

**Deel IB****NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

**CISPLATINE-TEVA, poeder voor infusievloeistof 10mg, 25mg en 50mg
CISPLATINE-TEVA, injectievloeistof 0,5mg/ml**

KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Cisplatine-TEVA injectievloeistof bevat cisplatine 0,5 mg/ml.
Cisplatine-TEVA, poeder voor infusievloeistof, bevat per flacon 10, resp. 25, resp. 50mg cisplatine als gelyofiliseerd poeder.

FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor infusievloeistof; injectievloeistof.

KLINISCHE GEGEVENS**Therapeutische indicaties**

Alleen of in combinatie met andere chemotherapeutica bij de volgende uitgebreide of gemetastaseerde tumoren: testiscarcinoom, blaascarcinoom, ovariumcarcinoom in st. III en IV, en longcarcinomen met uitsluiting van kleincellige tumoren.

Dosering en wijze van toediening

Cisplatine-TEVA kan intraveneus worden toegediend in doses, uiteenlopend van 20-100 mg/m², alleen of in combinatie met andere cytostatica. In het algemeen wordt de volgende dosis aanbevolen: 50 à 100 mg/m² in een eenmalige intraveneuze toediening in 6 tot 8 uur elke 3 tot 4 weken of 15 à 20 mg/m² intraveneus gedurende vijf opeenvolgende dagen, iedere 3 tot 4 weken. Tot de factoren die de keus bepalen behoren de toestand van de patiënt, de bijkomende therapie en de toxische verschijnselen bij de individuele patiënt. Cisplatine wordt bij non-seminomateuze testistumoren gewoonlijk in combinatie met bleomycine en vinblastine gegeven. Verschillende combinaties van cisplatine en andere cytostatica, zoals actinomycine D, cyclofosfamide, doxorubicine en vincristine zijn toegepast. Voorafgaande hydratatie met 1 à 2 liter vochtinfusie over 8 à 12 uur, vóór de Cisplatine-TEVA toediening, wordt aanbevolen. Cisplatine dient niet te worden toegediend in een glucose 5% oplossing of andere oplossingen die minder dan 3 gram NaCl per liter bevatten. Tijdens en tot 24 uur na een cisplatine infusie dient adequate hydratatie te worden gehandhaafd. Als de diurese minder dan 100 ml per uur is, dient furosemide of 100-200 ml 15% mannitol te worden toegediend. Gedurende de volgende 24 uur moet een adequate hydratatie en urineproductie gehandhaafd blijven. Een herhalingskuur met Cisplatine-TEVA dient niet te worden gegeven alvorens de serumcreatinine < 1,5 mg/100 ml, en/of de ureumspiegel < 25 mg/100 ml is. Een herhalingskuur met Cisplatine-TEVA dient niet gegeven te worden alvorens de circulerende bloedelementen op een aanvaardbaar niveau zijn (trombocyten $\geq 100.000 \times 10^6/l$, leukocyten $\geq 4000 \times 10^6/l$). Volgende doses van Cisplatine-TEVA dienen pas te worden gegeven als audiometrisch onderzoek heeft aangetoond dat het auditief vermogen binnen de normale grenzen ligt.

Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor cisplatine of andere platina-bevattende substanties.

Een creatinineklaring kleiner dan 70 ml/min en gehoorbeschadiging vóór de behandeling.
Zwangerschap en lactatie.

Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

a. speciale waarschuwingen

Cisplatine mag slechts worden gebruikt onder strenge controle van een in het gebruik van oncolytica gespecialiseerde arts, bij voorkeur in ziekenhuizen waar men ervaring heeft met dergelijke therapieën. Cisplatine is cumulatief nefrotoxisch en ototoxisch (zie bijwerkingen). Controle van nierfunctie en gehoorfunctie dient zowel bij het begin als bij voortgezette behandeling met cisplatine te worden uitgevoerd. De nierfunctie behoort genormaliseerd te zijn alvorens een volgende dosis kan worden toegediend. Om het risico op nefrotoxiciteit te verminderen, wordt vóór het begin van de behandeling hydratatie aanbevolen met tenminste 1 liter fysiologisch zout-infuus gedurende 6-8 uur. Tijdens en tot 24 uur na een cisplatine infusie dient adequate hydratatie te worden gehandhaafd. Als de diurese minder dan 100 ml per uur is dient furosemide of 100-200 ml 15% mannitol te worden toegediend. Controle van de nier- en leverfunctie, urinezuurgehalte, electrolyten, magnesium- en calciumspiegels alsmede het bloedbeeld dient regelmatig plaats te vinden. Voorzichtigheid is geboden bij ernstige beenmergdepressie. Gezien de sterk emetogene werking van cisplatine is sterkwerkende anti-emetische profylaxe meestal noodzakelijk. Zowel bij gebruik door de man als door de vrouw dienen tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na het staken daarvan contraceptieve maatregelen genomen te worden. Gelijktijdige behandeling met andere nefro- of ototoxische medicatie als aminoglycosiden en amfotericine B wordt afgeraden. Alkylerende stoffen kunnen een afname van de vruchtbaarheid veroorzaken, resulterend in amenorroe en azoöspermie. Cisplatine is mutageen bij bacteriën en veroorzaakt chromosomale afwijkingen in dierlijke celculturen. Deze eigenschappen werden eveneens beschreven voor stoffen met soortgelijke werkingsmechanismen. Cisplatine is carcinogeen bij muizen en ratten.

b. bijzondere voorzorgen bij gebruik.

Ieder contact met cisplatinepoeder of vloeistof dient te worden vermeden. Tijdens reconstitutie of bereiding dient een strict aseptische werktechniek te worden toegepast; als beschermende maatregelen zijn het gebruik van handschoenen, mondkap, veiligheidsbril en beschermende kleding noodzakelijk. Het gebruik van een biohazardflow kast wordt aanbevolen. Tijdens toediening dienen handschoenen gedragen te worden. Bij de afvalverwerking dient de aard van dit middel in aanmerking te worden genomen. Indien cisplatine poeder of oplossingen toch in contact komt met de huid, slijmvliezen of ogen, dient onmiddellijk overvloedig met water gespoeld te worden. De huid dient grondig met zeep te worden gereinigd.

Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van chelerende stoffen en cisplatine dient te worden vermeden, daar hierdoor de werkzaamheid van beide kan verminderen. Cisplatine kan de resorptie van fenytoïne verminderen, hetgeen resulteert in een verminderde werking tegen aanvallen. Aangezien cisplatine beenmergremming kan veroorzaken, vereist gelijktijdige toediening met andere beenmergremmende stoffen nauwkeurige controle van de beenmergfunctie. Evenzo dient, in verband met de mogelijke hepato-, nefro- en ototoxische werking van cisplatine, gelijktijdige toediening van cisplatine met andere hepato-, nefro- en/of ototoxische middelen te worden vermeden. Vaccinatie met levend virus mag niet worden toegepast bij met cisplatine behandelde patiënten.

Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding

Over het gebruik van de stof in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Op grond van de farmacologische werkzaamheid is schadelijkheid bij gebruik tijdens de zwangerschap mogelijk. Cisplatine is embryotoxisch en teratogeen in muizen. Vanwege de mogelijke risico's voor het kind wordt het geven van borstvoeding afgeraden tijdens therapie met cisplatine.

Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Gezien het frequent optreden van misselijkheid en braken dient autorijden en het bedienen van machines te worden ontraden.

Bijwerkingen

De dosisbeperkende bijwerking van cisplatine is nefrotoxiciteit, op langere termijn ook neurotoxiciteit.

Nefrotoxiciteit: nefrotoxiciteit is dosisafhankelijk en cumulatief. Dit komt tot uiting tijdens de 2e week na toediening van cisplatine door gestegen serumspiegels van creatinine en ureum en/of vermindering van de creatinineklaring. Het risico op nefrotoxiciteit kan worden verminderd door pre- en posthydratatie en garanderen van een ruime diurese. Zonder hydratatie treedt nefrotoxiciteit op bij 28-36% van de patiënten na een eenmalige dosis van 50 mg/m² i.v..

Electrolytverstoringen: secundaire hypomagnesiemie en hypocalciemie kunnen optreden als gevolg van behandeling met cisplatine door een vermindering van tubulaire reabsorptie van magnesium.

Gastroïntestinaal: misselijkheid en braken treedt op bij bijna alle patiënten, beginnend enkele uren na start van toediening van cisplatine tot 24 uur na behandeling. Minder ernstige misselijkheid en anorexie kunnen tot 7 dagen na de behandeling aanwezig zijn. Profylactische sterk werkzame anti-emetische therapie is geïndiceerd en kan redelijk effectief zijn.

Oromucositis is een weinig voorkomende bijwerking.

Ototoxiciteit wordt bij audiologisch onderzoek gezien bij ongeveer 30% van de patiënten die worden behandeld met cisplatine in een dosis van 50 mg/m². Het lijkt cumulatief te zijn en is niet reversibel. Ototoxiciteit doet zich voor als oorsuizen en/of gehoorverlies voor hogere frequenties (4000-8000Hz). Het vermogen een normaal gesprek te horen is zelden gestoord. Frequentie monitoring van eventueel gehoorverlies d.m.v. audiometrische controle is aangewezen.

Bij kinderen kan ototoxiciteit ernstiger zijn.

Oculotoxiciteit: tijdens combinatietherapieën met cisplatine werden zelden verschillende graden van gezichtsverlies gemeld.

Hematologische toxiciteit: myelosuppressie, tot uiting komend in een geringe trombopenie, leucopenie en zelden anemie treedt op bij 25-30% van patiënten die cisplatine ontvangen, in het bijzonder bij doses > 50 mg/m². De beenmergdepressie is meestal niet ernstig en treedt na 13-23 dagen op. Een mogelijk door cisplatine geïnduceerde hemolyse is waargenomen.

Het optreden van acute leukemie, met of zonder preleukemiefase, is een enkele maal beschreven bij patiënten die met etoposide in combinatie met cisplatine en methotrexaat werden behandeld.

Neurotoxiciteit: meestal gekarakteriseerd door een perifere (bilaterale sensorische) neuropathie, zelden smaakverlies, intentietremor, insulten, gezichtsverlies t.g.v. retrobulbaire neuritis en geheugenstoornissen. De neurotoxiciteit van cisplatine is cumulatief, maar kan ook reeds na een enkele dosis optreden. In het algemeen is de neurotoxiciteit reversibel, maar bij 30-50% van de patiënten irreversibel, ook na staken van de therapie.

Allergische reactie: anafylaxie komt zelden voor, zich uitende in rash, urticaria, erythema, pruritus, soms met bronchospasmen en hypotensie. Behandeling met antihistaminica, epinefrine en glucocorticosteroiden kan dan nodig zijn.

Zelden voorkomend: hyperurikemie, vooral bij nefrotoxiciteit. Beschreven zijn cardiotoxiciteit en geringe stijging van de transaminasen.

Overdosering

Bij overdosering van cisplatine zal het risico op de genoemde bijwerkingen toenemen. Er bestaat een verhoogd risico op nefro-, neuro- en ototoxiciteit.

Ook het emetogene effect van cisplatine is dosisafhankelijk. Beenmergdepressie kan in ernstiger mate aanwezig zijn (zie bijwerkingen).

FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacodynamische eigenschappen

Cisplatine bevat cis-diammine-dichloor-platina, een anorganisch zware metalen complex. Cisplatine heeft oncolytische eigenschappen vergelijkbaar met die van alkylerende stoffen. Na hydrolyse intracellulair, waarbij twee chloride ionen worden vervangen door positief geladen complexen, kan het molecuul een reactie aangaan met een nucleofiele plaats van DNA, RNA of eiwit. Het belangrijkste werkingsmechanisme berust waarschijnlijk op covalente cross-linking van DNA met remming van DNA synthese als gevolg.

Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze toediening wordt cisplatine snel verdeeld over alle weefsels en vindt men met name hoge concentraties in lever, nieren, testes, colon en jejunum, maar niet in het centraal zenuwstelsel. Cisplatine wordt niet gebiotransformeerd. Meer dan 90% van het totale plasma cisplatine is na 2 uur na toediening eiwitgebonden; het eiwitgebonden deel heeft geen antineoplastische activiteit. Na een intraveneuze bolus injectie in het dosistraject van 50 tot 100 mg/m² verloopt de plasma-eliminatie van cisplatine trifasisch; in het algemeen worden bij de mens de volgende halfwaardetijden beschreven:

t_{1/2} (verdeling): ca 6-10 min

t_{1/2} (weefselbinding): ca 1 uur

t_{1/2} (terminale eliminatie): enige etmalen. De gerapporteerde waarden lopen op van 58-73 uur, 58-96 uur en 40-240 uur. Cisplatine wordt primair (>90%) door de nier uitgescheiden (combinatie glomerulaire filtratie en tubulaire secretie) en via de gal < 10%. De uitscheiding in de urine blijkt afhankelijk te zijn van de duur van de infusie. Over het algemeen wordt een uitscheiding van 27-43% binnen 5 dagen gerapporteerd. De plasma-halfwaarde tijd neemt toe bij gestoorde nierfunctie en aanwezigheid van ascites.

FARMACEUTISCHE GEGEVENS

Lijst van hulpstoffen

Cisplatine-TEVA injectievloeistof: natriumchloride, zoutzuur, water voor injectie.

Cisplatine-TEVA, poeder voor infusievloeistof: natriumchloride, mannitol, zoutzuur.

Gevallen van onverenigbaarheid

Cisplatine-oplossingen reageren met aluminium. Het aluminium lost op in de oplossing en platina wordt uit de oplossing verdreven en vormt een zwart neerslag. Dit leidt tot een vermindering van werkzaamheid van Cisplatine-TEVA oplossing. Het is daarom van belang om bij de bereiding en toediening van Cisplatine-TEVA geen aluminiumbevattend materiaal te gebruiken.

- a) Cisplatine dient niet te worden toegediend in een glucose 5% oplossing of andere oplossingen die minder dan 3 gram NaCl per liter bevatten, aangezien anders na ongeveer 2 uur afbraakproducten van cisplatine worden gevormd.
- b) Mannitol in een 5% glucose oplossing. Een mannitol-platina complex wordt gevormd terwijl ook het onder a) genoemde bezwaar blijft gelden.

Houdbaarheid

De uiterste gebruiksdatum van de ongeopende flacon Cisplatine-TEVA staat vermeld op de verpakking achter "niet te gebruiken na".

Indien reconstitutie/bijmenging niet onder strikte aseptische condities plaatsvindt moet de houdbaarheid van het gereconstitueerde product vanuit microbiologisch oogpunt beperkt worden tot maximaal 12 uur bij kamertemperatuur (15-25°C) en in het donker.

Speciale voorzorgen bij opslag

Ongeopende flacons van Cisplatine-TEVA, poeder voor infusievloeistof, en van Cisplatine-TEVA, injectievloeistof, alsmede de gereconstitueerde oplossing uitgaande van het poeder dienen buiten invloed van licht en bij kamertemperatuur (15-25°C) te worden bewaard. Na bereiding van de oplossing uitgaande van het poeder mag deze niet worden gekoeld aangezien zich dan een neerslag zal vormen.

Aard en inhoud van de verpakking

Cisplatine-TEVA poeder voor infusievloeistof: flacons à 10mg, 25mg en 50mg cisplatine.
Cisplatine-TEVA injectievloeistof: flacons à 20ml en 100ml; infusieflacons à 100ml en 200ml.

Gebruiksaanwijzing/ verwerkingsinstructies

Bereiding van de oplossing uitgaande van het poeder voor infusievloeistof:

Cisplatine-TEVA 10mg: 10ml water voor injectie bijvoegen.
Cisplatine-TEVA 25mg: 25ml water voor injectie bijvoegen.
Cisplatine-TEVA 50mg: 50ml water voor injectie bijvoegen.

De aldus bereide oplossing bevat 1mg cisplatine per ml.

De bereide oplossing moet helder en kleurloos zijn.
De oplossing moet in het donker en bij kamertemperatuur worden bewaard.
De oplossing mag niet worden afgekoeld aangezien zich dan een neerslag zal vormen.

Bij het bereiden of toedienen van de cisplatine-oplossing moet contact met aluminium-naalden of apparatuur met aluminium onderdelen worden vermeden, aangezien zich dan een neerslag zal vormen en de werkzaamheid minder zal zijn (zie de rubriek "Gevallen van onverenigbaarheid").

Ieder contact met cisplatine poeder of vloeistof dient te worden vermeden. Tijdens reconstitutie of bereiding dient een strikt aseptische werktechniek te worden toegepast; als beschermende maatregelen zij het gebruik van handschoenen, mondkap, veiligheidsbril en beschermende kleding noodzakelijk. Het gebruik van biohazard-flow kast wordt aanbevolen. Tijdens toediening dienen handschoenen gedragen te worden.

Bij de afvalverwerking dient de aard van dit middel in aanmerking genomen te worden.

Indien cisplatine poeder of oplossing toch in contact komt met de huid, slijmvliezen of ogen, dient onmiddellijk overvloedig met water gespoeld te worden. De huid kan grondig met zeep worden gereinigd.

NAAM EN PERMANENT ADRES OF OFFICIELE VESTIGINGSPLAATS VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

TEVA Pharma B.V.
Industrieweg 23
3641 RK Mijdrecht
tel 0297-290290

NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Cisplatine-TEVA, poeder voor infusievloeistof is in het register ingeschreven onder RVG 09228

Cisplatine-TEVA, injectievloeistof 0,5 mg/ml is in het register ingeschreven onder RVG 10619

DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

27 mei 1997

11 NOV. 1997

GOEDGEKEURD