

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vumon, 50 mg/5 ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Vumon, concentraat voor oplossing voor infusie bevat per 5 ml 50 mg teniposide (10 mg/ml).

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vumon is bestemd voor de behandeling van:

- Non-Hodgkin lymfomen;
- Ziekte van Hodgkin
- Acute lymfoblasten leukemie met verhoogd risico bij volwassenen en kinderen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Vumon is uitsluitend bestemd voor intraveneuze toediening.

Monotherapie

- a. De dosering bedraagt 30 mg per m² lichaamsoppervlakte per dag gedurende 5 opeenvolgende dagen gevolgd door een rustinterval van 10 dagen. In de regel worden 6 tot 10 behandelingscycli toegepast;

in plaats van de onder a) genoemde kan ook de volgende dosering worden toegepast:

- b. 40 – 50 mg per m² lichaamsoppervlakte per dag – 2 maal per week gedurende 6 tot 9 weken. De dosis mag per week een derde keer gegeven worden wanneer de beenmergreserve het toelaat.

Teneinde remissie te behouden wordt een eenmalige dosis van 100 mg per m² lichaamsoppervlakte om de 10 à 14 dagen aanbevolen. Deze behandeling dient enkele maanden te worden toegepast.

Combinatietherapie

Vumon wordt toegepast in combinatie met verscheidene andere bekende chemotherapeutica.

Wanneer het wordt gebruikt in combinatie met andere myelosuppressieve geneesmiddelen dient de dosering op juiste wijze te worden verminderd.

Perifere bloedtellingen dienen te worden uitgevoerd, en, indien noodzakelijk, de toestand van het beenmerg te worden bepaald.

Dosering bij kinderen

De totale dosis per cyclus is 300 mg/m², toegediend over een periode van 3-5 dagen. De cyclus kan iedere drie weken worden herhaald of zodra het beenmerg zich heeft hersteld.

Dosering bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie

De precieze bijdragen van de renale excretie en van het metabolisme in de lever aan de totale klaring van teniposide zijn niet bekend, maar dosisaanpassingen kunnen nodig zijn voor patiënten met een duidelijke nier- of leverfunctievermindering.

Patiënten met Down's Syndroom

Patiënten met Down's Syndroom kunnen zeer gevoelig zijn voor myelosuppressieve chemotherapie. Dosisaanpassing kan bij deze patiënten worden overwogen.

Wijze van toediening (zie ook rubriek 6.6.)

Om de kans op hypotensieve reacties te verkleinen dient Vumon (teniposide) niet als bolusinjectie of als snel infuus te worden toegediend.

Direct voor gebruik moet een 5 ml ampul Vumon (50 mg teniposide) worden verdund met glucose 5 % of natriumchloride 0,9 %. De verkregen oplossing moet dan via een intraveneus infuus gedurende minimaal 30 minuten worden toegediend.

Uiterste omzichtigheid moet worden betracht om te zorgen dat het uiteinde van de catheter of van de naald tijdens de toediening binnen de vene blijft om extravasatie en mogelijke weefselbeschadiging te voorkomen.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- ernstige leukopenie of trombocytopenie;
- leverinsufficiëntie;
- Er dient geen borstvoeding te worden gegeven tot tenminste 48 uur na de laatste dosering.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vumon is een sterk werkend geneesmiddel en mag slechts worden toegediend onder controle van een arts die is gespecialiseerd in het gebruik van cytostatica, bij voorkeur in inrichtingen waar men ervaring heeft met dergelijke therapieën.

De behandelend arts dient kennis te dragen van de richtlijnen voor het op juiste wijze omgaan met en het vernietigen van oncolytica (cytostatica).

Vumon mag niet subcutaan of intramusculair worden toegediend.

Ernstige myelosuppressie met als gevolg een mogelijke infectie of bloeding kunnen voorkomen.

Regelmatig moeten tellingen van de bloedcellen en nier- en leverfunctietesten worden uitgevoerd.

De therapie dient te worden onderbroken zodra een abnormale beenmergdepressie of een abnormale nier- of leverfunctie wordt gezien.

Levensbedreigende anafylactische reacties zijn opgetreden na toediening van teniposide. Er zijn onvoldoende gegevens bekend bij patiënten met lever- en/of nierinsufficiëntie, maar dosisaanpassingen kunnen nodig zijn voor patiënten met een duidelijke nier- of leverfunctievermindering.

Vumon dient voorzichtig te worden toegediend aan patiënten bij wie het beenmerg bij de tumor is betrokken, behalve wanneer er sprake is van een acute lymfatische leukemie.

Het optreden van secundaire leukemie met of zonder preleukemische fase is beschreven bij patiënten die behandeld werden met epipodofyllotoxine-bevattende chemotherapeutica.

Teniposide moet als potentieel carcinogeen worden beschouwd voor mensen.

Indien dit geneesmiddel wordt gebruikt tijdens de zwangerschap of indien de patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van het geneesmiddel dient deze gewezen te worden op het mogelijke gevaar voor de vrucht.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen aanbevolen te worden zwangerschap te vermijden. (Zie ook de rubriek 4.6). Bij gebruik door de man zowel als door de vrouw moeten tijdens de behandeling en gedurende drie maanden na het staken van de behandeling contraceptieve maatregelen worden genomen.

Zowel witte bloedlichaampjes als bloedplaatjes dienen regelmatig te worden geteld gedurende de behandeling met Vumon.

Indien het aantal witte bloedlichaampjes daalt beneden 2000 cellen/mm³ of het aantal plaatjes beneden 75.000 cellen/mm³, dient, behalve indien dit wordt veroorzaakt door een maligne aandoening, de behandeling te worden uitgesteld totdat het beenmerg volledig is hersteld.

Er moet nauwkeurig op worden gelet dat het infuus met Vumon intraveneus wordt toegediend met de catheter in de juiste positie, aangezien anders extravasatie, necrose en/of tromboflebitis kunnen optreden.

Hypotensie is gemeld tijdens infusie van Vumon.

Tijdens de eerste 30-60 minuten na het begin van het infuus dienen de vitale functies te worden geregistreerd.

Vumon bevat benzylalcohol.

Benzylalcohol wordt in verband gebracht met toxiciteit bij pasgeborenen.

Een syndroom, dat wordt gekarakteriseerd door ademhalingsmoeilijkheden, kernicterus, metabole acidose, neurologische afwijkingen, hematologische afwijkingen en overlijden, is beschreven na toediening van benzylalcohol aan premature kinderen met een laag geboortegewicht.

Acute depressie van het centrale zenuwstelsel, hypotensie en metabole acidose is gezien bij patiënten die werden behandeld met hogere doseringen dan aanbevolen en die eveneens waren behandeld met antiemetica.

Ieder contact met teniposide vloeistof dient te worden vermeden. Tijdens reconstitutie of bereiding dient een strikt aseptische werktechniek te worden toegepast; als beschermende maatregelen zijn het gebruik van handschoenen, mondkap, veiligheidsbril en beschermende kleding noodzakelijk. Het gebruik van een LAF-kast met verticale stroomrichting wordt aanbevolen. Tijdens toediening dienen handschoenen gedragen te worden. Bij de afvalverwerking dient de aard van dit middel in aanmerking te worden genomen. Indien teniposide oplossing toch in contact komt met de huid, slijmvlies of ogen, dient onmiddellijk overvloedig met water gespoeld te worden. De huid kan grondig met zeep worden gereinigd.

Er zijn geen specifieke maatregelen bekend wanneer extravasatie van teniposide optreedt. Er dient een deskundige op het gebied van extravasatieletsels te worden geraadpleegd zodra extravasatie van teniposide optreedt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ernstige neuropathie is gezien bij patiënten bij wie een interactie optrad tussen vincristinesulfaat en teniposide (zie ook de rubriek 4.8).

Therapeutisch relevante concentraties van tolbutamide, natriumsalicylaat en sufamethizol verdringen teniposide in geringe maar significante mate uit plasma-eiwitten. Vanwege de sterke binding van teniposide aan plasma-eiwitten, kan een geringe afname een duidelijke toename van de vrije fractie veroorzaken, hetgeen versterking van de toxiciteit tot gevolg kan hebben.

Anticonvulsiva als fenobarbital en fenytoïne doen de klaringssnelheid van teniposide toenemen, waardoor de systemisch werkzame hoeveelheid afneemt. Een dosisverhoging kan nodig zijn bij patiënten die met anticonvulsiva worden behandeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/contraceptie:

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen aanbevolen te worden zwangerschap te vermijden. Bij gebruik door de man zowel als door de vrouw moeten tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na het staken van de behandeling contraceptieve maatregelen worden genomen.

Vruchtbaarheid:

Er zijn geen humane gegevens over het effect van teniposide op de vruchtbaarheid. Op basis van het werkingsmechanisme zou teniposide de vruchtbaarheid bij mannen kunnen verminderen, en kan worden overwogen om sperma te bewaren voor vaderschap later.

Zwangerschap:

Over het gebruik van deze stof in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. In dierproeven is dit geneesmiddel schadelijk gebleken (zie rubriek 5.3).

Op grond van de farmacologische werkzaamheid is schadelijkheid bij gebruik tijdens de zwangerschap mogelijk. Daarom wordt het gebruik van teniposide tijdens de hele zwangerschap, en het eerste trimester in het bijzonder ontraden.

Indien dit geneesmiddel wordt gebruikt tijdens de zwangerschap of indien de patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van het geneesmiddel dient deze gewezen te worden op het mogelijke gevaar voor de vrucht.

Borstvoeding:

Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk wordt uitgescheiden. Gezien de mogelijke schadelijke effecten dient er geen borstvoeding te worden gegeven tot tenminste 48 uur na de laatste dosering.

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

Teniposide veroorzaakt zelden slaperigheid en vermoeidheid, maar de algemene toestand van de patiënt die wordt behandeld moet in beschouwing worden genomen wanneer een advies wordt gegeven omtrent rijvaardigheid en het bedienen van gevaarlijke machines.

4.8 Bijwerkingen

De tabel hieronder toont de bijwerkingen per systeem/orgaanklasse en frequentie, als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$) en Onbekend (kan niet uit de beschikbare data worden afgeleid).

Orgaanklasse	Frequentie	MedRA termen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Onbekend	Infectie, sepsis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Onbekend	Beenmergdepressie, leukemie, anemie, immuun hemolytische anemie, leukopenie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Onbekend	Anafylactoïde reacties, overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Onbekend	Anorexie
Psychische stoornissen	Onbekend	Verwarring
Zenuwstelselaandoeningen	Onbekend	Verminderd bewustzijn, hoofdpijn, perifere neuropathie, neurotoxiciteit
Hartaandoeningen	Onbekend	Aritmie, tachycardie
Bloedvataandoeningen	Onbekend	Blozen, hypertensie, hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Onbekend	Bronchospasme, dyspneu, longtoxiciteit
Maagdarmstelselaandoeningen	Onbekend	Abdominale pijn, diarree, misselijkheid, stomatitis, braken
Lever- en galaandoeningen	Onbekend	Hepatische dysfunctie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Onbekend	Alopecia, hyperhidrose, pruritus, urticaria, huiduitslag
Nier- en urinewegaandoeningen	Onbekend	Renale dysfunctie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Onbekend	Asthenie, rillingen, mucositis, oedeem, koorts, plotselinge dood

Bloed- en lymfestelselaandoeningen (zie rubriek 4.4)

Beenmergdepressie is vaak dosisbeperkend, waarbij leukopenie en trombocytopenie optreedt 7-14 dagen na de behandeling met Vumon.

Sepsis, met soms fatale afloop, kan het gevolg zijn van ernstige myelosuppressie.

Herstel van het beenmerg is meestal voltooid binnen 2-3 weken.

De leukopenie treedt vaker op en is ernstiger dan de trombocytopenie. Anemie treedt eveneens op en immuun hemolytische anemie is beschreven.

Het optreden van acute myelogene leukemie met of zonder pre-leukemiefase is beschreven bij patiënten die met Vumon in combinatie met andere anti-neoplastische middelen werden behandeld.

Maagdarmstelselaandoeningen

Misselijkheid en braken zijn de voornaamste gastrointestinale verschijnselen en kunnen gewoonlijk worden bestreden met anti-emetica.

Anorexie, diarree en abdominale pijn worden minder vaak gemeld.

Stomatitis/mucositis is een enkele maal beschreven.

Hepatische dysfunctie kan optreden.

Overgevoeligheid

Anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.4), zich uitende in rillingen, koorts, tachycardie, urticaria, bronchospasme, dyspnoe, hypotensie (zie rubriek 4.4) en uitslag komen voor in ongeveer 3-7 % en kunnen ook na de eerste dosis optreden. Zij kunnen worden veroorzaakt door Cremophor EL of door teniposide zelf.

Verbetering treedt direct op na staken van het infuus, terwijl deze reacties kunnen worden behandeld met sympathicomimetica, corticosteroïden, antihistaminica of plasmavervangmiddelen.

Blozen, zweten, hypertensie en oedeem zijn eveneens gemeld. Ook is intravasculaire hemolyse en oligurie beschreven na toediening van teniposide. Na toediening van teniposide aan patiënten met hersentumoren of een neuroblastoom komen allergische reacties relatief frequenter voor.

Het risico van een allergische reactie kan in verband staan met herhaald gebruik en cumulatieve dosering.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Urticaria, met of zonder pruritus is beschreven.

Alopecia komt vaak voor, met name bij patiënten die herhaalde malen worden behandeld.

Zenuwstelselaandoeningen

Neurotoxiciteit, waaronder ernstige neuropathie is gezien bij patiënten bij wie een interactie optrad tussen vincristinesulfaat en Vumon.

Depressie (zie rubriek 4.4) is beschreven bij patiënten die met hogere doses dan aanbevolen werden behandeld.

Hartaandoeningen

Voorbijgaande hypotensie kan optreden na snelle intraveneuze toediening van Vumon.

Plotselinge dood, waarschijnlijk te wijten aan aritmieën en hypotensie is beschreven.

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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen rechtstreeks te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Acute depressie van het centrale zenuwstelsel, hypotensie en metabole acidose zijn gezien bij patiënten die werden behandeld met hogere doses dan aanbevolen en die eveneens werden voorbehandeld met anti-emetica.

Er is geen antidotum bekend voor een overdosering met Vumon (teniposide). De te verwachten complicaties van een overdosering zijn het gevolg van beenmergremming. De behandeling dient te bestaan uit ondersteunende behandeling waaronder bloedproducten en antibiotica waar deze zijn geïndiceerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: podofyllotoxine derivaten, ATC-code: L01CB02

Teniposide is een semisynthetisch derivaat van podofyllotoxine. Het is een fase-specifiek cytotoxisch geneesmiddel, dat effectief is in de late S-2 of G-2 fase van de celcyclus door verhinderen van het intreden van de mitose.

Teniposide veroorzaakt verder single- en double strand breuken in DNA. Remming van type II topoïsomerasen lijkt ten grondslag te liggen aan het werkingsmechanisme.

Teniposide heeft in vivo een breed spectrum van antitumor activiteit tegen murine tumoren, waaronder hematologische maligniteiten en diverse solide tumoren.

Cellen die resistent zijn tegen etoposide zijn zowel bij in vivo als bij in vitro onderzoeken volledig kruisresistent tegen teniposide, hoewel dit een enkele maal door klinische waarnemingen wordt tegengesproken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Plasmaspiegels van $> 12 \mu\text{g/ml}$ bewerkstelligen waarschijnlijk het grootste therapeutische effect.

Volwassenen:

Plasmaspiegels nemen lineair toe met de dosis in een doseringsgebied van 100 tot ca. 300 $\text{mg/m}^2/\text{dag}$. Er werd geen accumulatie waargenomen na dagelijkse toediening van teniposide gedurende 3 dagen.

Kinderen:

Van pediatrie patiënten zijn de volgende farmacokinetische gegevens bekend:

Dosis mg/m^2	infusieduur uur	bereikte concentraties $\mu\text{g/ml}$
140-200	1-2	40 (C_{max}) < 2 (na 20 uur)
280-425	36	11 (C_{ss})
300-350	72	6-15

Verdeling

Het gemiddelde steady-state verdelingsvolume varieert van 8 tot 44 l/m^2 bij volwassenen en van 3 tot 11 l/m^2 bij kinderen. De bloedhersenbarrière lijkt de penetratie van teniposide in de hersenen te beperken, hoewel in een onderzoek bij patiënten met hersentumoren de

spiegels van teniposide in de cerebrospinale vloeistof hoger waren dan die in onderzoeken bij patiënten zonder hersentumoren.

Teniposide is sterk gebonden aan plasma-eiwitten. In vitro bedraagt deze binding > 99 %. De sterke affiniteit van teniposide voor plasma-eiwitten kan een belangrijke factor zijn wat betreft de beperking van de verdeling van het geneesmiddel in het lichaam. De concentraties van teniposide in saliva, cerebrospinale vloeistof en in het vocht bij maligne ascites zijn laag in verhouding tot gelijktijdig gemeten plasmaspiegels.

Metabolisme

Kleine hoeveelheden van twee mogelijke metabolieten, het cis-lactam epimeer en een hydroxyzuur dat ontstaat na hydrolyse van het lactam werden een aantal malen aangetroffen in plasma en urine. Deze metabolieten vertonen waarschijnlijk geen klinische activiteit. Een glucuronide-conjugaat van het aglucon van teniposide, ongeveer 8 % van de dosis, werd in de urine gevonden, een lignan P werd eveneens in de urine aangetroffen.

Eliminatie

Na een langzaam intraveneus infuus van Vumon is de schijnbare distributiehelfwaardetijd ongeveer 1 uur. De terminale eliminatiehelfwaardetijd van teniposide bedraagt bij volwassenen 6 tot 26 uur na een verscheidenheid van doseringsschema's. Bij kinderen varieert deze waarde van 5 tot 12 uur. De totale lichaamsklaring bij kinderen is 5 tot 21 ml/min/m² en wordt niet significant beïnvloed door de infusiesnelheid.

De renale klaring van teniposide bedraagt ongeveer 10 % van de totale lichaamsklaring. Bij volwassenen werd na een intraveneuze toediening van 10 mg/kg of 67 mg/m² van met tritium gemerkt teniposide 44 % van de radioactiviteit binnen 120 uur na toediening in de urine teruggevonden. 4-12 % van een dosis wordt in de urine als onveranderd geneesmiddel uitgescheiden.

De uitscheiding van de radioactiviteit via de faeces bedroeg 72 uur na toediening 0-10 % van de dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Teniposide bleek genotoxisch te zijn in *in vitro* studies.

In studies naar reproductietoxiciteit in ratten werd bij blootstelling tijdens de organogenese een dosis-gerelateerde toename in embryotoxiciteit en teratogeniteit gezien.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Vumon bevat per ampul van 5 ml als hulpstoffen:

-	Benzylalcohol	150 mg	
-	N,N-Dimethylacetamide		300 mg
-	Macrogolglycerolricinoleaat (Cremophor EL)		2500 mg
-	Maleïnezuur	q.s. tot pH 5	
-	Alcohol 96 %		q.s.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Heparine kan neerslaan van teniposide veroorzaken. Daarom dient alle infusieapparatuur zowel voor als na toediening van teniposide ruim met 5 % glucose of 0,9 % natriumchloride te worden doorgespoeld.

Zie voor verdunning met infusievloeistoffen de rubriek 6.6.

Er dienen geen andere geneesmiddelen met Vumon te worden gemengd.
De kunststoffen ABS en PVC dienen niet gebruikt te worden in combinatie met Vumon (zie rubriek 6.6).

6.3 Houdbaarheid

De ampullen zijn 4 jaar houdbaar.
Voor de houdbaarheidstermijn en bewaarcondities van de verdunde oplossingen: zie rubriek 6.6.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Vumon is verkrijgbaar in dozen bevattende 10 ampullen à 5 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Hard plastic apparatuur, bestaande uit ABS (een polymeer van acrylonitril, butadien en styreen) kan ontleden door blootstelling aan N,N-dimethylacetamide, een van de oplosmiddelen waaruit Vumon bestaat. ABS-bevattende materialen dienen derhalve niet te worden gebruikt.

Om extractie van de weekmaker DEHP (di[2-ethylhexyl]ftalaat) vanuit polyvinylchloride (PVC) containers te voorkomen, dienen oplossingen van Vumon te worden bereid in niet-DEHP bevattende infusieflacons, b.v. glazen of Accumed en PAB flacons; het betreft met rubber behandelde copolymeren van ethyleen en propyleen, die geen weekmakers ("plasticizers") bevatten.

Direct voor toediening dient iedere 5 ml ampul Vumon (bevattend 50 mg teniposide) te worden verdund met 125, 250 of 500 ml 5 % glucose of 0,9 % NaCl.
Deze verdunningswijze geeft uiteindelijk teniposide concentraties van 0,4 mg/ml, 0,2 mg/ml en 0,1 mg/ml.

De verdunde oplossing dient vervolgens door middel van intraveneuze toediening te worden toegediend gedurende minimaal 30 minuten.

Het verdient aanbeveling om de verdunde oplossing toe te dienen gebruikmakend van niet-DEHP- of laag-DEHP-bevattende infusiesets. Geschikte infusiesets zijn bijvoorbeeld de "lipid administration set" van de firma Kendall-McGaw Laboratories en de "nitroglycerin administration set" van de firma Abbott Laboratories.

In glazen of in Accumed en PAB infusieflacons bedraagt de houdbaarheid 24 uur bij kamertemperatuur (15-25°C) in de volgende concentraties: 0,1 mg/ml, 0,2 mg/ml en 0,4 mg/ml.

N.B. Alle verdunde oplossingen zijn metastabiel (oververzadigd). Om de kans op neerslag te verkleinen worden de volgende aanbevelingen gedaan:

1. Na verdunning dient het infuus zo spoedig mogelijk te worden toegediend.
2. Na verdunning en mengen dient het infuus zo min mogelijk te worden geschud.
3. De toedieningsset dient voortdurend te worden gecontroleerd op neerslagvorming.

Zodra er neerslag wordt geconstateerd dient de toediening direct te worden gestaakt.

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

Bristol-Myers Squibb B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht

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

In het register ingeschreven onder RVG 08539.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: april 1994.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3; 4.4; 4.6; 4.8; 5.1; 5.3 [17 juni 2014]