

25D30**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Carboplatine Hospira Onco-Tain 150 mg/15 ml oplossing voor injectie / infusie
Carboplatine Hospira Onco-Tain 450 mg/45 ml oplossing voor injectie / infusie
Carboplatine Hospira Onco-Tain 600 mg/60 ml oplossing voor injectie / infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

10 mg/ml.

Carboplatine Hospira Onco-Tain 150 mg/15 ml oplossing voor injectie / infusie:
Carboplatine 150 mg – Hulpstof: Water voor injecties q.s. ad 15 ml.

Carboplatine Hospira Onco-Tain 450 mg/45 ml oplossing voor injectie / infusie:
Carboplatine 450 mg – Hulpstof: Water voor injecties q.s. ad 45 ml.

Carboplatine Hospira Onco-Tain 600 mg/60 ml oplossing voor injectie / infusie:
Carboplatine 600 mg – Hulpstof: Water voor injecties q.s. ad 60 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie / infusie.

Wijze van toediening: intraveneus gebruik (IV).

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1. Therapeutische indicaties**

Carboplatine Hospira is aangewezen voor de behandeling van gemetastaseerd ovariumcarcinoom (van epitheliale oorsprong), bij wijze van initiële behandeling of tweedelijnsbehandeling, wanneer andere therapeutische middelen hebben gefaald.

Carboplatine Hospira is eveneens aangewezen voor de behandeling van kleincellige en niet-kleincellige carcinomen van de long en voor de behandeling van het epidermoïd carcinoom van hoofd en hals.

Een belangrijke respons werd opgemerkt wanneer carboplatine werd gebruikt voor de behandeling van baarmoederhalscarcinoom (*cervix uteri*).

4.2. Dosering en wijze van toedieningOpmerking:

Naalden of perfusiesets die aluminiumdelen bevatten die in contact kunnen komen met carboplatine, mogen noch voor de voorbereiding noch voor de toediening gebruikt worden. Het aluminium reageert chemisch met carboplatine en veroorzaakt een neerslag en/of een verlies in werking. Behandelings- en

verwijderingsprocedures van dit soort afval van oncolytica moeten nog worden opgesteld. Er werden reeds verschillende richtlijnen hierover gepubliceerd. Er bestaat geen overeenstemming die toelaat zich uit te spreken over de noodzaak of de toepasselijkheid van de aanbevolen procedures in deze richtlijnen.

Gedurende de voorbereiding en de toediening moeten de veiligheidsmaatregelen voor gevaarlijke producten worden gevolgd. De voorbereiding moet worden uitgevoerd door personeel opgeleid in veilig gebruik en mits het dragen van beschermende handschoenen, gezichtsmasker en beschermende kledij.

Dosering:

Carboplatine Hospira wordt uitsluitend via intraveneuze weg toegediend, hetzij na oplossing van het gelyofiliseerde poeder, hetzij door gebruik te maken van de gebruiksklare oplossing.

De aanbevolen dosis carboplatine bij volwassen patiënten die geen voorgaande behandeling hebben gekregen en met een normale nierfunctie, bedraagt 400 mg/m² in één enkele toediening via een perfusie van 15 tot 60 minuten.

De behandeling met Carboplatine Hospira mag slechts worden herhaald na een tussenperiode van 4 weken en/of nadat het aantal neutrofielen en thrombocyten tot 2.000 respectievelijk 100.000 cellen/mm³ minimum gestegen is. Het aantal toedieningen (kuren) is afhankelijk van de klinische respons en van de toestand van de patiënt.

Een vermindering van de aanvangsdosis met 20 à 25% wordt aanbevolen voor patiënten met volgende risicofactoren:

- een voorafgaande myelosuppressieve behandeling
- een lage "performance"-score (ECOG – Zubrod 2-4 of Karnofsky lager dan 80).

Om in staat te zijn de eerstvolgende dosis aan te passen, is het nodig iedere week de hematologische formule tijdens de eerste cyclus met carboplatine te controleren.

Verstoorde nierfunctie:

Patiënten die creatinine-klaringwaarden lager dan 60 ml/min. vertonen, lopen een verhoogd risico op ernstige myelosuppressie. De incidentie van ernstige leukopenie, neutropenie of thrombocytopenie bedroeg ongeveer 25% bij toepassing van volgende doseringen:

- Carboplatine 250 mg/m² I.V. op dag 1 bij patiënten met een basis-creatinine-klaring tussen 41 en 59 ml/min.
- Carboplatine 200 mg/m² I.V. op dag 1 bij patiënten met een basis-creatinine-klaring tussen 16 en 40 ml/min.

Er zijn onvoldoende gegevens bekend die toelaten om aanbevelingen te doen bij patiënten van wie de creatinine-klaring gelijk is aan of lager is dan 15 ml/min.

Alle hierboven vermelde aanbevelingen zijn geldig voor de eerste behandelingscyclus. De daaropvolgende doseringen moeten aan de tolerantie van de patiënt en de gewenste myelosuppressie worden aangepast.

Het optimaal gebruik van Carboplatine Hospira in combinatie met andere myelosuppressieve agentia vereist een aanpassing van de dosis in functie van het soort behandeling en het gebruikte schema.

Bij patiënten van 65 jaar en ouder kan een aanpassing van de aanvangs- of latere dosis nodig blijken in functie van de fysieke toestand van de patiënt.

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en de efficiëntie bij gebruik van Carboplatine Hospira (150 mg/450 mg/600 mg) bij kinderen werden nog niet bestudeerd.

Andere berekeningswijze van de dosis:

De dosis carboplatine kan worden berekend aan de hand van een wiskundige formule, waarbij rekening wordt gehouden met de nierfunctie van de patiënt of met de nierfunctie en de gewenste plaatjesgrenswaarde. In tegenstelling tot de empirische bepaling op basis van het lichaamsoppervlak kunnen - door gebruik te maken van deze formule - de individuele schommelingen van de nierfunctie gecompenseerd worden zodat hetzij een onderdosering (bij patiënten met een bovengemiddelde nierfunctie), hetzij een overdosering bij patiënten met verstoorde nierfunctie vermeden wordt.

De berekeningsformule van Calvert berust op de glomerulaire filtratiesnelheid (GFS) (in ml/min.) en het gebied onder de curve (AUC) in functie van de tijd:

$$Dosis \text{ (in mg)} = \text{gebied onder de curve} \times (GFS + 25).$$

Opmerking: de formule van Calvert levert een totale dosis carboplatine berekend in mg en niet in mg/m² op.

Beogd AUC (= gebied onder de curve)	Therapeutisch schema	Voorbehandeling
5-7 mg/ml x min.	monotherapie met carboplatine	nee
4-6 mg/ml x min.	monotherapie met carboplatine	ja
4-6 mg/ml x min.	carboplatine + cyclofosfamide	nee

Bij patiënten die voordien een zware chemotherapie gevolgd hebben en aan wie men Carboplatine Hospira als monotherapie wenst toe te dienen, dient de berekeningsformule van Egorin als volgt gebruikt te worden:

$$D = 0,091 \left[\frac{Cl_{CR}}{BSA} \right] \left[\left(\frac{P_a - N}{P_a} \times 100 \right) - 17 \right] + 86$$

D = hoeveelheid Carboplatine in mg/m²

Cl_{CR} = creatinine-klaring in ml/min.

BSA = lichaamsoppervlak in m²

P_a = aantal plaatjes vóór de behandeling

N = gewenst minimumaantal plaatjes

Zware chemotherapie definiëren wij als een behandeling bestaande uit één van volgende therapieschema's: mitomycine C, nitrosurea, cyclofosfamide en cisplatine, combinatie van vijf of meer verschillende chemotherapeutische middelen; radiotherapie ≥ 4.500 rad afgegeven aan een bestralingsveld van ten hoogste 20 cm x 20 cm of afgegeven aan meerdere velden.

Wijze van toediening: intraveneus gebruik (IV).

4.3. Contra-indicaties

Carboplatine Hospira is tegenaangewezen:

- bij patiënten met overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere platina bevattende verbindingen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- bij patiënten die voorafgaand een ernstige nierinsufficiëntie vertonen; (creatinine-klaring <30 ml/min) tenzij naar het oordeel van de arts en van de patiënt de mogelijke voordelen van de behandeling tegen de risico's opwegen.
- bij patiënten met een erge myelosuppressie
- bij patiënten met bloedende tumoren
- bij gelijktijdig gebruik van de vaccinatie tegen gele koorts (zie rubriek 4.5)

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Carboplatine is een zeer toxisch geneesmiddel met een geringe therapeutische breedte en het optreden van een therapeutisch effect is onwaarschijnlijk zonder enige tekenen van toxiciteit.

Hematologische toxiciteit

Myelosuppressie:

De myelosuppressie verhoogt bij de patiënten die vooraf behandeld werden (in het bijzonder met cisplatinum) en/of van wie de nierfunctie aangetast is.

De initiële dosis van carboplatine moet op aangepaste wijze worden verminderd bij deze groep van patiënten (zie rubriek 4.2) en de toxische effecten moeten zorgvuldig worden gecheckt door regelmatige hematologische controles tussen de cycli in.

De combinatie van carboplatine met andere vormen van myelosuppressieve behandelingen moet zorgvuldig gepland worden ten aanzien van de doseringen en het ogenblik van de toediening teneinde de additieve effecten te minimaliseren.

Beenmergonderdrukkende effecten kunnen bijkomend optreden naast de effecten door gelijktijdige chemotherapie. Patiënten met ernstige en aanhoudende beenmergonderdrukking lopen een hoog risico op infectiegerelateerde complicaties waaronder fatale afloop (zie rubriek 4.8). Indien een van deze voorvallen optreedt, moet de behandeling met carboplatine onmiddellijk worden onderbroken en dosisaanpassing of de stopzetting van de behandeling met carboplatine moet overwogen worden.

Toezicht op de hematologische parameters:

De myelosuppressie (leukopenie, neutropenie, trombocytopenie) is afhankelijk van de dosis en is er tevens de beperkende factor van. Een regelmatige controle van de hematologische waarden bij het perifere bloed is aanbevolen gedurende de behandeling met carboplatine en in geval van toxiciteit tot volledige recuperatie. De minimale waarden (nadir) verschijnen gemiddeld op dag 21 bij patiënten die carboplatine in monotherapie toegediend krijgen en op dag 15 voor de patiënten behandeld met Carboplatine in combinatie met andere chemotherapeutica. Over het algemeen kan men aanbevelen geen nieuwe cycli van carboplatine te starten alvorens het aantal leukocyten, neutrofielen en bloedplaatjes genormaliseerd is. De behandeling zou niet vroeger dan 4 weken na de vorige reeks injecties herhaald mogen worden en/of pas na herstel van het aantal leukocyten en aantal bloedplaatjes (respectievelijk 2.000 cellen/mm³ en 100.000 cellen/mm³).

Secundaire leukemie

Jaren na therapie met carboplatine en andere antineoplastische behandelingen zijn gevallen gemeld van acute promyelocytische leukemie (APL) en myelodysplastisch syndroom (MDS)/acute myeloïde leukemie (AML).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Anemie is frequent en cumulatief en vereist heel zelden een transfusie.

Hemolytische anemie met de aanwezigheid van serologische geneesmiddelopgewekte antilichamen is gemeld bij patiënten die behandeld werden met carboplatine. Dit voorval kan fataal zijn.

Hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) is een levensbedreigende bijwerking. Carboplatine moet worden gestaakt bij de eerste tekenen van microangiopathische hemolytische anemie, zoals een snel dalende hemoglobinewaarde met gelijktijdige trombocytopenie, verhoging van serumbilirubine, serumcreatinine, ureumstikstof in bloed of lactaatdehydrogenase (LDH). Nierfalen is mogelijk irreversibel na stopzetting van de behandeling en dialyse kan bijgevolg noodzakelijk zijn.

Lever- en galwegaandoening

Er zijn gevallen gemeld van veno-occlusieve ziekte (sinusoïdaal-obstructiesyndroom), waarvan sommige fataal waren. Patiënten moeten gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van afwijkende leverfunctie of portale hypertensie die niet duidelijk het gevolg zijn van levermetastasen.

Tumorlysisyndroom (TLS)

In de ervaring na het in de handel brengen, is tumorlysisyndroom (TLS) gemeld bij patiënten na het gebruik van carboplatine alleen of in combinatie met andere chemotherapeutische middelen. Patiënten met een hoog risico op TLS, zoals patiënten met hoge proliferatiesnelheid, hoge tumorlast, en hoge gevoeligheid voor cytotoxische middelen, moeten nauwlettend gevolgd worden en gepaste voorzorgsmaatregelen moeten genomen worden.

Reversibel posterieur leuko-encephalopathie syndroom (RPLS)

Er zijn gevallen van reversibel posterieur leuko-encephalopathie syndroom (RPLS) gemeld bij patiënten die carboplatine ontvingen in een combinatiechemotherapie. RPLS is een zeldzame, na stopzetting van de behandeling omkeerbare, zich snel ontwikkelende neurologische aandoening die kan leiden tot convulsies, hypertensie, hoofdpijn, verwardheid, blindheid en andere visuele en neurologische stoornissen (zie rubriek 4.8). De diagnose van RPLS wordt gesteld op basis van hersenscans, bij voorkeur MRI (Magnetic Resonance Imaging).

Waarschuwing:

Carboplatine Hospira moet worden toegediend onder toezicht van een bevoegde geneesheer met ervaring in het gebruik van cytostatica.

Een aangepaste infrastructuur moet beschikbaar zijn teneinde de behandeling in de beste omstandigheden toe te passen en aan de verwikkelingen van deze behandeling het hoofd te kunnen bieden.

De hematologische waarden moeten nauwgezet worden gecontroleerd en er moeten tests van de nier- en leverfunctie worden uitgevoerd.

Het is aanbevolen de hematologische onderzoeken uit te voeren bij het begin van de behandeling en deze elke week te herhalen. Dit laat toe de latere dosering aan te passen. De behandeling van ernstige hematologische toxiciteit kan bestaan uit ondersteunende zorg, anti-infectieuze middelen voor gecompliceerde infecties, transfusies van bloedproducten, autologe beenmergtransplantatie als reddingstherapie, perifere stamceltransplantatie en hematopoëtische middelen (koloniestimulerende factoren). Er moet regelmatig een neurologisch onderzoek plaatsvinden. Er wordt aanbevolen de behandeling met Carboplatine Hospira te onderbreken in geval van myelosuppressie bij abnormale nier- en leverfunctie.

Nierfunctie en combinatie met andere nefrotoxische geneesmiddelen:

Hoewel carboplatine een beperkt nefrotoxisch potentieel bezit, kan een behandeling samen met aminoglycosiden een verhoging van de nier- en gehoortoxiciteit veroorzaken. Aangezien de myelosuppressie veroorzaakt door carboplatine met de nierklaring verbonden is, is het aan te bevelen de dosering aan de nierfunctie aan te passen en in geval van gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen met een nefrotoxisch potentieel (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen is het effect van carboplatine op het hematopoëtische systeem meer uitgesproken en de werking houdt langer aan dan bij patiënten met een normale nierfunctie. In deze risicogroep moet de therapie met carboplatine met bijzondere voorzichtigheid uitgevoerd worden (zie rubriek 4.2).

De incidentie en de ernst van nefrotoxiciteit zouden kunnen toenemen bij patiënten die voor de behandeling met carboplatine een verminderde nierfunctie hadden. Het is niet duidelijk of een geschikt hydratatieschema deze bijwerking kan overwinnen, maar in geval van ernstige wijziging van de nierfunctie is een dosisvermindering of stopzetting van de behandeling vereist. Een verminderde nierfunctie komt meer voor bij patiënten die een eerdere nefrotoxiciteit hadden als gevolg van een behandeling met cisplatine.

Misselijkheid en braken:

Carboplatine kan misselijkheid en braken veroorzaken die erger kunnen zijn bij patiënten die vooraf behandeld werden (in het bijzonder patiënten die vooraf met cisplatine behandeld werden). Premedicatie met anti-emetica en een verlenging van de toedieningsduur van carboplatine (via continue perfusie of

gedurende 5 opeenvolgende dagen) hebben hun doeltreffendheid aangetoond op vlak van een daling in de frequentie en de intensiteit van deze bijwerkingen. Selectieve serotonine (5-HT₃)-receptorantagonisten (bijv. ondansetron) of gesubstitueerd benzamide (bijv. metoclopramide) kunnen bijzonder doeltreffende anti-emetica zijn, en combinatietherapie kan worden overwogen bij patiënten met ernstige of refractaire emetogene effecten.

Neurotoxiciteit en gehoorfuncties:

Hoewel de perifere neurologische toxiciteit gewoonlijk banaal en mild is – beperkt tot paresthesieën en een afname van de osteotendineuze reflexen – is haar frequentie hoger bij patiënten ouder dan 65 jaar en/of bij patiënten die voordien met cisplatine behandeld werden. Monitoring en regelmatige neurologische onderzoeken moeten worden uitgevoerd.

Er dienen audiogrammen gemaakt te worden voorafgaand aan de behandeling en tijdens de behandeling, of wanneer er auditieve symptomen optreden. Bij klinisch relevante verslechtingen van de gehoorfunctie kunnen dosisaanpassingen nodig zijn of moet de behandeling mogelijk worden stopgezet.

Het risico op ototoxiciteit kan toenemen bij gelijktijdige toediening van andere ototoxische geneesmiddelen (bijv. aminoglycosiden)(zie rubriek 4.5).

Overgevoeligheidsreacties:

Men meldt gevallen van allergische reacties op carboplatine. Deze kunnen optreden enkele minuten na de toediening en moeten zo snel mogelijk met aangepaste maatregelen behandeld worden.

Kruisreacties, soms dodelijk, worden voor alle platinaderivaten gemeld (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Er bestaat een toegenomen gevaar voor allergische reacties, met inbegrip van anafylactische reacties, bij patiënten die vooraf werden blootgesteld aan een behandeling met platinaderivaten (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Er zijn meldingen ontvangen van overgevoeligheidsreacties die overgingen in Kounis-syndroom (acuut allergisch kransslagaderspasme dat kan leiden tot myocardinfarct, zie rubriek 4.8). Het Kounis-syndroom kan zich ontwikkelen bij patiënten met of zonder cardiale risicofactoren en kan tot uiting komen door een combinatie van cardiale en allergische symptomen of geïsoleerd. Coronaire vasospasmen kunnen behandeld worden met steroïden en antihistaminica naast spasmolytica.

Visuele stoornissen:

Visuele stoornissen inclusief gezichtsverlies werden gemeld na toediening van hogere doses carboplatine dan deze aanbevolen voor patiënten van wie de nierfunctie aangetast was. Een verbetering en/of een complete terugkeer van het zicht treden enkele weken na stopzetting van de behandeling op.

Geriatrisch gebruik:

In studies over een combinatietherapie met carboplatine en cyclofosfamide hadden oudere patiënten hiermee behandeld meer kans op de ontwikkeling van een ernstige trombocytopenie dan jongere patiënten. Omdat de nierfunctie bij ouderen vaak verminderd is, moet bij het bepalen van de dosering ook met de nierfunctie rekening worden gehouden (zie rubriek 4.2).

Andere:

Zeer hoge doses carboplatine (tot 5 keer de aanbevolen dosis en meer in monotherapie) hebben geleid tot ernstige afwijkingen van de leverfuncties.

Carboplatine kan indien toegediend tijdens de zwangerschap, schade veroorzaken aan de foetus (zie rubriek 5.3).

Het toedienen van levende of levend-verzwakte vaccins bij patiënten die immunodeficiënt zijn als gevolg van chemotherapeutische middelen inclusief carboplatine kan leiden tot ernstige of fatale infecties. Vaccinatie met een levend vaccin moet vermeden worden bij patiënten die carboplatine toegediend krijgen. Gedode of geïnactiveerde entstoffen kunnen gegeven worden, maar de reactie op dergelijke vaccins kan verzwakt zijn.

Pediatrische patiënten:

Auditieve gebreken werden gemeld tijdens de therapie met carboplatine. Ototoxiciteit kan meer uitgesproken zijn bij kinderen. Een jongere leeftijd, een hogere cumulatieve dosis chemotherapie, CZS tumoren, nierinsufficiëntie en gelijktijdige bestraling van het CZS worden als risicofactoren beschouwd. Gevallen van gehoorverlies, intredend na een langere latentieperiode, zijn gemeld geweest bij pediatrie patiënten. Een audiometrische follow-up op lange termijn, met een jaarlijkse gehoortest en met frequentere testen indien gehoorverlies wordt vastgesteld, wordt aanbevolen in deze populatie.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Cumulatieve toxiciteit voor het beenmerg met andere myelosuppressieve substantia of radiotherapie.
- Cumulatieve niertoxiciteit met substantia die potentieel nefrotoxisch zijn. Zie rubriek 4.4. Gelijktijdige behandeling met nefrotoxische of ototoxische medicamenten kan de toxiciteit verhogen of potentiëren als gevolg van de veranderingen van de nierklaring onder de invloed van carboplatine.
- Orale anticoagulantia: Als gevolg van de toename van trombotische risico's in gevallen van tumorziekten is het gebruik van een antibloedstollende behandeling vrij frequent. De hoge intra-individuele variabiliteit van de coagulatie tijdens ziekten en de mogelijkheid van een interactie tussen orale anticoagulantia en antikankerchemotherapie kunnen een hogere frequentie van de NIR-monitoring bij een patiënt behandeld met orale anticoagulantia nodig maken.

Gelijktijdige toediening tegenaangewezen

- Inenting tegen gele koorts: risico van een gegeneraliseerde dodelijke vaccinale ziekte (zie rubriek 4.3)

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

- Levend-verzwakte vaccins (met uitzondering van die tegen gele koorts): risico van systemische, mogelijk fatale ziekte. Dit risico wordt verhoogd bij patiënten die al een immunosuppressie vertonen als gevolg van hun onderliggende ziekte. Wanneer het bestaat, een geïnactiveerd vaccin gebruiken (poliomyelitis).
- Fenytoïne, fosfenytoïne: bij de gelijktijdige inname van carboplatine met fenytoïne bestaat het gevaar voor exacerbatie van het optreden van convulsies door vermindering van de digestieve resorptie van fenytoïne door het cytostaticum ofwel verlies van werkzaamheid van carboplatine door de verhoging van het levermetabolisme onder de invloed van fenytoïne.

Gelijktijdig gebruik overleggen

- Ciclosporine (en door extraplatie tacrolimus en sirolimus): buitensporige immuunsuppressie met risico van lymfproliferatie.
- Aminoglycosiden: het gelijktijdige gebruik van carboplatine met aminoglycoside-antibiotica moet worden benaderd met de nodige voorzichtigheid wegens de cumulatieve nefrotoxiciteit en ototoxiciteit, met name bij patiënten met nierfalen.
- Lisdiuretica: het gelijktijdige gebruik van carboplatine met een lisdiureticum moet met de nodige voorzichtigheid worden benaderd wegens de cumulatieve nefrotoxiciteit en ototoxiciteit.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoedingZwangerschap:

Zoals bij elke chemotherapie moeten gedurende de gehele duur van de behandeling en gedurende ten minste de volgende 7 maanden na de laatste dosis adequate contraceptieve maatregelen worden genomen bij vrouwen die zwanger kunnen worden.

Het geneesmiddel dient tijdens de zwangerschap alleen in levensbedreigende situaties te worden gebruikt of voor ziektes waarvoor veiligere geneesmiddelen niet kunnen worden gebruikt of niet doeltreffend zijn. Als het geneesmiddel tijdens de zwangerschap wordt toegediend of als de patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van carboplatine, moet de patiënt op de hoogte worden gebracht van het mogelijke gevaar voor de foetus.

Carboplatine kan indien toegediend tijdens de zwangerschap, schade veroorzaken aan de foetus (zie rubriek 5.3). Er bestaan geen studies bij zwangere vrouwen.

Vrouwen met een zwangerschapspotentieel moet worden geadviseerd een zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding:

Carboplatine en zijn actieve metabolieten zijn geïdentificeerd in de moedermelk van behandelde moeders. Wegens de mogelijkheid op ernstige bijwerkingen bij zuigelingen moet de borstvoeding tijdens de behandeling en gedurende 1 maand na de laatste dosis worden gestaakt of moet de behandeling worden stopgezet, rekening houdend met het belang van het geneesmiddel voor de moeder.

Vruchtbaarheid:

Gonadale onderdrukking, die in amenorroe of azoöspermie resulteert, kan optreden bij patiënten die een antineoplastische therapie ondergaan. Deze effecten lijken in verbinding te staan met de dosis en de lengte van de therapie en kunnen irreversibel zijn. Voorspelling van de mate van testiculaire of ovariële functionele vermindering wordt bemoeilijkt door het veelvuldig gebruik van combinaties van verschillende antineoplastische middelen, die het moeilijk maken om de effecten van de individuele middelen te beoordelen.

Aan mannen die vrouwelijke partners hebben die zwanger kunnen worden, wordt geadviseerd om adequate contraceptieve maatregelen te nemen gedurende hun behandeling met carboplatine en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis. Zowel mannen als vrouwen moeten advies inwinnen over behoud van de vruchtbaarheid voor het begin van de therapie, wegens de mogelijkheid van een irreversibele onvruchtbaarheid door de behandeling met carboplatine.

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

Er zijn geen studies over de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Carboplatine kan echter leiden tot misselijkheid, braken, afwijkingen van de gezichtsfunctie en ototoxiciteit: het is daarom nodig de patiënten te waarschuwen over het potentiële effect van deze gebeurtenissen op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

De frequentie van de gemelde bijwerkingen is gebaseerd op een cumulatieve database van 1.893 patiënten die enkel een carboplatinebehandeling door injectie hebben gekregen en de postmarketingervaring.

De lijst wordt voorgesteld in de orgaan-systeemclassificatie, met de voorkeurterm van MedDRA term en de frequentie met de volgende frequentiecategorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< (1/10)$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem Orgaan Klasse	Frequentie	MedDRA term
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Zelden	Acute myelogene leukemieën, myelodysplastische syndromen
	Niet bekend	Behandeling gerelateerde secundaire maligniteit
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Infecties*
	Niet bekend	Pneumonie, sepsis/septische shock
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Trombocytopenie, leukopenie, neutropenie en anemie
	Vaak	Bloeding*
	Niet bekend	Falen van beenmerg, koortsneutropenie, hemolytisch-uremiesyndroom

Systeem Orgaan Klasse	Frequentie	MedDRA term
		(HUS), hemolytische anemie (soms fataal)
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Overgevoeligheid, anafylactoïde type reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Tumorlysisyndroom, dehydratie, anorexia, hyponatriëmie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Perifere neuropathie, paraesthesie, verzwakking van de osteotendineuze reflexen, gevoelsstoornissen, dysgueusia
	Niet bekend	Cerebrovasculaire accident*, encephalopathie, reversibel posterieur leuko-encephalopathie syndroom (RPLS)
Oogaandoeningen	Vaak	Visuele storingen (inclusief zeldzame gevallen van gezichtsverlies)
	Niet bekend	Corticale blindheid
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Ototoxiciteit
	Niet bekend	Tinnitus
Hartaandoeningen	Vaak	Cardiovasculaire storing
	Niet bekend	Hartinsufficiëntie*, syndroom van Kounis
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Embolie*, hypertensie, hypotensie, veno-occlusieve aandoening (fataal)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Respiratoire aandoening, interstitiële longziekten, bronchospasmus
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Braken, nausea, buikpijn
	Vaak	Diarree, constipatie, slijmvlies-aandoening
	Niet bekend	Stomatitis, pancreatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Alopecia, huidaandoening
	Zelden	Exfoliatieve dermatitis
	Niet bekend	Urticaria, rash, erytheem, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Musculoskeletale aandoening
Nier en urinewegaandoeningen	Vaak	Urogenitale aandoening
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Asthenie
	Niet bekend	Necrose op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, extravasatie op de injectieplaats, erythema op de injectieplaats, malaise
Onderzoeken	Zeer vaak	Nieren-clearance van creatinine verminderd, bloedureum verhoogd, alkalinefosfatase in bloed

Stelsel Orgaan Klasse	Frequentie	MedDRA term
		verhoogd, aspartaat-aminotransferase verhoogd, test van leverfunctie abnormaal, natrium in bloed verminderd, kalium in bloed verminderd, calcium in bloed verminderd, magnesium in bloed verminderd.
	Vaak	Bilirubine in bloed verhoogd, creatinine in bloed verhoogd, urinezuur in bloed verhoogd

* Fataal in < 1%, fatale cardiovasculaire incidenten in < 1% inclusief hartfalen, longembolie en cerebrovasculair accident gecombineerd.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

De myelosuppressie is de beperkende factor ten aanzien van de posologie van carboplatine.

Wanneer carboplatine in één enkele keer aan de maximaal verdraagbare dosis wordt toegediend aan patiënten met normale basiswaarden, stelt men het volgende vast:

- Thrombocytopenie:
Het aantal bloedplaatjes kan onder de 50.000/mm³ dalen bij 25% van de patiënten. Nadir wordt gewoonlijk de 21^e dag vastgesteld.
- Leukopenie:
Het aantal leukocyten kan dalen onder 2.000/mm³ bij 14% van de patiënten. Nadir gewoonlijk op de 21^e dag.
- Een daling van het hemoglobinegehalte:
Een anemie met hemoglobinewaarden lager dan 8 g/dl is bij 15% van de patiënten met normale basiswaarden waargenomen. De frequentie van anemie verhoogt met een toenemende blootstelling aan carboplatine.
- Neutropenie:
Een aantal neutrofielen lager dan 1.000/mm³ bij 18% van de patiënten, met een nadir op de 21^e dag.

Myelosuppressie kan ernstiger zijn en langer duren bij patiënten:

- met nierinsufficiëntie
- met een voorafgaande behandeling, met name bij patiënten met een voorafgaande behandeling met cisplatine
- met een verminderde "performance"-score
- ouder dan 65 jaar;
- in geval van associatie bij een behandeling met ingrediënten die zelf myelotoxisch zijn

Myelosuppressie is over het algemeen omkeerbaar en is niet cumulatief, wanneer carboplatine als enig middel en volgens de aanbevolen posologie wordt gebruikt.

Infecties en hemorragische verwikkelingen worden respectievelijk gemeld bij 4% en 5% van de patiënten behandeld met carboplatine. Deze complicaties waren bij minder dan 1% van de patiënten dodelijk. Sepsis/septische shock werd ook gemeld.

Nier- en urinewegaandoeningen

De niertoxiciteit eigen aan carboplatine vormt doorgaans geen dosislimiterende factor en vereist geen preventieve maatregelen zoals een intensieve hydratering of een gedwongen diurese. Nochtans kan een verhoging van het ureumgehalte, het creatininegehalte of het urinezuur zich voordoen bij respectievelijk 14%, 6% en 5% van de patiënten. Deze verhogingen zijn over het algemeen matig en omkeerbaar bij ongeveer 50% van de patiënten.

De creatinine-kларing die het meest gevoelige criterium van de nierfunctie is bij patiënten behandeld met carboplatine, dient om de klaring van het geneesmiddel en de medullaire onderdrukking te correleren. 27%

van de patiënten die basiswaarden vertoonden van 60 ml/min. of meer, hadden een vermindering van de creatinine-klaring gedurende de behandeling met carboplatine.

De frequentie en ernst van de nefrotoxiciteit kunnen verhogen bij patiënten van wie de nierfunctie reeds aangetast was vóór de toediening van carboplatine. Er werd niet duidelijk aangetoond of een aangepaste hydratering dit probleem kan oplossen; nochtans dient men de posologie te verminderen of de behandeling te onderbreken bij aanwezigheid van ernstig gestoorde nierfunctietesten.

Maagdarmstelselaandoeningen

- Braken treedt bij 65% van de patiënten op. Van de personen die braken (in het bijzonder zij die met cisplatine voorbehandeld werden) vertoont 1/3 ernstig braken. Nausea werd bij 15% van de patiënten vastgesteld.

De patiënten die vooraf behandeld werden, lijken gevoeliger te zijn voor braken.

De misselijkheid en braakneigingen verdwijnen gewoonlijk binnen 24 uur na de behandeling en kunnen worden beperkt (en zelfs voorkomen) met een anti-emetische behandeling.

- Het braken is frequenter wanneer carboplatine wordt toegediend in combinatie met andere emetica.
- De andere gastro-intestinale klachten waren pijn bij 8% van de patiënten, diarree en obstipatie bij 6% van de patiënten.

Immuunsysteemaandoeningen

Allergische reacties op carboplatine werden af en toe gemeld, zoals erythemateuze uitslag, koorts zonder duidelijke oorzaak of pruritus. Anafylaxis, angio-oedeem en anafylactische reacties, soms fataal, kunnen reeds minuten na injectie van het product optreden (met inbegrip van bronchospasme, dyspnoea, anafylactische shock, urticaria (netelroos), blozen, tachycardie, hypotensie, gezichtsoedeem en piepende ademhaling). Deze reacties kunnen met antihistaminica, adrenaline en/of glucocorticoiden worden tegengegaan. Ze zijn dezelfde als deze vastgesteld na de toediening van andere substanties die platina bevatten en ze kunnen voorkomen tijdens de minuten volgend op de toediening. De incidentie van allergische reacties kan verhogen na eerdere behandeling met platina. Allergische reacties zijn gemeld bij initiële blootstelling aan carboplatine. Patiënten zouden nauwlettend moeten worden geobserveerd op mogelijke allergische reacties en met geschikte middelen worden behandeld.

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Secundaire acute maligniteiten na cytostatische combinatietherapieën met carboplatine worden gemeld.

Oogaandoeningen

Visusstoornissen, met inbegrip van tijdelijk verlies van het gezichtsvermogen (dat volledig kan zijn voor licht en kleuren) of andere stoornissen kunnen voorkomen bij patiënten die worden behandeld met carboplatine. Verbetering en/of volledig herstel van het zicht doen zich doorgaans voor binnen enkele weken nadat de behandeling met het geneesmiddel is stopgezet. Corticale blindheid is gemeld bij patiënten met een afgenomen nierfunctie die een hoge dosis carboplatine kregen.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Men meldt een vermindering van het gehoorvermogen bij 15% van de patiënten behandeld met carboplatine. Deze vermindering bestaat uit een gehoorverlies in de hoge frequenties (4.000-8.000 Hz). Tinnitus werd ook gemeld en zeer zelden werden gevallen van hypoacousis gemeld.

De vermindering van het gehoorvermogen kan aanhouden of erger worden bij patiënten die voorafgaand met cisplatine werden behandeld en bij wie tijdens die behandeling gehoorverlies optrad.

Significant verlies van het gehoor is klinisch waargenomen, wanneer carboplatine werd toegediend in doses hoger dan de aanbevolen hoeveelheid of in combinatie met andere ototoxische stoffen (zie rubriek 4.5).

Ototoxiciteit kan meer uitgesproken zijn bij kinderen, en gevallen van gehoorverlies met vertraagde aanvang zijn gemeld bij pediatrie patiënten (zie rubriek 4.4).

Zenuwstelselaandoeningen

Perifere neuropathie bij 4% van de patiënten. Bij de meerderheid van de patiënten beperkt de neurotoxiciteit zich tot paresthesieën en een vermindering van de peesreflexen.

De frequentie en de intensiteit van dit neveneffect verhogen met de leeftijd van de patiënt (> 65 jaar), bij een langdurige behandeling met carboplatine en bij een voorafgaande behandeling met cisplatinum.

De stoornissen van de gehoorfunctie en andere klinische gevoelsstoornissen van betekenis (met inbegrip van perversie van gezicht en smaak) traden slechts bij 1% van de patiënten op.

Symptomen te wijten aan de toxiciteit voor het centraal zenuwstelsel werden gemeld bij 5% van de patiënten en lijken vaak aan het gebruik van anti-emetica gekoppeld te zijn.

De globale frequentie van de neurologische effecten lijkt hoger te zijn bij patiënten die carboplatine in combinatie krijgen. Dit kan ook het gevolg zijn van een langere cumulatieve blootstelling.

Hart- en bloedvataandoeningen

Geïsoleerde gevallen van cardiovasculaire incidenten (hartzwakte, longembolie) en geïsoleerde gevallen van cerebrovasculaire accidenten worden gemeld.

Lever- en galaandoeningen

Men heeft een wijziging van de leverfunctie vastgesteld bij de patiënten die normale basiswaarden vertoonden: verhoging van het bilirubinegehalte bij 5%, SGOT bij 15% en alkalische fosfatasen bij 24% van de patiënten. De wijzigingen waren over het algemeen matig en reversibel bij ongeveer 50% van de patiënten. Bij een beperkte reeks patiënten behandeld met zeer hoge doses carboplatine gevolgd door een transplantatie van autoloog beenmerg werden ernstige leverfunctiestoornissen vastgesteld.

Gevalen van acute fulminante levercelnecrose traden op na een hoge dosis carboplatine.

Onderzoeken

Bij sommige patiënten werd een vermindering van het gehalte aan elektrolyten in het bloed waargenomen: de gehalten aan natrium, kalium, calcium en magnesium werden verminderd met respectievelijk 29, 20, 22 en 29%.

Met name zijn gevallen van vroege hyponatriëmie gemeld. De elektrolytverliezen zijn gering en meestal verlopen zij zonder enige klinische symptomen.

Over het algemeen is een supplement van elektrolyten niet nodig tijdens de behandeling met carboplatine. Een oorzakelijk verband is nog niet duidelijk vastgesteld, maar er moet rekening worden gehouden met het risico op hyponatriëmie bij patiënten die ook andere risicofactoren vertonen, zoals bij een gelijktijdige behandeling met diuretica.

Een natriumsupplement of een vochtbeperking lost meestal het probleem van hyponatriëmie op.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Alopecia treedt verhoogd op bij patiënten die cisplatine in combinatie met andere cytostatische drugs toegediend krijgen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Reacties ter hoogte van de injectieplaats: lokale reacties na de injectie zoals roodheid, branden, urticaria, zwelling en pijn werden gemeld. Necrose als gevolg van extravasatie werd eveneens gemeld. Koorts, rillingen en mucositis zijn ook soms opgetreden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be - Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9. Overdosering

Er bestaat geen enkel specifiek antidotum in geval van overdosering met carboplatine en elke mogelijke maatregel dient te worden genomen om overdosering te voorkomen. Deze maatregelen omvatten; volledige bewustmaking van het mogelijke gevaar van een overdosis, zorgvuldige berekening van de toe te dienen dosis en beschikbaarheid van adequate voorzieningen op het gebied van diagnostiek en behandeling. De voorspelbare verwickelingen van overdosering zijn te wijten aan de myelosuppressie en aan de verslechtering van de nier- en leverfunctie en van de gehoorfunctie. Het gebruik van hogere doses dan aanbevolen gaat gepaard met gezichtsverlies (zie rubriek 4.4), mogelijk gevolgd door overlijden. Hemodialyse is slechts doeltreffend, en zelfs dan nog maar deels, tot 3 uur na toediening vanwege de snelle en uitgebreide binding van platina aan plasmaproteïnen. Teken en symptomen van overdosering dienen met ondersteunende maatregelen te worden behandeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere antineoplastische middelen, platinahoudende verbindingen, ATC-Code: L01XA02

Carboplatine bezit biochemische eigenschappen die gelijkaardig zijn aan deze van cisplatine. Het veroorzaakt de vorming van verbindingen op het niveau van DNA-ketens, met een vertraging van de celwoekering tot gevolg.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Bij patiënten die een creatinine-klaring gelijk aan of hoger dan 60 ml/minuut vertonen en aan wie carboplatine in doses van 300 tot 500 mg/m² werd toegediend, verminderen de plasmatische concentraties van vrije carboplatine op bifasische wijze met gemiddelde alfa- en beta-halfwaardetijden van 1,6 respectievelijk 3 uur. Totale carboplatine heeft dezelfde initiële halfwaardetijd, terwijl de terminale halfwaardetijd langer is (ongeveer 5 dagen). De totale klaring, het schijnbaar distributievolume en de gemiddelde aanwezigheidsduur in het serum van carboplatine zijn respectievelijk 73 ml/min, 1,6 liter en 3,5 uur. De waarde C_{max} en de oppervlakte onder de curve van de plasmatische concentratie in functie van de tijd (van nul tot oneindig) verhogen op lineaire wijze volgens de dosis. Bijgevolg vertoont carboplatine bij de patiënten van wie de creatinine-klaring gelijk aan of hoger is dan 60 ml/min. en in het kader van de bestudeerde doses, een lineaire farmacokinetiek onafhankelijk van de dosis.

Men heeft in het plasma geen betekenisvolle hoeveelheden van andere vrije en ultrafiltreerbare platinavormen dan carboplatine gevonden, hoewel het platina afkomstig van carboplatine met de plasma-eiwitten verbonden is en langzaam geëlimineerd wordt; de minimale terminale halfwaardetijd bedraagt 5 dagen.

De belangrijkste uitscheiding van carboplatine gebeurt via de nierexcretie. De patiënten die een creatinine-klaring van ongeveer 60 ml/min. of meer vertonen, excreteren 70% van de dosis carboplatine in de urine binnen 12 à 16 uur. Al het in de urine aanwezige platina van 24 uur komt voor onder de vorm van carboplatine en slechts 3% tot 5% van de dosis wordt geëxcreteerd tussen het 24^e en 96^e uur.

Bij patiënten met een creatinine-klaring lager dan 60 ml/min. vermindert de nierklaring of de volledige klaring van carboplatine in verhouding met de vermindering van de creatinine-klaring. Daardoor wordt de dosering van carboplatine gereduceerd bij patiënten die een creatinine-klaring lager dan 60 ml/min. vertonen (zie rubriek 4.2). Er zijn geen voldoende gegevens voorhanden om een mogelijke gal- of darmafscheiding te bepalen.

5.3. Preklinische veiligheidsdata

Niet-klinische studies hebben aangetoond dat carboplatine zowel embryo-toxisch als teratogeen is in ratten. Het is mutageen zowel *in vivo* als *in vitro*. Hoewel de mogelijke carcinogene effecten van carboplatine niet zijn onderzocht, is bewezen dat producten met vergelijkbare werkingsmechanismen en mutageniteit carcinogeen zijn.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

Voor het eerste gebruik: 2 jaar.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van onverdunde carboplatine oplossing in aangepriekte injectieflacons werd aangetoond voor 14 dagen bij 2 tot 8°C, indien beschermd tegen licht.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de bewaartijd en de bewaaromstandigheden onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden normaliter niet langer dan 24 uur bij 2-8°C mogen bedragen, tenzij reconstitutie/verdunding (etc.) heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Verdund:

De chemische en fysische stabiliteit werd aangetoond na verdunding in glucose 5% tot een concentratie 0,2 mg/ml en 3,5 mg/ml gedurende 56 dagen bij 2 tot 8°C in niet-PVC (polyolefine) infuuszakken en beschermd tegen licht.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de bewaartijd en de bewaaromstandigheden onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden normaliter niet langer dan 24 uur bij 2-8°C mogen bedragen, tenzij reconstitutie/verdunding (etc.) heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C, ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunding, zie rubriek 6.3.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Carboplatine Hospira Onco-Tain 150 mg/15 ml oplossing voor injectie / infusie:
1 injectieflacon van 150 mg/15 ml in helder glas type I in een beschermende plastic folie.

Carboplatine Hospira Onco-Tain 450 mg/45 ml oplossing voor injectie / infusie:
1 injectieflacon van 450 mg/45 ml in helder glas type I in een beschermende plastic folie.

Carboplatine Hospira Onco-Tain 600 mg/60 ml oplossing voor injectie / infusie:
1 injectieflacon van 600 mg/60 ml in helder glas type I in een beschermende plastic folie

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Carboplatine Hospira moet vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes of verkleuring. Als er ondoorzichtige deeltjes, verkleuring of vreemde deeltjes te zien zijn, mag de oplossing niet worden gebruikt.

De oplossing bevat geen bewaarmiddelen. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Hospira Benelux BV
Pleinlaan 17
1050 Brussel
België

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

Carboplatine Hospira Onco-Tain 150 mg/15 ml oplossing voor injectie / infusie: BE 165986
Carboplatine Hospira Onco-Tain 450 mg/45 ml oplossing voor injectie / infusie: BE 165977
Carboplatine Hospira Onco-Tain 600 mg/60 ml oplossing voor injectie / infusie: BE 165995

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30.06.1994
Datum van laatste verlenging: 30.06.2009.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2025
Goedkeuring: 10/2025