gestopt moet worden en symptomatische behandeling moet worden gestart. Kruisreacties, sommige fataal, zijn voorgekomen bij alle platinummiddelen (zie rubriek 4.3 en 4.8).

Anafylactische-achtige reacties op cisplatine zijn voorgekomen. Deze reacties kunnen onder controle worden gehouden door de toediening van antihistaminen, adrenaline en/of glucocorticoïden.

CISPLATINE 0,5 - 1 MG/ML PCH
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 april 2011
Bladzijde : 5

Leverfunctie en hematologische formules

De hematologische formules en leverfunctie moeten regelmatig gemonitord worden.

Carcinogeen potentieel

In zeldzame gevallen zijn bij mensen acute leukemie ontstaan bij het gebruik van Cisplatine PCH welke in het algemeen geassocieerd werd met andere leukemogene middelen. Cisplatine PCH is een bacterieel mutageen en veroorzaakt chromosoom aberraties in dierlijke celculturen. Carcinogeniteit is mogelijk maar is niet aangetoond. Cisplatine PCH is teratogeen en embryotoxisch in muizen.

Toedieningsplaatsreacties

Toedieningsplaatsreacties komen voor tijdens de toediening van cisplatine. Vanwege de kans op extravasatie is het aanbevolen om de toedieningsplaats goed te controleren voor mogelijke infiltratie tijdens de toediening van het middel. Een specifieke behandeling voor extravasatiereacties is momenteel nog niet bekend.

Speciale zorg is nodig voor patiënten met acute bacteriële of virale infecties.

Waarschuwing

Dit cytostatische middel heeft een meer gemarkeerde toxiciteit dan normaal gesproken wordt gezien bij antineoplastische chemotherapie.

Het is bewezen dat cisplatine cumulatief ototoxisch, nefrotoxisch en neurotoxisch is. De toxiciteit veroorzaakt door cisplatine kan verergerd worden gecombineerd gebruik van andere geneesmiddelen welke toxisch zijn voor de genoemde organen of systemen.

Renale toxiciteit, welke boven alles cumulatief is, is ernstig en vraagt om bepaalde voorzorgmaatregelen tijdens de toediening (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Misselijkheid, braken en diarree zijn vaak voorkomende bijwerkingen na toediening van cisplatine (zie rubriek 4.8). Deze symptomen verdwijnen bij de meeste patiënten na 24 uur. Minder erge misselijkheid en anorexia kunnen aanhouden tot 7 dagen na de behandeling.

Misselijkheid en braken kunnen intens zijn en adequate anti-emetische behandeling kan nodig zijn. Profylactische toediening van anti-emetica kan effectief zijn in het verlichten of voorkomen van misselijkheid en braken.

Het vochtverlies veroorzaakt door braken en diarree moet gecompenseerd worden.

Goede supervisie is nodig met het oog op ototoxiciteit, myelodepressie en anafylactische reacties (zie rubriek 4.8).

Cisplatine is mutageen. Het kan ook een onvruchtbaarheidseffect veroorzaken. Bij andere antineoplastische middelen is aangetoond dat zij carcinogeen zijn. Deze mogelijkheid moet in gedachte gehouden worden bij het gebruik van cisplatine op lange termijn.

CISPLATINE 0,5 - 1 MG/ML PCH
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 april 2011
Bladzijde : 6

Vorbereiding van de intraveneuze oplossing

Waarschuwing

Zoals bij alle andere mogelijke toxische producten zijn voorzorgsmaatregelen essentieel bij het hanteren van Cisplatine PCH oplossing. Huidlesies zijn mogelijk als men zich per ongeluk blootstelt aan het product. Het is aangeraden om handschoenen te gebruiken. Bij blootstelling aan de cisplatine oplossing (Cisplatine PCH) van de huid of slijmvliezen is het nodig om de huid en slijmvliezen goed te wassen met water en zeep.

Werken volgens de procedures beschikbaar voor de manipulatie en eliminatie van cytotoxische middelen is aanbevolen.

Voor het toediening van de oplossing aan de patiënt moet men de helderheid van de oplossing en de afwezigheid van deeltjes checken.

Dit geneesmiddel bevat 3,5 mg natrium per ml oplossing voor injectie of infusie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdieet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Nefrotoxische middelen

Gelijktijdige toediening van nefrotoxische middelen (b.v. cefalosporinen, aminoglycosiden, amfotericine B of contrastmiddelen) of ototoxische middelen (b.v. aminoglycosiden) zal de toxische werking van cisplatine op de nieren versterken. Tijdens en na behandeling met cisplatine is voorzichtigheid geboden met hoofdzakelijk renaal uitgescheiden stoffen, b.v. met cytostatica zoals bleomycine en methotrexaat, vanwege de potentieel verminderde renale uitscheiding.

De renale toxiciteit van ifosfamide kan groter zijn bij het gebruik met cisplatine of bij patiënten die recent cisplatine hebben toegediend gekregen.

Verlaging van de lithiumbloedwaarden kwam bij een paar gevallen voor na de behandeling met cisplatine gecombineerd met bleomycine en etoposide. Het is daarom aanbevolen om de lithiumbloedwaarden te monitoren.

Het voorkomen van nefrotoxiciteit veroorzaakt door cisplatine kan verergerd worden door het gelijktijdige gebruik van antihypertensieve middelen die furosemide, hydralazine, diazoxide en propranolol bevatten.

Het aanpassen van de dosis kan nodig zijn als allopurinol, colchicine, probenecid of sulfinpyrazone gelijktijdig met cisplatine worden gebruikt, omdat cisplatine een verhoging van de urinezuurserumconcentraties veroorzaakt.

CISPLATINE 0,5 - 1 MG/ML PCH
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 april 2011
Bladzijde : 7

Behalve voor patiënten die dosis cisplatine krijgen die hoger zijn dan 60 mg/m² waarbij de urinesecretie minder is dan 1000 ml per 24 uur moet er geen geforceerde diurese met lisdiuretica worden uitgevoerd vanwege mogelijke schade van de niertractus.

Gelijktijdig gebruik van ifosfamide veroorzaakt een verhoogde proteïne-excretie.

Ototoxische middelen

Gelijktijdige toediening van ototoxische geneesmiddelen (zoals aminoglycosiden, lisdiuretica) kunnen het toxische effect van cisplatine op de gehoorfunctie versterken. Behalve bij patiënten die een dosis van meer dan 60 mg/m² krijgen toegediend en waarbij de urine-excretie minder is dan 1000 ml per 24 uur dient geen geforceerde diurese met lisdiuretica te worden uitgevoerd, omdat er mogelijk schade kan ontstaan aan de renale tractus en ototoxiciteit.

Ifosfamide kan het gehoorverlies als gevolg van cisplatine verhogen.

Zwakke levende vaccins

Vaccin tegen de gele koorts is strikt gecontra-indiceerd vanwege het risico op fatale systemische vaccinale aandoeningen (zie rubriek 4.3). Met oog op het risico op gegeneraliseerde ziekten wordt het aangeraden om een inactief vaccin te gebruiken als dit mogelijk is.

Gebruik van levende virus vaccinaties is niet aanbevolen binnen drie maanden na het beëindigen van de cisplatinebehandeling.

Orale anticoagulantia

Bij het gelijktijdig gebruik van anticoagulantia wordt het aangeraden om regelmatig de INR te controleren.

Antihistaminica, fenothiazines en andere middelen

Gelijktijdig gebruik van antihistaminica, buclizine, cyclizine, loxapone, meclozine, fenothiazinen, thioxanthenen of trimethobenzamiden kunnen ototoxiciteitssymptomen maskeren (zoals duizeligheid en tinnitus).

Anticonvulsieve middelen

Serumconcentraties van anticonvulsieve middelen kunnen op subtherapeutisch niveau blijven tijdens de behandeling met cisplatine.

Cisplatine kan de absorptie van fenytoïne verlagen wat resulteert in verminderde epilepsiecontrole wanneer fenytoïne hiervoor wordt gegeven. Het starten van een nieuwe anticonvulsieve behandeling met fenytoïne is tijdens de cisplatinebehandeling strikt gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Pyroxidine + altretamine combinatie

Tijdens een gerandomiseerde studie van de behandeling van gevorderde ovariumkanker was er een ongunstige invloed op de responstijd wanneer pyridoxine gebruikt werd in combinatie met altretamine (hexamethylmelamine) en cisplatine.

CISPLATINE 0,5 - 1 MG/ML PCH
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 april 2011

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 8

Paclitaxel

Behandeling met cisplatine voor een infusie met paclitaxel kan de klaring van paclitaxel verlagen met 33% en daardoor kan het neurotoxiciteit verergeren.

Andere

Gelijktijdig gebruik van myelosuppressiva of radiatie kan de invloed van cisplatine op de myelosuppressieve activiteit versterken.

Cisplatine in combinatie met bleomycine en vinblastine kunnen leiden tot een Raynaud-fenomeen.

In een studie met kankerpatiënten met metastases of uitgebreide tumoren induceerde docetaxel in combinatie gegeven met cisplatine, ernstigere neurotoxische effecten (dosisafhankelijk en sensorisch) dan elk van de beide geneesmiddelen afzonderlijk toegediend in vergelijkbare doseringen.

Chelerende middelen zoals penicillamine kunnen het effect van cisplatine verminderen.

Bij gelijktijdig gebruik van cisplatine en ciclosporine dient de uitgesproken immuunsuppressie met risico op lymfoproliferatie in overweging worden genomen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van cisplatine bij zwangere vrouwen. Echter, op basis van zijn farmacologische eigenschappen wordt gevreesd dat cisplatine ernstige geboortefwijkingen kan veroorzaken. Studies bij dieren hebben reproductieve toxiciteit en transplacentaire carcinogeniciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Cisplatine kan toxisch zijn voor de foetus als het gebruikt wordt door zwangere vrouwen. Cisplatine dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij strikt noodzakelijk.

Zowel vrouwelijke en mannelijke patiënten dienen effectieve contraceptiva te gebruiken tijdens de behandeling en ten minste tot 6 maanden na beëindiging ervan.

Een genetisch advies is aanbevolen als de patiënt na het beëindigen van de behandeling met cisplatine een kinderwens heeft.

Een preconceptie consult is aanbevolen bij patiënten die een kinderwens hebben na een cisplatinebehandeling.

Omdat een behandeling met cisplatine een onomkeerbare onvruchtbaarheid kan veroorzaken is het aanbevolen dat mannen met een kinderwens advies vragen naar cryo-conservatie van sperma voordat de behandeling wordt gestart.

Borstvoeding

CISPLATINE 0,5 - 1 MG/ML PCH
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 april 2011

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 9

Cisplatine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Patiënten die een cisplatinebehandeling geven moeten geen borstvoeding geven.

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

Er is geen onderzoek gedaan met betrekking tot de invloed op het rijvermogen of de bediening van machines.

Desalniettemin kan het vermogen om een voertuig te besturen of machines te bedienen in meer of mindere mate worden verminderd door het profiel van de ongewenste bijwerkingen (zoals nefrotoxiciteit, centraal zenuwstelsel en speciale zintuigen). Patiënten die last hebben van deze effecten (bijvoorbeeld slaperigheid of misselijkheid) mogen niet rijden en geen machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn dosisafhankelijk en kunnen cumulatief zijn.

De meest voorkomende bijwerkingen van cisplatine die frequent zijn gemeld (>10%) zijn: hematologisch (leukopenie, trombocytopenie en anemie), maagdarmsstelselaandoeningen (anorexia, misselijkheid, braken, diarree), ooraandoeningen (gehoorstoornis) nieraandoeningen (nierfalen, nefrotoxiciteit, hyperuricemie) en koorts.

Ernstige toxische effecten op de nieren, beenmerg en oren zijn gerapporteerd bij ongeveer één derde van de patiënten die een eenmalige dosis cisplatine toegediend kregen; de effecten zijn in het algemeen dosisafhankelijk en cumulatief. Bij kinderen kan de ototoxiciteit ernstiger zijn.

Frequenties worden als volgt bepaald:

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 $\leq 1/1.000$), zeer zelden ($\leq 1/10.000$), onbekend (kan niet aangegeven worden met de beschikbare data).

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak:

Infecties^a, sepsis.

Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerde (inclusief cysten en poliepen)

Zelden:

Acute leukemie, Cisplatine verhoogt het risico op secundaire leukemie. Het risico op secundaire leukemie is dosisafhankelijk en is niet leeftijds- of geslachtsgebonden. Carcinogeniciteit is theoretisch mogelijk (gebaseerd op de werkingsmechanismen van cisplatine).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak:

Dosisafhankelijke, cumulatieve en gewoonlijk reversibele leukopenie, trombocytopenie en anemie werden waargenomen in 25-30% van de patiënten behandeld met cisplatine. Beenmerginsufficiëntie.

CISPLATINE 0,5 - 1 MG/ML PCH
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 april 2011

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 10

Vaak:

Ongeveer 14 dagen na toediening wordt vaak een opvallende daling gezien in het aantal witte bloedlichaampjes (minder dan $1,5 \times 10^9/L$ bij 5% van de patiënten). Na ongeveer 21 dagen treedt een daling in het aantal bloedplaatjes op (bij minder dan 10% van de patiënten komt een telling van minder dan $50 \times 10^9/L$ voor) (de herstelperiode bedraagt ongeveer 39 dagen). Anemie (verlies van meer dan 2 g hemoglobine) treedt met ongeveer dezelfde frequentie op, maar in het algemeen later dan leukopenie en trombocytopenie.

Zelden:

Coombs positieve hematolytische anemie werd gerapporteerd en was reversibel als de toediening van cisplatine werd gestopt. In de literatuur werd melding gemaakt van hemolyse, mogelijk veroorzaakt door cisplatine. Na toediening van hoge doses cisplatine kan er een ernstige beenmergdepressie optreden (waaronder agranulocytose en/of aplastische anemie).

Zeer zelden:

Trombotische microangiopathie in combinatie met een hemolytisch-uremisch syndroom.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden:

Anafylactische reacties zijn gerapporteerd; hypotensie, tachycardie, dyspneu, bronchospasmen, aangezichtsoedeem (PT-gezichtsoedeem) en koorts zijn gerapporteerd.

Behandeling met antihistaminica, epinefrine (adrenaline) en steroïden kan noodzakelijk zijn.

Immunosuppressie is gerapporteerd.

Soms:

Overgevoeligheids reacties kunnen zich voordoen als uitslag, urticaria, erytheem, of allergische pruritus.

Endocriene aandoeningen

Zelden:

Verhoogd amylase in het bloed.

Zeer zelden:

Inadequate ADH-secretie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak

Hyponatriëmie.

Soms:

Hypomagnesiëmie.

Zelden:

Hypocalciëmie, hypofosfatemie en hypokaliëmie met spierkrampen en/of veranderingen in het ecg treden op als gevolg van door cisplatine veroorzaakte beschadiging aan de nieren, wat een vermindering van de tubulaire resorptie van de kationen veroorzaakt.

Hypercholesterolemie.

Zeer zelden:

Verhoogde ijzerconcentraties in het bloed.

CISPLATINE 0,5 - 1 MG/ML PCH
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 april 2011
Bladzijde : 11

Niet bekend:

Dehydratatie, hyperuricemie, spierstuipen.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak:

Neurotoxiciteit veroorzaakt door cisplatine wordt gekenmerkt door perifere neuropathie (typisch tweezijdig en sensorisch), en in zeldzame gevallen door smaakverlies, of verlies van tastzin, of door optische retrobulbaire neuritis met vermindering van visuele scherpte en cerebrale stoornissen (verwarring, onduidelijk spreken, individuele gevallen van corticale blindheid, geheugenverlies, paralyse). Tekenen van Lhermittes, autonome neuropathie en myelopathie van de wervelkolom zijn gerapporteerd.

Zelden:

Cerebrale stoornissen (inclusief acute cerebrovasculaire complicaties, cerebrale artritis, occlusie van de arterie carotis en encefalopathie), convulsies, leukoencefalopathie, reversibel posterior leukoencefalopathie syndroom.

Zeer zelden:

Plotselinge aanval of uitbarsting van onvrijwillige elektroactiviteit in de hersenen (Seizures).

Niet bekend:

Cerebrovasculair accident, hemorrhagische beroerte, ischemische beroerte, ageusie.

Het gebruik van cisplatine moet onmiddellijk gestopt worden als een van de hierboven opgenoemde cerebrale symptomen zich voordoen. Neurotoxiciteit als gevolg van cisplatine kan reversibel zijn. Nochtans is het proces bij 30-50% van de patiënten irreversibel, zelfs na het stopzetten van de behandeling.

De neurotoxiciteit kan optreden na de eerste dosis cisplatine of na een langdurige therapie. Ernstige neurotoxiciteit kan optreden bij patiënten waaraan hoge doseringen cisplatine toegediend werden of die gedurende een langere periode werden behandeld.

Oogaandoeningen

Zelden:

Blindheid tijdens combinatiebehandeling met cisplatine. Stoornissen van kleuren zien en van de oogbeweging zijn gerapporteerd na toediening van hoge doseringen cisplatine.

Zeer zelden:

Papiloedeem, optische neuritis en corticale blindheid werden gerapporteerd na de behandeling met cisplatine. Er is één geval gerapporteerd met unilaterale retrobulbaire optische neuritis met vermindering van de zichtscherpte na combinatiechemotherapie gevolgd door behandeling met cisplatine.

Niet bekend:

Wazig zicht, aangepaste kleurenblindheid, papiloedeem, retina pigmentatie.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zeer vaak:

CISPLATINE 0,5 - 1 MG/ML PCH
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 april 2011
Bladzijde : 12

Gehoorverlies is bij ongeveer 31% van de patiënten die zijn behandeld met 50 mg/m² cisplatine gedocumenteerd. Het defect is cumulatief, kan irreversibel zijn en is soms beperkt tot één oor. Ototoxiciteit treedt op in de vorm van tinnitus en/of gehoorverlies voor hogere frequenties (4.000 – 8.000 Hz). Bij 10 tot 15% van de patiënten wordt een gehoorverlies voor frequenties van 250-2000 Hz (normale gehoorbereik) waargenomen.

Vaak:

Doofheid en vestibulaire toxiciteit die gepaard gaat met vertigo kan optreden. Eerdere of gelijktijdige craniale bestraling verhoogt het risico op gehoorverlies.

Zelden:

Patiënten kunnen de mogelijkheid om een normaal gesprek te voeren, verliezen. Gehoorverlies geïnduceerd door cisplatine kan ernstig zijn bij kinderen en oudere patiënten (zie rubriek 4.4.).

Hartaandoeningen

Vaak:

Cardiale ritmestoornissen, inclusief bradycardie, tachycardie en andere wijzigingen in het ecg, zoals wijzigingen in het ST-segment, tekenen van myocardial ischemische zijn waargenomen in het bijzonder bij combinatie met andere cytostatische middelen.

Zelden:

Hypertensie en myocardinfarct kunnen voorkomen, zelfs tot enkele jaren na de chemotherapie. Ernstige coronaire hartziekte.

Zeer zelden:

Hartstilstand werd gemeld na behandeling met cisplatine gecombineerd met andere cytostatica.

Niet bekend:

Hartaandoening.

Bloedvataandoeningen

Vaak:

Flebitis kan ontstaan op de plaats van injectie na de intraveneuze toediening.

Zeer zelden:

Vasculaire aandoeningen (cerebrale of myocardische, vermindering van de perifere doorbloeding verwant aan het syndroom van Raynaud) zijn in verband gebracht met chemotherapie met cisplatine.

Niet bekend:

Trombotische microangiopathie (hemolytisch uremisch syndroom).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak:

Dyspneu, pneumonia en ademhalingsproblemen.

Niet bekend:

Pulmonair embolisme.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak:

CISPLATINE 0,5 - 1 MG/ML PCH
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 april 2011
Bladzijde : 13

Anorexie, misselijkheid, braken en diarree treden op tussen 1 tot 4 uur na toediening van cisplatine (zie rubriek 4.4).

Soms:

Metalige neerslag in het tandvlees.

Zelden:

Stomatitis, diarree.

Lever- en galaandoeningen

Vaak:

Abnormale leverfunctie met verhoogde serumtransaminasen en bilirubine is reversibel.

Zelden:

Verlaagde albuminespiegels zijn waargenomen en kunnen mogelijk in verband gebracht worden met de behandeling met cisplatine.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak:

Erythema en huidzweer kunnen ontstaan op de plaats van injectie na een intraveneuze toediening.

Soms:

Alopecia.

Niet bekend:

Huiduitslag.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend:

Spierspasmen.

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer vaak:

Renaal falen^b na de toediening van een eenmalige of meervoudige dosis cisplatine. Na een eenmalige toediening van een intermediaire dosis (20 mg/m² tot < 50 mg/m²) kan er een lichte, reversibele renale disfunctie waargenomen worden. De toediening van een eenmalige hoge dosering (50 - 120 mg/m²) of een herhaalde dagelijkse toediening van cisplatine kan nierfalen met tubulaire renale necrose veroorzaken die zich voordoet als uremie en anurie. Nierfalen kan irreversibel zijn.

De nefrotoxiciteit is cumulatief en kan 2-3 dagen of twee weken na de eerste dosis cisplatine optreden. Het serumcreatinine- en ureumgehalte kan toenemen. Zonder voldoende hydratatie werd er in 28-36% van de patiënten die behandeld werden met een eenmalige dosis van 50 mg/m² cisplatine nefrotoxiciteit waargenomen (Zie rubriek 4.4).

Hyperuricemie kan asymptomatisch blijven of kan zich voordoen als jicht. Hyperurikemie werd bij 25-30 % van de patiënten gemeld in combinatie met nefrotoxiciteit. Hyperurikemie en hyperalbuminemie kunnen predisponeren voor cisplatine-geïnduceerde nefrotoxiciteit.

Niet bekend:

Acuut nierfalen.

CISPLATINE 0,5 - 1 MG/ML PCH
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 april 2011

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 14

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms:

Stoornissen bij de spermatogenese en ovulatie, en pijnlijke gynaecomastie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen

Zeer vaak:

Koorts.

Vaak:

Toedieningsplaats extravasatie

Soms:

De hik, asthenie, malaise.

^a Infectieuze complicaties hebben geleid tot overlijden bij sommige patiënten.

^b Stijging in BUN en creatinine, serum ureumzuur en/of verminderde creatinineklaring worden geplaats onder nierinsufficiëntie/falen.

^c Lokale toxiciteit van de zachte weefsels inclusief weefselcellulitis, fibrose en necrose (vaak), pijn (vaak), oedeem (vaak) en erytheem (vaak) als gevolg van extravasatie.

4.9 Overdosering

Voorzichtigheid is geboden om een onbedoelde overdosis te voorkomen.

Een acute overdosering kan resulteren in nierfalen, leverfalen, doofheid, oculaire toxiciteit (inclusief het loskomen van de retina), significante myelosuppressie, onbehandelde misselijkheid en braken en/of neuritis.

In geval van een overdosering (> 200 mg/m²) kan er een directe invloed op het ademhalingscentrum optreden wat gepaard kan gaan met levensbedreigende ademhalingsstoornissen en een verstoring van het zuur/base-evenwicht als gevolg van passage van de bloed-hersenbarrière.

Een overdosering kan fataal zijn.

Er is geen specifiek antidotum bij een overdosering van cisplatine. Ook als hemodialyse binnen 4 uur na de overdosering gestart wordt heeft het een klein effect op de eliminatie van cisplatine vanuit het lichaam doordat cisplatine sterk en snel fixeert aan proteïnen.

Efficiënte hydratatie en osmotische diurese kan helpen in de verlaging van toxiciteit, als dit onmiddellijk na de overdosering wordt gedaan.

Behandeling van een overdosering bestaat vooral uit het algemene ondersteunende maatregelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

CISPLATINE 0,5 - 1 MG/ML PCH
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 april 2011

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 15

Farmacotherapeutische categorie: andere antineoplastische stoffen, platina verbindingen.
ATC-code: L01XA01

Cisplatine is een anorganische stof die een zwaar metaal [cis-diamminedichloor-platina (II)] bevat. Deze stof remt de DNA-synthese door de vorming van dwarsverbindingen binnenin en tussen de DNA-strengen. De eiwit- en RNA-synthese wordt in mindere mate ook geremd.

Hoewel het belangrijkste werkingsmechanisme van cisplatine de remming van de DNA-synthese lijkt te zijn, kunnen er ook andere mechanismen, waaronder het vergroten van de tumorimmunogeniciteit, betrokken zijn bij de antineoplastische activiteit. De oncolytische eigenschappen van cisplatine zijn vergelijkbaar met die van alkylerende stoffen. Cisplatine heeft ook immunosuppressieve, radiosensitiserende en antibacteriële eigenschappen. Cisplatine lijkt niet celcyclusspecifiek te zijn. De cytotoxische werking van cisplatine wordt veroorzaakt door de binding aan alle DNA-basen, waarbij de voorkeur uitgaat naar de N-7 positie van guanine en adenosine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze toediening wordt cisplatine snel gedistribueerd naar alle weefsels; cisplatine dringt slecht door in het centrale zenuwstelsel. De hoogste concentraties worden bereikt in de lever, nieren, blaas, spieren, huid, testikels, prostaat, pancreas en milt.

Na intraveneuze toediening is de eliminatie van filterbaar, niet-eiwitgebonden cisplatine bifasisch, met een initiële en terminale halfwaardetijd van respectievelijk 10-20 minuten en 32-53 minuten.

De eliminatie van de totale hoeveelheid platina is trifasisch met halfwaardetijden van respectievelijk 14 minuten, 274 minuten en 53 dagen.

Cisplatine wordt voor 90% aan plasma-eiwitten gebonden.

De uitscheiding verloopt voornamelijk via de urine: 27-43% van de toegediende dosis wordt teruggevonden in de urine gedurende de eerste vijf dagen na de behandeling. Platina wordt tevens uitgescheiden via de gal.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Chronische toxiciteit

Bij chronische toxiciteitmodellen werden aanwijzingen voor nierbeschadiging, beenmergdepressie, maagdarfstoornissen en ototoxiciteit waargenomen.

Mutageniteit en carcinogeniteit

Cisplatine is mutageen in talloze *in vitro*- en *in vivo*-tests (bacteriële testsystemen, chromosoomafwijkingen in dierlijke cellen en in weefselculturen). Van cisplatine is bij lange-termijn-onderzoek aangetoond dat het bij muizen en ratten een carcinogene werking heeft.

Reproductieve toxiciteit

CISPLATINE 0,5 - 1 MG/ML PCH
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 april 2011

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 16

Bij muizen is gonadale suppressie, resulterend in amenorroe of azoöspermie gezien, welke irreversibel kan zijn en infertiliteit tot gevolg kan hebben. Bij vrouwelijke ratten induceerde cisplatine morfologische veranderingen in de ovaria, wat gedeeltelijke en reversibele onvruchtbaarheid veroorzaakte.

Studies bij ratten hebben aangetoond dat blootstelling gedurende de zwangerschap tumoren kan veroorzaken bij volwassen nakomelingen.

Cisplatine is bij muizen en ratten embryotoxisch, en bij beide soorten zijn misvormingen gemeld.

Cisplatine wordt uitgescheiden via de moedermelk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties

Natriumchloride

Zoutzuur 1N voor pH-instelling

Natriumhydroxide 1N voor pH-instelling

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Breng niet in contact met aluminium. Cisplatine reageert met aluminium, wat tot de vorming van een zwart precipitaat van platina leidt. Daarom moeten alle aluminium bevattende intraveneuze infuussets, naalden, katheters en spuiten vermeden worden. Cisplatine valt uiteen in oplossingen met een lage chloridenconcentratie; de chloridenconcentratie moet ten minste gelijk zijn aan 0,45% natriumchloride. Gezien het ontbreken van compatibiliteitsstudies, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Antioxidantia (zoals natriummetabisulfiet), bicarbonaten (natriumbicarbonaat), sulfaten, fluorouracil en paclitaxel kunnen cisplatine in infuussystemen inactiveren.

6.3 Houdbaarheid

Voor openen

Concentraat voor oplossing voor infusie 0,5 mg/ml:

- 20 ml: 2 jaar
- 50 ml: 2 jaar
- 100 ml: 3 jaar

Concentraat voor oplossing voor infusie 1 mg/ml:

- 10 ml: 18 maanden
- 50 ml: 3 jaar
- 100 ml: 3 jaar

CISPLATINE 0,5 - 1 MG/ML PCH
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 april 2011

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 17

Na verdunning

Na verdunning met infusievloeistoffen zoals beschreven in rubriek 6.6 kan het product maximaal 14 dagen bewaard worden bij kamertemperatuur (15-25°C) en beschermd tegen licht.

Blootstelling aan daglicht dient te worden beperkt tot 6 uur. Wanneer de 6 uur worden overschreden, dan dienen de zakken zorgvuldig in aluminiumfolie te worden gewikkeld om zo de inhoud tegen daglicht te beschermen.

Vanuit microbiologisch standpunt moet dit product onmiddellijk gebruikt worden. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt vallen de in-use houdbaarheid en de bewaarcondities vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zullen deze normaliter niet langer dan 24 uur bedragen bij 2 tot 8°C, behalve wanneer de verdunning plaats heeft gevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Cisplatine 0,5 mg/ml PCH, concentraat voor oplossing voor infusie:

Onverdunde oplossing. Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren. Bewaar de injectieflacons in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Cisplatine 1 mg/ml PCH, concentraat voor oplossing voor infusie:

Onverdunde oplossing. Bewaren bij 15- 25°C. Bewaar de injectieflacons in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht. Wanneer de oplossing niet helder is of wanneer er een onoplosbare neerslag is gevormd, mag de oplossing niet gebruikt worden.

Voor de houdbaarheid van het verdunde geneesmiddel: zie rubriek 6.3.

Bewaar verdunde oplossingen niet in de koelkast of vriezer.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Cisplatine 0,5 mg/ml PCH, concentraat voor oplossing voor infusie:

Bruine, type I glazen injectieflacons van 20, 50 en 100 ml met butylrubber stop, aluminium sluiting en kunststof klikdop.

Cisplatine 1 mg/ml PCH, concentraat voor oplossing voor infusie:

Bruine, type I glazen injectieflacons van 10, 50 en 100 ml met butylrubber stop, aluminium sluiting en kunststof klikdop.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding en behandeling van het product

CISPLATINE 0,5 - 1 MG/ML PCH
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 april 2011
Bladzijde : 18

Zoals met alle anti-neoplastische producten is voorzichtigheid geboden bij de bereiding van cisplatine. Verdunning dient plaats te vinden onder aseptische condities door daarvoor getraind personeel. Er dienen beschermende handschoenen te worden gedragen. Voorzorgsmaatregelen dienen te worden genomen om het contact met huid en slijmvliezen te vermijden. Mocht er toch contact met de huid optreden, dan dient de huid onmiddellijk te worden gewassen met zeep en water. In geval van huidcontact zijn tintelingen, branderig gevoel en roodheid waargenomen. In geval van contact met het slijmvlies dient met een ruime hoeveelheid water gespoeld te worden. Na inhalatie zijn dyspneu, pijn op de borst, keelirritatie en misselijkheid gemeld.

Zwangere vrouwen dienen het contact met cytostatica te vermijden.

Lichaamsafvalstoffen en braaksel dienen met voorzichtigheid te worden afgevoerd.

Wanneer de oplossing troebel is of wanneer er een onoplosbare neerslag wordt waargenomen, dan dient de flacon te worden verwijderd.

Een beschadigde flacon moet met dezelfde voorzorgen worden bekeken en behandeld als gecontamineerd afval. Gecontamineerd afval moet worden bewaard in speciaal hiervoor geschikte afvalcontainers. Zie de rubriek "afval".

Bereiding van de intraveneuze toediening

Neem de hoeveelheid oplossing uit de flacon die nodig is en verdun met ten minste 1 liter van de volgende oplossingen:

- 0,9 % natriumchloride
- mengsel van 0,9 % natriumchloride/5 % glucose (1:1), (resultierend in de eindconcentraties: 0,45 % natriumchloride, 2,5 % glucose)
- 0,9 % natriumchloride en 1,875 % mannitol voor injectie
- 0,45 % natriumchloride, 2,5 % glucose en 1,875 % mannitol voor injectie

Kijk altijd naar de injectieoplossing voor gebruik. Alleen een heldere oplossing, vrij van deeltjes mag worden toegediend.

Breng **NIET** in contact met injectiemateriaal dat aluminium bevat.
NIET onverdund toedienen.

Met betrekking tot de microbiologische, chemische en fysische stabiliteit van het onverdunde product, zie rubriek 6.3.

Afval

Alle materialen die zijn gebruikt voor de bereiding en toediening, of die op wat voor manier dan ook in contact zijn geweest met cisplatine, moeten worden afgevoerd in overeenstemming met lokale richtlijnen voor cytotoxica.

CISPLATINE 0,5 - 1 MG/ML PCH
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 april 2011

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 19

Restanten van de geneesmiddelen en alle materialen die zijn gebruikt voor de verdunning en toediening moeten vernietigd worden in overeenstemming met de standaard ziekenhuisprocedures relevant voor cytotoxische middelen en in overeenstemming met lokale voorschriften voor de verwijdering van gevaarlijk afval.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pharmachemie BV
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 101429, concentraat voor oplossing voor infusie 0,5 mg/ml
RVG 101430, concentraat voor oplossing voor infusie 1mg/ml

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Eerste verlening van de vergunning: 16 januari 2009
Hernieuwing van de vergunning: 31 augustus 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 4.3 t/m 4.9: 1 juli 2011

0411.4v.JK