

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Adriblastina 10 mg Ready To Use oplossing voor injectie
Adriblastina 20 mg Ready To Use oplossing voor injectie
Adriblastina 50 mg Ready To Use oplossing voor injectie
Adriblastina 200 mg Ready To Use oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het actieve bestanddeel is doxorubicinehydrochloride.

- Adriblastina 10 mg Ready To Use oplossing voor injectie bevat 10 mg doxorubicinehydrochloride per 5 ml (2 mg/ml).
- Adriblastina 20 mg Ready To Use oplossing voor injectie bevat 20 mg doxorubicinehydrochloride per 10 ml (2 mg/ml).
- Adriblastina 50 mg Ready To Use oplossing voor injectie bevat 50 mg doxorubicinehydrochloride per 25 ml (2 mg/ml).
- Adriblastina 200 mg Ready To Use oplossing voor injectie bevat 200 mg doxorubicinehydrochloride per 100 ml (2 mg/ml) .

Hulpstof met bekend effect:

Adriblastina 20 mg Ready To Use oplossing voor injectie bevat 35 mg natrium per flacon van 10 ml.
Adriblastina 50 mg Ready To Use oplossing voor injectie bevat 88 mg natrium per flacon van 25 ml.
Adriblastina 200 mg Ready To Use oplossing voor injectie bevat 354 mg natrium per flacon van 100 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Adriblastina, als enige medicatie of in een combinatie met andere cytostatica, is bestemd voor de behandeling van een groot aantal kankers zoals mamma-, long-, blaas-, schildklier-, gastro- en ovariumcarcinomen, osteosarcomen en sarcomen van weke delen, Wilmstumoren, ziekte van Hodgkin en non-Hodgkinlymfomen, neuroblastomen en acute lymfoblastaire en myeloblastaire leukemie.

Adriblastina, intravesicaal toegediend, heeft positieve resultaten geleverd bij oppervlakkige tumoren van de blaas, zowel als profylactische behandeling (na transurethrale resectie) als bij therapeutisch gebruik.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Aanbevolen dosering en duur van de behandeling:

De dosering wordt gewoonlijk berekend op basis van de lichaamsoppervlakte. Als monotherapie is de aanbevolen dosis 60-75 mg/m² bij volwassenen. Dezelfde dosis wordt herhaald met een interval van 21 dagen. De totale dosis per cyclus mag verdeeld worden over twee opeenvolgende dagen.

Doseringaanpassing:

Volgens het bloedbeeld

Het doseringsschema moet eveneens rekening houden met de hematologische toestand van de patiënt. In het bijzonder wordt een lagere dosis aangeraden bij patiënten van wie de beenmergfunctie verstoord is door voorafgaande chemotherapie of radiotherapie.

Bejaarde patiënten

Er wordt geen doseringsaanpassing aanbevolen op basis van alleen de leeftijd, maar doses aan de lagere kant van het algemene dosisbereik voor monotherapie (60 tot 75 mg/m² IV om de 21 dagen) kunnen worden gebruikt bij patiënten met onvoldoende beenmergreserves als gevolg van een hoge leeftijd.

Bij leverfunctiestoornis

Aangezien de excretie voornamelijk via de lever verloopt, moet de dosis verlaagd worden bij patiënten met een gestoorde leverfunctie, om een toename van algemene toxiciteit te vermijden. Matige vermindering van de leverfunctie (bilirubine 1,2 tot 3 mg/100 ml) vereist een dosisvermindering van 50%, terwijl een ernstig verminderde leverfunctie (bilirubine > 3 mg/100 ml) een dosisvermindering van 75% vereist. Doxorubicine mag niet toegediend worden aan patiënten met ernstige leverstoornissen (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

Bij kinderen wordt een dosering van 30 mg/m² per dag als IV injectie gedurende 3 opeenvolgende dagen vooropgesteld. Dezelfde dosis wordt om de vier weken herhaald.

Bij obese patiënten en bij patiënten met neoplastische beenmerginfiltratie

Lagere startdosissen of langere intervallen tussen cycli moeten overwogen worden bij obese patiënten en bij patiënten met neoplastische beenmerginfiltratie (zie rubriek 4.4).

Combinatie met andere oncolytica

Wanneer Adriblastina gebruikt wordt in combinatie met andere oncolytica moet de dosis eveneens aangepast worden. Bij toediening van polychemotherapie mag Adriblastina niet gemengd worden met andere cytostatica.

Wijze van toediening

Intravesicale instillatie

Bij intravesicale instillatie is de gebruikelijke dosering 50 mg in 50 ml zoutoplossing. Deze oplossing blijft gedurende 1 uur in de blaas. In geval van lokale toxiciteit (chemische cystitis) moet de dosis geïnstilleerd worden in 50-100 ml zoutoplossing. Deze toediening wordt wekelijks herhaald gedurende de eerste maand en later maandelijks gedurende één jaar. Gedurende de instillatie moet de patiënt geroteerd worden opdat de blaasmucosa extensief in contact zou komen met de oplossing. Men moet de patiënt aanraden niet te drinken gedurende de 12 uren die voorafgaan aan de behandeling. De patiënt moet ook de instructie krijgen om op het einde van de instillatie te urineren.

Intraveneuze weg

De oplossing van Adriblastina Ready To Use, intraveneus toegediend, moet in niet minder dan 3 minuten en niet meer dan 10 minuten worden ingespoten via het slangetje van een lopend infuus met een fysiologische zoutoplossing. Deze methode vermindert het risico op trombose en op extravasatie die kan leiden tot ernstige cellulitis en weefselnecrose. Injectie in kleine bloedvaten of herhaalde injectie in hetzelfde bloedvat kan leiden tot veneuze sclerose (zie rubriek 4.4).

In het geval van toediening via een steriel ingebrachte catheter, moet men er op toezien dat tussen de toediening van heparine en Adriblastina, de catheter met fysiologische zoutoplossing gespoeld wordt (zie rubriek 6.2).

Een profylactische behandeling met anti-emetica wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Contra-indicaties voor IV toediening zijn:
 - persisterende myelosuppressie of ernstige stomatitis ten gevolge van voorafgaande cytotoxische behandelingen;
 - aanwezigheid van veralgemeende infecties;
 - ernstige leverfunctiestoornissen;
 - aanwezigheid van of voorgeschiedenis van ernstige aritmieën of myocardsufficiëntie; voorgeschiedenis van myocardinfarct;
 - voorafgaande behandelingen met doxorubicine, daunorubicine, epirubicine, idarubicine en/of andere anthracyclines en anthracenediones tot op de maximale cumulatieve doses;
 - overgevoeligheid voor doxorubicine of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, andere anthracyclines of anthracenediones (zie rubriek 4.4);
 - borstvoeding (zie rubriek 4.6);
- Contra-indicaties voor intravesicaal gebruik zijn:
 - invasieve tumoren die de blaaswand hebben gepenetreerd;
 - urinaire infecties;
 - inflammatie van de blaas;
 - hematurie;
 - catheterisatieproblemen;
 - overgevoeligheid voor doxorubicine of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, andere anthracyclines of anthracenediones (zie rubriek 4.4);
 - borstvoeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Zoals alle antimitotische producten, mag Adriblastina slechts gebruikt worden onder toezicht van een erkend arts met ervaring in het gebruik van cytostatische chemotherapie.

Patiënten moeten hersteld zijn van acute toxiciteit (zoals stomatitis, neutropenie, trombocytopenie en veralgemeende infecties) ten gevolge van een voorafgaande cytotoxische behandeling, vooraleer de behandeling met Adriblastina te starten.

De systemische klaring van doxorubicine is verminderd bij obese patiënten (d.i. bij patiënten die meer dan 130% van hun ideaal lichaamsgewicht wegen); zulke patiënten moeten nauwgezet opgevolgd worden bij behandeling met volledige doses (zie rubriek 4.2).

Initiële behandeling met Adriblastina moet voorafgegaan worden door een zorgvuldige monitoring van een aantal laboratoriumparameters en van de hartfunctie. Gedurende elke behandelingscyclus moeten de patiënten frequent en zorgvuldig gecontroleerd worden.

Hartfunctie

Cardiotoxiciteit is een risico van anthracyclinebehandelingen dat tot uiting kan komen in vroege (d.i. acute) of late (d.i. uitgestelde) effecten.

Vroege (d.i. acute) effecten

De acute cardiotoxiciteit van Adriblastina omvat voornamelijk sinustachycardie en/of ECG-abnormaliteiten, zoals niet-specifieke veranderingen van het ST-segment of de T-golf. Echter, tachyarritmieën zoals vroegtijdige ventriculaire contracties, ventriculaire tachycardie, bradycardie zowel als atrioventriculair blok en bundeltakblok (arborisatieblok) werden ook al gemeld. Met uitzondering van maligne cardiale dysritmieën, hebben deze effecten geen voorspellende waarde voor verdere ontwikkeling van uitgestelde cardiotoxiciteit en worden ze in het algemeen niet beschouwd als een indicatie om de behandeling stop te zetten.

Late (d.i. uitgestelde) effecten

Uitgestelde cardiotoxiciteit ontwikkelt zich voornamelijk tijdens het verloop van de behandeling met Adriblastina en tot twee-drie maanden erna, maar kan ook later (verscheidene maanden tot jaren na het beëindigen van de behandeling) optreden.

Uitgestelde cardiotoxiciteit uit zich door symptomen en tekens van ventriculaire dysfunctie (verminderde linkerventrikel-ejectiefractie [LVEF]) en/of congestieve hartinsufficiëntie, potentieel fataal, zoals dyspnoe, longoedeem, (enkel)oedeem, cardio- en hepatomegalie, oligurie, ascites, pleurale effusie en galopritme. Cardiomyopathie door anthracyclines gaat gepaard met een blijvende vermindering van het QRS-voltage en een verlenging buiten de normale grenzen van het systolisch tijdsinterval (PEP/LVET) en een vermindering van de ejectiefractie. Subacute effecten, zoals pericarditis/myocarditis werden ook gerapporteerd. Levensbedreigende congestieve hartinsufficiëntie is de meest ernstige vorm van anthracycline-geïnduceerde cardiomyopathie en vertegenwoordigt de cumulatieve dosis-beperkende toxiciteit van het geneesmiddel.

De hartfunctie moet vóór de behandeling met Adriblastina bepaald worden en moet gedurende de hele behandelingsperiode gecontroleerd worden om het risico van ernstige hartbeschadiging te voorkomen. Dit risico kan verminderd worden door regelmatige controle van de LVEF gedurende de behandeling met onmiddellijke stopzetting van doxorubicine bij eerste tekenen van beschadiging. Hoewel endomyocardiale biopsie wordt erkend als de meest aangewezen diagnostische manier om anthracycline-geïnduceerde cardiomyopathie te detecteren, kan dit invasief onderzoek niet gemakkelijk op routinebasis worden uitgevoerd. De geschikte kwantitatieve methode voor herhaalde bepaling van de hartfunctie (evaluatie van LVEF) bestaat uit echocardiografie (ECHO) of radio-isotopische methoden ('multi-gated radionuclide angiography' [MUGA]). Een routinebepaling van de hartfunctie met een electrocardiogram (ECG) ofwel een MUGA of een ECHO is aangeraden, voornamelijk bij patiënten met een risico op verhoogde cardiotoxiciteit. Herhaalde MUGA- of ECHO-bepalingen van de LVEF moeten uitgevoerd worden, vooral bij hoge, cumulatieve anthracyclinedosissen. De techniek die gebruikt wordt voor de bepaling moet consistent worden aangehouden gedurende de follow-up. ECG-wijzigingen zijn doorgaans kenmerkend voor een voorbijgaande toxiciteit, maar een vermindering van het QRS-voltage, of een verlenging buiten de normale grenzen van het systolische tijdsinterval kunnen, net zoals een verlaging van de LVEF, kenmerkend zijn voor een typische anthracycline-geïnduceerde cardiomyopathie. Opdat medicamenteuze behandeling efficiënt zou zijn, is het belangrijk een vroegtijdige diagnose te stellen van de myocardletsels.

De kans op het ontwikkelen van congestieve hartinsufficiëntie (CHF) wordt geschat op 1 tot 2% bij een cumulatieve dosis van 300 mg/m², en stijgt langzaam tot bij een cumulatieve dosis van 450 – 550 mg/m²; boven deze cumulatieve doses neemt het risico op ontwikkeling van congestieve hartinsufficiëntie sterk toe en is het aanbevolen de totale dosis van 550 mg/m² niet te overschrijden.

Risicofactoren voor cardiotoxiciteit zijn actieve of sluimerende cardiovasculaire ziekte, voorafgaande of tegelijk toegediende radiotherapie op het mediastinaal/pericardiaal gebied, voorafgaande therapie met andere anthracyclines/anthracenediones en gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de samentrekking van het hart kunnen opheffen of van cardiotoxische geneesmiddelen (bijv. trastuzumab). Anthracyclines, waaronder doxorubicine, dienen niet samen met andere cardiotoxische geneesmiddelen toegediend worden tenzij de hartfunctie van de patiënt zorgvuldig gecontroleerd wordt (zie rubriek 4.5). Patiënten die anthracyclines krijgen na stopzetting van een behandeling met andere

cardiotoxische geneesmiddelen, voornamelijk deze met lange halfwaardetijden als trastuzumab, kunnen ook een groter risico lopen om een cardiotoxiciteit te ontwikkelen. De gerapporteerde halfwaardetijd van trastuzumab is variabel. Trastuzumab kan tot 7 maanden in de circulatie blijven. De artsen dienen bijgevolg zo mogelijk tot 7 maanden na het stopzetten van trastuzumab een op anthracyclines gebaseerde therapie te vermijden. Als dit niet mogelijk is, wordt nauwlettende controle van de hartfunctie van de patiënt aanbevolen.

De hartfunctie moet nauwgezet gecontroleerd worden bij patiënten die hoge cumulatieve dosissen krijgen en patiënten met deze risicofactoren. Cardiotoxiciteit met doxorubicine kan nochtans optreden bij lagere cumulatieve dosissen onafhankelijk van het al of niet aanwezig zijn van deze risicofactoren. Bij patiënten met een verstoorde hartfunctie moet het nut van een verdere behandeling nauwkeurig afgewogen worden tegen het mogelijke risico.

Pediatrie patiënten

Kinderen en adolescenten lopen een groter risico na toediening van doxorubicine een uitgestelde cardiotoxiciteit te ontwikkelen. Het is mogelijk dat vrouwen een groter risico lopen dan mannen. Vervolgevaluaties van het hart worden periodiek aanbevolen om het optreden van dit effect te controleren.

Het is waarschijnlijk dat de toxiciteit van doxorubicine en andere anthracyclines of anthracenediones additief is.

Hematologische en beenmergtoxiciteit

Zoals andere cytotoxische stoffen kan doxorubicine aanleiding geven tot myelosuppressie. Hematologische profielen moeten bepaald worden vóór en gedurende iedere behandelingscyclus met doxorubicine, inclusief totale en gedifferentieerde bepalingen van witte bloedcellen (WBC), rode bloedcellen en bloedplaatjes. Een dosisafhankelijke, reversibele leukopenie en/of granulocytopenie (neutropenie) is de meest uitgesproken uiting van doxorubicine-hematologische toxiciteit en is de meest voorkomende acute dosisbeperkende toxiciteit van het geneesmiddel. Leukopenie en neutropenie kunnen ernstig zijn (en zijn doorgaans ernstiger bij schema's met hoge dosissen). Leukopenie en neutropenie bereiken over het algemeen hun nadir tussen de 10^{de} en de 14^{de} dag van toediening; de aantallen witte bloedcellen en neutrofielen keren gewoonlijk terug naar normale waarden tegen de 21^{ste} dag bij patiënten met een normale regeneratiecapaciteit van het beenmerg. Wanneer ernstige beenmergonderdrukking optreedt, kan een aangepaste beenmergondersteuning (perifere stamcellen en/of koloniestimulerende factoren [CSF]) vereist zijn. Trombocytopenie en anemie kunnen ook optreden. Klinische gevolgen van ernstige myelosuppressie zijn koorts, infecties, septicemie, septische shock, hemorragie, weefselhypoxie of overlijden. Intraveneuze antibiotica moeten onmiddellijk toegediend worden wanneer febriële neutropenie optreedt.

Secundaire leukemie

Secundaire acute myeloïde leukemie, met of zonder een preleukemische fase, werd gerapporteerd bij patiënten die gelijktijdig werden behandeld met anthracyclines. Secundaire leukemie komt meer voor als deze geneesmiddelen worden toegediend in combinatie met DNA-beschadigende antineoplastische stoffen, als patiënten zwaar voorbehandeld werden met cytotoxische geneesmiddelen, of als de dosissen anthracyclines verhoogd werden. Deze leukemieën kunnen een latentieperiode hebben van 1 tot 3 jaar.

Carcinogenese en mutagenese, stoornissen van de vruchtbaarheid (zie rubriek 4.6)

Doxorubicine was genotoxisch in een reeks *in-vitro*- en *in-vivo*testen. Een verhoogde incidentie van mammaire tumoren werd gerapporteerd bij ratten en een trend in vertraging of stopzetting van folliculaire maturatie werd gezien bij teven.

Bij vrouwen kan doxorubicine onvruchtbaarheid veroorzaken gedurende de tijd van toediening. Doxorubicine kan amenorroe veroorzaken. Ovulatie en menstruatie lijken terug te keren na het beëindigen van de therapie, hoewel premature menopauze kan optreden.

Doxorubicine was schadelijk voor de mannelijke voortplantingsorganen in dierenstudies, leidend tot testiculaire atrofie, diffuse degeneratie van de tubuli seminiferi en hypospermie.

Doxorubicine is mutageen en kan chromosomale schade toebrengen aan menselijke spermatozoa. Oligospermie en azoöspermie kunnen permanent zijn; er werd echter gerapporteerd dat spermatellingen in sommige gevallen terug naar normale waarden terugkeren. Dit kan vele jaren na het beëindigen van de behandeling optreden.

Embryo-foetale toxiciteit

Doxorubicine kan genotoxiciteit veroorzaken. Een effectieve anticonceptie is vereist voor zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten tijdens en gedurende een periode na de behandeling met doxorubicine. Patiënten die na beëindiging van de behandeling kinderen wensen te krijgen, moet worden geadviseerd om genetisch advies in te winnen indien dit nodig en beschikbaar is (zie rubrieken 4.6 en 5.3).

Gastro-intestinale toxiciteit

Mucositis (voornamelijk stomatitis, minder vaak oesofagitis) kan zich voordoen bij patiënten onder behandeling met Adriblastina. Klinische tekens en symptomen van mucositis omvatten pijn of irriterend gevoel, erythema, erosies-ulceraties (dikwijls over de volledige laterale zijde van de tong en op de sublinguale mucosae), bloedingen en infecties. Stomatitis treedt over het algemeen spoedig na de toediening van het geneesmiddel op, en kan in ernstige gevallen binnen enkele dagen evolueren tot mucosale ulceraties, maar is meestal genezen tegen de derde week van de behandeling. Nausea, braken en occasioneel diarree en abdominale pijn kunnen optreden. Ernstige gevallen van braken en diarree kunnen dehydratatie veroorzaken.

Nausea en braken kunnen voorkomen of verlicht worden door toediening van de geschikte anti-emetische behandeling.

Ulceraties en necrose van het colon, en in het bijzonder van het caecum zijn beschreven bij patiënten met een acute non-lymfoblastaire leukemie, behandeld met een cyclus van 3 dagen doxorubicine geassocieerd met cytarabine. Deze kunnen hemorragieën of ernstige, soms dodelijke, besmettingen veroorzaken.

Leverfunctie

Aangezien het hepatobiliair systeem de voornaamste eliminatieweg is voor doxorubicine, kan in geval van verminderde leverfunctie of bij verstoorde galuitscheiding een vertraagde eliminatie van het geneesmiddel optreden, samen met een versterking van de algemene toxiciteit.

Daarom moet de leverfunctie (bilirubine, AST, ALT, alkalische fosfatase) geëvalueerd worden vóór en, indien mogelijk, tijdens de behandeling met Adriblastina, en de dosering moet verlaagd worden bij patiënten met leverfunctiestoornissen. Algemeen gebruikte richtlijnen voor dosisreductie bij leverfunctiestoornissen zijn gebaseerd op volgende gegevens:

<u>serumbilirubine</u>	<u>dosisreductie</u>
1,2 – 3,0 mg/100 ml	50 %
3,1 – 5,0 mg/100 ml	75 %

Zie ook rubriek 4.2.

Doxorubicine mag niet toegediend worden aan patiënten met ernstige leverstoornissen (zie rubriek 4.3).

Effecten op injectieplaats

Phlebosclerosis kan resulteren uit een injectie in een klein bloedvat of uit herhaalde injecties in dezelfde ader. Het risico op flebitis/tromboflebitis op de injectieplaats kan geminimaliseerd worden door de aanbevolen procedure te volgen (zie rubriek 4.2). Erythemateuze strepen langsheen de geïnfuseerde vene zijn niet ongewoon en kunnen lokale flebitis of tromboflebitis voorafgaan.

Extravasatie

Extravasatie van doxorubicine bij IV injectie kan aanleiding geven tot lokale pijn, ernstige weefselbeschadiging (vesicatie, ernstige cellulitis) en -necrose. Moesten zich tekenen of symptomen van extravasatie voordoen tijdens de intraveneuze toediening van Adriblastina, dan moet de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk gestopt worden; de nodige ingrepen ter behandeling van de extravasatie moeten onmiddellijk gestart worden. Om het risico op extravasatie te minimaliseren en zeker te zijn dat de ader behoorlijk doorspoeld wordt na toediening van het geneesmiddel, is het raadzaam het geneesmiddel toe te dienen via de leiding van een correct lopend perfuus van een fysiologische zoutoplossing nadat gecheckt werd dat de naald correct werd ingebracht en gefixeerd.

Andere

Tumorlyssyndroom: Doxorubicine kan de toxiciteit van andere antikankertherapieën versterken. Verergering van cyclofosfamide-geïnduceerde hemorragische cystitis en verhoogde hepatotoxiciteit van 6-mercaptopurine werden gemeld.

Toxiciteit geïnduceerd door bestraling (myocard, mucosa, huid en lever) kan ook toenemen.

Zoals met andere cytotoxische stoffen werden tromboflebitis en trombo-embolische fenomenen, inclusief pulmonair embolisme (in sommige gevallen fataal), gemeld bij het gebruik van doxorubicine.

Doxorubicine kan een hyperuricemie induceren als gevolg van een uitgebreid purinekatabolisme wat gepaard gaat met de door het geneesmiddel geïnduceerde snelle lysis van neoplastische cellen (tumorlyssyndroom). Daarom moeten de bloedspiegels van urinezuur, kalium, calciumfosfaat en creatinine geëvalueerd worden na initiële behandeling. Hydratatie, alkalinisatie van de urine en profylaxis met allopurinol om hyperuricemie te voorkomen kunnen de mogelijke complicaties van het tumorlyssyndroom minimaliseren.

Adriblastina kan de urine een rode kleur geven. De patiënten dienen erover geïnformeerd te worden dat deze verkleuring geen reden tot paniek is.

Immunosuppressieve effecten / Verhoogde gevoeligheid voor infecties:

Toediening van levende of levend-verzwakte vaccins aan door chemotherapeutica, waaronder doxorubicine, immunogecompromitteerde patiënten kan leiden tot ernstige of fatale infecties. Vaccinatie met levend vaccin dient te worden vermeden bij patiënten die doxorubicine krijgen. Gedode of geïnactiveerde vaccins mogen worden toegediend; de respons op dergelijke vaccins kan echter worden verminderd.

Huidreacties en overgevoeligheidsreacties:

Alopecia en onderbreking van de baardgroei komen frequent voor. Deze bijwerking is doorgaans reversibel, waarbij volledige teruggroei van al het haar gebeurt binnen twee-drie maanden na het beëindigen van de therapie.

Opwellingen, huid- en nagelhyperpigmentatie, fotosensibiliteit en overgevoeligheid van de bestraalde huid ("radiation recall reaction") kunnen zich eveneens voordoen.

In zeldzame gevallen kunnen overgevoeligheidsreacties optreden. Urticaria en anafylaxie werden gemeld bij patiënten behandeld met doxorubicine; tekens of symptomen van deze reacties kunnen variëren van huidrash en pruritus tot koorts, rillingen en shock. Het “hand-voet-syndroom” (palmoplantaire erythrodysesthesie of acroerythema) werd ook gerapporteerd.

Bijkomende waarschuwingen en voorzorgen voor andere toedieningswijzen

Toediening van doxorubicine via intravesicale weg kan aanleiding geven tot symptomen van chemische cystitis (zoals dysurie, polyurie, nocturia, strangurie, hematurie, blaasongemakken, necrose van de blaaswand) en blaasconstrictie.

Hulpstof met bekend effect:

Adriblastina 10 mg Ready To Use oplossing voor injectie bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon van 5ml, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

Adriblastina 20 mg Ready To Use oplossing voor injectie bevat 35 mg natrium per flacon van 10 ml, overeenkomend met 2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Adriblastina 50 mg Ready To Use oplossing voor injectie bevat 88 mg natrium per flacon van 25 ml, overeenkomend met 4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Adriblastina 200 mg Ready To Use oplossing voor injectie bevat 354 mg natrium per flacon van 100 ml, overeenkomend met 18% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interacties

Gewenste interacties

In polychemotherapie wordt Adriblastina in combinatie met andere antitumormiddelen toegediend. Behandelingen die de bijwerkingen verminderen (anti-emetica) zijn gewoonlijk geassocieerd.

Ongewenste interacties

Adriblastina wordt voornamelijk gebruikt in combinatie met andere cytotoxische geneesmiddelen waarbij additieve toxiciteit kan optreden vooral met betrekking tot de beenmerg- en hematologische effecten en de gastro-intestinale effecten. Bovendien vereist het terzelfder tijd toedienen van Adriblastina met andere antitumormiddelen die als potentieel cardiotoxisch bekend staan (bijvoorbeeld 5-fluorouracil, cyclofosfamide, cisplatine en taxanen) of met andere cardio-actieve producten (bijvoorbeeld calciumantagonisten) of met radiotherapeutische behandelingen (voornamelijk na pericardium- of mediastinumbestraling) een nauwgezette controle van de hartfunctie gedurende de hele behandeling.

Adriblastina wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever. Gelijktijdige behandelingen die de leverfunctie beïnvloeden kunnen het metabolisme, de farmacokinetiek en therapeutische effectiviteit en/of toxiciteit van Adriblastina beïnvloeden.

De inductie van leverenzymen door barbituraten kan een snellere metabolisatie van Adriblastina en dus een verminderde activiteit veroorzaken.

Cimetidine zou het effect van doxorubicine door competitie kunnen potentiëren.

Paclitaxel kan een verhoging van de plasmaconcentraties van doxorubicine en/of zijn metabolieten veroorzaken wanneer het voor doxorubicine toegediend wordt. Sommige gegevens geven aan dat dit effect gering is wanneer het anthracycline voor paclitaxel toegediend wordt.

Doxorubicine is een belangrijk substraat van de cytochromen P450 CYP3A4 en CYP2D6 en van P-glycoproteïne (P-gp). Significante klinische interacties werden gemeld met remmers van CYP3A4, CYP2D6 en/of P-gp (streptomycine en verapamil), die tot een verhoging van de concentratie en het klinische effect van doxorubicine leiden.

De toevoeging van ciclosporine aan doxorubicine kan leiden tot een verhoging van de AUC voor de twee stoffen die kan te wijten zijn aan een vermindering van de klaring van de uitgangsstoffen en aan een vermindering van het metabolisme van doxorubicine. Artikels uit de literatuur suggereren dat de toevoeging van ciclosporine aan doxorubicine leidt tot een ernstiger en langduriger toxiciteit dan de toxiciteit van doxorubicine alleen. Een coma en/of epilepsieaanvallen werden eveneens beschreven.

Zowel verhogingen (21%-47%) als geen enkele verandering van de AUC van doxorubicine werden opgemerkt bij een gelijktijdige behandeling met 400 mg sorafenib tweemaal daags. Het klinische belang van deze vaststellingen is niet bekend.

Het gelijktijdige gebruik van doxorubicine en warfarine kan een verhoogd risico van hoge INR en consecutieve bloedingen meebrengen. Een dosisvermindering van warfarine kan noodzakelijk zijn met een nauwgezette monitoring van de INR.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Doxorubicine heeft schadelijke farmacologische effecten tijdens de zwangerschap en werd in verband gebracht met het veroorzaken van schade aan de foetus/pasgeborene. Vanwege het embryotoxische potentieel van doxorubicine dient dit geneesmiddel niet te worden toegediend tijdens de zwangerschap (met name tijdens het eerste trimester), tenzij het absoluut noodzakelijk is. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Als een vrouw tijdens de zwangerschap doxorubicine krijgt of zwanger wordt terwijl ze het geneesmiddel gebruikt, dient ze te worden gewaarschuwd voor het mogelijke risico voor de foetus.

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden geadviseerd om tijdens de behandeling niet zwanger te worden en om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 6 maanden en 10 dagen na de laatste dosis. Mannen met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moet worden geadviseerd om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met doxorubicine en gedurende ten minste 3 maanden en 10 dagen na de laatste dosis (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Doxorubicine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Vanwege het risico van ernstige reacties op doxorubicine bij zuigelingen mogen vrouwen geen borstvoeding geven terwijl ze behandeld worden met doxorubicine en gedurende ten minste 10 dagen na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Aangezien doxorubicine, zoals de meeste andere antitumormiddelen, mutageen is, kan het chromosomale beschadigingen induceren in de menselijke kiemcellen. Zowel mannen als vrouwen moeten vóór de behandeling advies inwinnen over vruchtbaarheidsbehoud.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

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

Nihil.

4.8 Bijwerkingen

De gemelde en met doxorubicine geassocieerde bijwerkingen zijn hierna opgelijst volgens het MedDRA-systeem per orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt bepaald: zeer vaak ($\geq 10\%$) ; vaak ($\geq 1\%$ tot $< 10\%$) ; soms ($\geq 0,1\%$ tot $\leq 1\%$) ; zelden ($\geq 0,01\%$ tot $\leq 0,1\%$) ; zeer zelden ($\leq 0,01\%$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel van bijwerkingen

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	Infectie
Vaak	Septicemie
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
Niet bekend	Acute lymfoblastaire leukemie, ernstige myeloblastaire leukemie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak	Leukopenie, neutropenie, anemie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Niet bekend	Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Anorexie
Niet bekend	Dehydratie, hyperuricemie
Oogaandoeningen	
Vaak	Conjunctivitis
Niet bekend	Keratitis, verhoogde tranenvloed
Hartaandoeningen	
Vaak	Congestief hartfalen, sinustachycardie
Niet bekend	Atrioventriculair blok, tachyaritmieën, bundeltakblok
Bloedvataandoeningen	
Soms	Trombo-embolie
Niet bekend	Shock, hemorrhagie, tromboflebitis, flebitis, warmteopwellingen
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Mucositis/stomatitis, diarree, misselijkheid/braken
Vaak	Oesofagitis, abdominale pijn
Niet bekend	Gastro-intestinale bloedingen, maagerosies, colitis, hyperpigmentatie van de orale mucosa
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Hand-voet-syndroom (palmoplantaire erythrodysesthesie of acroerythema), alopecia en onderbreking van de baardgroei
Vaak	Urticaria, rash, huid- en nagelhyperpigmentatie
Niet bekend	Reactie van fotosensibiliteit, overgevoeligheid voor de bestraalde huid ("radiation recall reaction"), jeuk, huidveranderingen

Nier- en urinewegaandoeningen	
Niet bekend	Rode verkleuring van de urine ^a
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Niet bekend	Amenorree, oligospermie, azoöspermie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Asthenie, koorts, rillingen
Vaak	Reactie op toedieningsplaats
Niet bekend	Malaise
Onderzoeken	
Zeer vaak	Verminderde ejectionfractie, ECG-abnormaliteiten, veranderingen in de transaminasespiegels, gewichtstoename ^b
^a Gedurende 1 tot 2 dagen na toediening	
^b Gemeld bij patiënten met borstkanker in vroeg stadium die een adjuvante doxorubicine bevattende therapie krijgen (test NSABP B-15)	

Hartaandoeningen: ventriculaire tachycardie, bradycardie

Bloedvataandoeningen: weefselhypoxie

Huid- en onderhuidaandoeningen: lokale toxiciteit

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.afmps.be

Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Een acute overdosering met doxorubicine resulteert in ernstige beenmergdepressie (voornamelijk leukopenie en trombocytopenie), gastro-intestinale effecten (voornamelijk mucositis) en acute cardiale afwijkingen.

Na toediening van een zeer hoge enkelvoudige dosis Adriblastina is het mogelijk dat binnen de 24 uur myocarddegeneratie en binnen de 10 tot 14 dagen ernstige beenmergdepressie optreden. Behandeling van een acute overdosering bestaat uit hospitalisatie van de patiënt en isolatie in een steriele kamer, intraveneuze toediening van antibiotica, granulocyt- en bloedplaatjestransfusies en behandeling van de gastro-intestinale en cardiale toxiciteitsverschijnselen. Het gebruik van hematopoïetische groeifactoren kan overwogen worden.

Chronische overdosering, wanneer de totale cumulatieve dosis 550 mg/m² overschrijdt, verhoogt het risico op cardiomyopathie en kan resulteren in congestief hartfalen (CHF). Laat optredende hartdecompensatie is met andere anthracyclines waargenomen tot 6 maanden na het stopzetten van de behandeling na een overdosering. Patiënten moeten zorgvuldig geobserveerd worden, en dienen bij de eerste tekenen van hartdecompensatie op conventionele wijze te worden behandeld met digitalispreparaten, diuretica, perifere vasodilatoren en ACE-inhibitoren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: cytostatisch antibioticum, behorend tot de groep van de anthracyclines, *ATC-code:* L01DB01

Werkingsmechanisme

Adriablastina (doxorubicinehydrochloride) is een cytostatisch antibioticum, behorend tot de groep van de anthracyclines, dat snel penetreert in de celstructuur en zich selectief hecht aan de kernstructuren, waardoor het mitoseproces onmiddellijk wordt verstoord, hetgeen leidt tot een onderbreking van de nucleïnezuursynthese (DNA, RNA).

Farmacodynamische effecten

Doxorubicine werd getest bij verschillende experimentele tumoren en bleek bijzonder werkzaam tegen het mammacarcinoom (zowel bij de getransplanteerde als bij de spontane vorm) bij de muis, op het sarcoom 180 (solide of ascitische vorm) en op de tumor van Ehrlich. Doxorubicine was waarschijnlijk werkzaam op lymfoïde gezwellen (leukemieën en lymfomen bij de muis).

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van de schema's met doxorubicine bij de adjuvante behandeling van borstkanker in vroeg stadium is hoofdzakelijk vastgesteld op basis van gegevens die zijn verkregen uit een meta-analyse die in 1998 is gepubliceerd door de *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group* (EBCTCG). De EBCTCG verkrijgt de primaire gegevens over alle relevante onderzoeken, gepubliceerd of niet gepubliceerd, inzake borstkanker in vroeg stadium en werkt deze analyses regelmatig bij. De belangrijkste eindpunten van de studies inzake adjuvante chemotherapie waren recidievrije overleving (RFS) en algehele overleving (OS). De meta-analyses lieten toe cyclofosfamide, methotrexaat en 5-fluoroucil (CMF) zonder chemotherapie (19 studies met 7.523 patiënten) te vergelijken en schema's met doxorubicine en CMF als actieve controlegroep (6 studies met 3.510 patiënten) te vergelijken. Er werden gecombineerde schattingen van de RFS en de OS van deze studies gebruikt voor de berekening van het effect van CMF ten opzichte van geen behandeling. De hazard ratio voor RFS met CMF ten opzichte van geen chemotherapie was 0,76 (BI 95%: 0,71-0,82) en voor OS lag deze op 0,86 (BI 95%: 0,80-0,93). Volgens een voorzichtige schatting van het effect van CMF (onderste tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsgrens van de hazard ratio) en de handhaving op 75% van het effect van CMF op de RFS, is vastgesteld dat de schema's met doxorubicine als niet-inferieur aan CMF zouden moeten worden beschouwd als de bovenste tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsgrens van de hazard ratio lager was dan 1,06; d.w.z. niet meer dan 6% slechter dan CMF. Een vergelijkbare berekening voor de OS zou een non-inferioriteitsmarge van 1,02 vereisen.

In zes (6) gerandomiseerde studies in de EBCTCG-meta-analyse werden de schema's met doxorubicine vergeleken met CMF. In totaal werden er 3.510 vrouwen met borstkanker in vroeg stadium en aantasting van de oksellymfeklieren beoordeeld, waarvan ongeveer 70% premenopauzaal en 30% postmenopauzaal was. Op het moment van de meta-analyse hadden zich 1.745 eerste recidieven en 1.348 sterfgevallen voorgedaan. De analyses toonden aan dat de schema's met doxorubicine ten minste 75% van het historische adjuvante effect van CMF op de RFS in stand hielden en dat ze werkzaam waren. De hazard ratio voor de RFS (dox : CMF) was 0,91 (BI 95%: 0,82-1,01) en voor de OS 0,91 (BI 95%: 0,81-1,03). De grootste van de zes onderzoeken in de EBCTCG-meta-analyse, een multicentrische, open-label, gerandomiseerde studie

(NSABP B-15) werd gehouden bij ongeveer 2.300 vrouwen (80% premenopauzaal; 20% postmenopauzaal) met borstkanker in vroeg stadium en aantasting van de oksellymfeklieren. In deze studie werden 6 cycli standaard-CMF vergeleken met 4 cycli doxorubicine en cyclofosfamide (AC) en 4 cycli AC gevolgd door 3 cycli CMF. Er werd geen statistisch significant verschil in termen van RFS en OS waargenomen.

Voor de klinische veiligheid, zie rubriek 4.8.

Pediatrische patiënten

Het gebruik van doxorubicine bij kinderen is uitgebreid vastgesteld. De dosis, de frequentie en het aantal cycli kunnen variëren afhankelijk van het protocol en de behandelfase.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na toediening van doxorubicine als continu IV infuus (gedurende 48 tot 96 uur of gedurende 21 dagen) zijn de maximale plasmaspiegels zeer verlaagd in verhouding tot de duur van het infuus.

Bij intravesicale instillatie penetreert doxorubicine in de oppervlakkige lagen van het vesicale slijmvlies. De plasmaspiegels blijven meestal onder 2 ng/ml.

Distributie

Bij de patiënten met een normale lever- en nierfunctie daalt de plasmaspiegel van doxorubicine na IV injectie op tri-exponentiële wijze met een zeer snelle eerste distributiefase en een trage laatste eliminatiefase. Doxorubicine wordt matig aan serumeiwitten gebonden (circa 60%).

Biotransformatie

Doxorubicine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever.

Plasmaspiegels van de voornaamste werkzame metaboliet, doxorubicinol, liggen steeds lager en verlopen parallel met die van het onveranderde product.

Eliminatie

De lange eliminatiehalfwaardetijd na systemische toediening is het gevolg van een groot distributievolume van doxorubicine in het weefsel. De galuitscheiding, die de voornaamste eliminatieweg is, komt over een periode van 7 dagen met 40 - 50% van de toegediende dosis overeen.

Lineariteit/non-lineariteit

Er is geen informatie beschikbaar.

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

Een rechtstreekse relatie tussen de plasmaspiegels en het therapeutische effect werd niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In niet-klinische onderzoeken vertoonde doxorubicine een toxiciteitsprofiel dat compatibel is met het profiel van cytotoxica, vooral wat betreft het hemolymfopoïetisch systeem, het spijsverteringskanaal, de huid en de testes. Cardiomyopathieën die congestief hartfalen meebrengen, werden vaak waargenomen. Doxorubicine bleek embryotoxisch wanneer het tijdens de organogenese aan zwangere ratten en konijnen werd toegediend en was teratogeen bij ratten met een verhoogde incidentie van ingewands- en skeletanomalieën. Doxorubicine was schadelijk voor de mannelijke voortplantingsorganen in dierenstudies, leidend tot testiculaire atrofie, diffuse degeneratie van de tubuli seminiferi en hypospermie. Doxorubicine verminderde de vruchtbaarheid van vrouwtjesdieren en bleek zowel voor de moederdieren als de foetussen schadelijk bij toediening tijdens de paar-, zwangerschaps- en borstvoedingsperiode. Een reproductietoxiciteit deed zich voor bij dieren bij toediening van doxorubicine met dosissen die lager lagen dan de aanbevolen dosissen bij de mens rekening houdend met het lichaamsoppervlak.

Doxorubicine was genotoxisch in een reeks *in-vitro*- en *in-vivo* testen. Een verhoogde incidentie van mammaire tumoren werd gerapporteerd bij ratten na intraveneuze toediening van eenmalige of herhaalde dosissen van doxorubicine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Zoutzuur
Natriumchloride
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Het is niet aanbevolen Adriblastina te mengen met andere geneesmiddelen in hetzelfde infuus, in het bijzonder met fluorouracil omdat er een kans op vorming van neerslag bestaat.

Fysico-chemische onverenigbaarheden werden aangetoond met aminofylline, cefalotine, dexamethason, fluorouracil, heparine, hydrocortison. Langdurig contact met alkalische oplossingen, die tot hydrolyse van het middel kunnen leiden, moet worden vermeden.

In het geval van toediening via een steriel ingebrachte catheter, moet men er op toezien dat tussen de toediening van heparine en Adriblastina, de catheter met fysiologische zoutoplossing gespoeld wordt.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (tussen 2°C en 8°C) ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Adriblastina 10, 20, 50 en 200 mg Ready To Use oplossing voor injectie: doos met 1 glazen injectieflacon met een chloorbutylrubberen stop en een aluminium verzegeling met een plastic “flip-off” deksel van 5 ml (=10 mg), 10 ml (=20 mg), 25 ml (=50 mg), of 100 ml (=200 mg). Onco-Tain® is de bescherming aan de buitenkant van de injectieflacon (beschermende plastic folie).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

- **Beschermingsmaatregelen voor het ziekenhuispersoneel dat Adriblastina hanteert**

Omwille van het toxische karakter van dit geneesmiddel worden de volgende beschermingsmaatregelen voor het ziekenhuispersoneel aanbevolen:

- Het personeel moet voldoende opgeleid zijn in het gebruik van de juiste technieken voor het manipuleren van cytostatica.
- Zwangere personeelsleden mogen niet met deze medicatie werken.
- Het personeel dat cytostatica hanteert moet de meest strikte maatregelen toepassen om contact met het product of inhalatie te vermijden: beschermbril, lange beschermjas en wegwerphandschoenen en –maskers.
- Er dient een afgeschermd plaats bepaald te zijn voor de bereiding (bij voorkeur onder een laminar flow). Het werkoppervlak dient beschermd te zijn met absorberend geplastificeerd wegwerppapier.
- Alle voorwerpen die tijdens de bereiding, toediening of schoonmaak gebruikt worden, inclusief de handschoenen, dienen in een hoog-risico-afvalzak weggegooid te worden, en bij hoge temperatuur verbrand te worden.
- Wanneer product werd gelekt of gemorst dient dit behandeld te worden met een verdunde oplossing van natriumhypochloriet (1% vrij chloor), bij voorkeur door onderdompeling; daarna behandelen met water.
- Alle materialen gebruikt bij het opkuisen moeten weggegooid worden zoals hierboven aangegeven.
- Indien het product per ongeluk met de huid in aanraking is gekomen, dient onmiddellijk gespoeld te worden ofwel met zeep en water, ofwel met een natriumbicarbonaatoplossing; schuur de huid echter niet met een schuurborstel
- In geval van contact met de ogen, trek het ooglid terug en spoel het oog met overvloedige hoeveelheden water gedurende minstens 15 minuten. Raadpleeg daarna een arts.
- Was altijd de handen na het uittrekken van de handschoenen.
- Het product moet binnen de 24 uur na het aanprikken van de rubberstop gebruikt worden: verwijder alle ongebruikte resten van de oplossing van het product zoals hierboven beschreven.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Pfizer NV/SA
Pleinlaan 17
1050 Brussel, België

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Adriblastina 10 mg Ready To Use oplossing voor injectie: BE146571
Adriblastina 20 mg Ready To Use oplossing voor injectie: BE146587
Adriblastina 50 mg Ready To Use oplossing voor injectie: BE146596
Adriblastina 200 mg Ready To Use oplossing voor injectie: BE146562

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Adriblastina 10, 20, 50 en 200 mg Ready To Use oplossing voor injectie:
14/02/89

Datum van laatste hernieuwing:

18/01/2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2024

Goedkeuring: 02/2026