

CISPLATINE 0,5 – 1 MG/ML TEVA
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 augustus 2009
Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cisplatine 0,5 mg/ml Teva, concentraat voor oplossing voor infusie
Cisplatine 1 mg/ml Teva, concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Cisplatine 0,5 mg/ml Teva concentraat voor oplossing voor infusie bevat 0,5 mg/ml cisplatine.
Cisplatine 1 mg/ml Teva concentraat voor oplossing voor infusie bevat 1 mg/ml cisplatine.

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

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.
Heldere, lichtgele oplossing zonder zichtbare deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cisplatine Teva is bestemd voor de behandeling van:
Uitgebreide of gemetastaseerde testistumoren
Uitgebreide of gemetastaseerde ovarium kanker
Uitgebreide of gemetastaseerde blaascarcinomen
Uitgebreide of gemetastaseerde plaveiselcelcarcinomen van hoofd en hals
Uitgebreid of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom
Uitgebreid of gemetastaseerd klein-cellig longcarcinoom

In combinatie met radiotherapie is Cisplatine Teva geïndiceerd voor de behandeling van cervix carcinomen.

Cisplatine kan als monotherapie en in combinatietherapie worden gebruikt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

CISPLATINE 0,5 – 1 MG/ML TEVA
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 augustus 2009
Bladzijde : 2

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

Volwassenen en kinderen:

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

Voor monotherapie worden de volgende twee doseringen aanbevolen:

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

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

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

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

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

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

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

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

Hydratie voorafgaand aan de behandeling met cisplatine:

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

Hydratie na het beëindigen van de toediening van cisplatine:

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

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

CISPLATINE 0,5 – 1 MG/ML TEVA
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 augustus 2009
Bladzijde : 3

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

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

4.3 Contra-indicaties

Cisplatine is gecontra-indiceerd bij patiënten

- met overgevoeligheid voor cisplatine of andere platinabevattende substanties of voor één van de hulpstoffen
- met renale disfunctie (creatinineklaring < 60 ml/min)
- in gedehydrateerde toestand (pre- en posthydratatie zijn noodzakelijk ter voorkoming van ernstige renale disfunctie)
- met myelosuppressie
- met een gehoorbeschadiging
- met neuropathie veroorzaakt door cisplatine
- die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6)
- in combinatie met het gele koorts vaccin en fenytoïne voor profylactisch gebruik (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Cisplatine mag alleen worden toegediend onder toezicht van een arts gekwalificeerd in oncologie die ervaren is in het gebruik van chemotherapeutica tegen tumorcellen.

Van cisplatine is aangetoond dat het cumulatief ototoxisch, nefrotoxisch en neurotoxisch is. Het gelijktijdig gebruik van medicijnen die voor deze organen of systemen toxisch zijn, kan de toxiciteit van cisplatine versterken.

Audiogrammen moeten gemaakt worden vóór het begin van de behandeling met cisplatine en telkens vóór het begin van een volgende behandelingscyclus (zie rubriek 4.8).

Nefrotoxiciteit kan voorkomen worden door het behoud van een adequate hydratatie vóór, tijdens en na intraveneuze infusie van cisplatine.

Geforceerde diurese door hydratatie of door hydratatie met geschikte diuretica voor en na de toediening van cisplatine verlaagt de kans op nefrotoxiciteit. Hyperurikemie en hyperalbuminemie kunnen predisponeren voor het ontstaan van cisplatinegeïnduceerde nefrotoxiciteit.

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

- nierfunctie;
- leverfunctie;
- hematopoëtische functies (aantal rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes);

CISPLATINE 0,5 – 1 MG/ML TEVA
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 augustus 2009

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 4

- serumelektrolyten (calcium, natrium, kalium, magnesium).

Deze onderzoeken moeten tijdens de gehele duur van de behandeling met cisplatine elke week herhaald worden.

Het herhalen van een behandelcyclus met cisplatine moet uitgesteld worden totdat de normale waarden bereikt worden voor de volgende parameters:

- Serumcreatinine $\leq 130 \mu\text{mol/l}$ resp. $1,5 \text{ mg/dl}$
- Ureum $< 25 \text{ mg/dl}$
- Witte bloedlichaampjes $> 4.000/\mu\text{l}$ resp. $> 4,0 \times 10^9/\text{l}$
- Bloedplaatjes $> 100.000/\mu\text{l}$ resp. $> 100 \times 10^9/\text{l}$
- Audiogram: resultaten binnen de normale waarden

Op anafylaxie gelijkende reacties met betrekking tot cisplatine zijn waargenomen. Deze reacties kunnen onder controle worden gehouden door toediening van antihistaminica, adrenaline en/of glucocorticoiden.

Neurotoxiciteit is gemeld na toediening van cisplatine, derhalve zijn neurologische onderzoeken aanbevolen.

Bijzondere voorzichtigheid is vereist voor patiënten met een niet door cisplatine veroorzaakte perifere neuropathie.

Speciale zorg is noodzakelijk bij patiënten met een acute bacteriële of virale infectie.

In geval van extravasatie:

- stop onmiddellijk de infusie met cisplatine;
- beweeg de naald niet, aspireer het extravasaat uit het weefsel en spoel met natriumchloride oplossing 0,9 % (indien er oplossingen werden gebruikt met hogere cisplatine concentraties dan aanbevolen: zie rubriek 6.6.).

Misselijkheid, braken en diarree doen zich vaak voor na de toediening van cisplatine (zie rubriek 4.8.). Deze symptomen verdwijnen meestal na 24 uur na de behandeling. Een lichte vorm van misselijkheid en anorexia kan tot 7 dagen na de behandeling duren.

Profylactische toediening van een anti-emeticum kan doeltreffend zijn voor het verlichten of het voorkomen van misselijkheid en braken.

Het door braken en diarree verloren vocht moet gecompenseerd worden.

Van cisplatine is aangetoond dat het mutageen is. Het kan ook de vruchtbaarheid verminderen. Andere antineoplastische middelen zijn carcinogeen gebleken, met deze mogelijkheid dient rekening te worden gehouden bij langdurig gebruik van cisplatine.

CISPLATINE 0,5 – 1 MG/ML TEVA
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 augustus 2009
Bladzijde : 5

Mannelijke en vrouwelijke patiënten gedurende behandeling en tenminste 6 maanden na de behandeling met cisplatine: zie rubriek 4.6.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van myelosuppressieve middelen of straling zal de myelosuppressieve werking van cisplatine versterken.

De door cisplatine veroorzaakte nefrotoxiciteit kan verergerd worden door een gelijktijdige behandeling met antihypertensieve middelen op basis van furosemide, hydralazine, diazoxide en propranolol.

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

Indien cisplatine samen met allopurinol, colchicine, probenecide of sulfinpyrazon wordt toegediend, is het mogelijk dat de dosering van deze middelen aangepast moet worden omdat cisplatine een toename van het urinezuurgehalte in het serum veroorzaakt.

Met uitzondering van patiënten die doses cisplatine van meer dan 60 mg/m² krijgen en bij wie de urineuitscheiding minder is dan 1000 ml per 24 uur, moet geen geforceerde diurese met lisdiuretica worden toegepast met het oog op mogelijke beschadiging van de nier- en urinewegen en ototoxiciteit.

Door gelijktijdige toediening van antihistaminica, buclizine, cyclizine, loxapine, meclozine, fenothiazinen, thioxanthenen of trimethobenzamiden kunnen symptomen van ototoxiciteit (bijvoorbeeld duizeligheid en tinnitus) worden gemaskeerd.

Bij een gelijktijdige toediening van ifosfamide wordt de eiwituitscheiding verhoogd.

De ototoxiciteit van cisplatine bleek versterkt te worden door het gelijktijdig gebruik van ifosfamide, een middel dat niet ototoxisch is wanneer het alleen wordt gebruikt.

In een gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met vergevorderd ovarium carcinoom werd de respons op de therapie in negatieve zin beïnvloed door de gelijktijdige toediening van pyridoxine en hexamethylmelamine.

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

Het is gebleken dat een behandeling met cisplatine voorafgaand aan een infusie met paclitaxel de klaring van paclitaxel met 70-75% kan doen afnemen en daardoor de neurotoxiciteit kan versterken (bij 70 % van de patiënten of meer).

CISPLATINE 0,5 – 1 MG/ML TEVA
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 augustus 2009
Bladzijde : 6

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

In enkele gevallen bleek dat de lithiumwaarde in het bloed na behandeling met cisplatine gecombineerd met bleomycine en etoposide was verminderd. Daarom wordt bewaking van de lithiumwaarden aanbevolen.

Cisplatine kan de absorptie van fenytoïne verminderen wat resulteert in een verminderde regulering van epilepsie wanneer fenytoïne bij de huidige behandeling gebruikt wordt. Tijdens de therapie met cisplatine is het opstarten van een nieuwe anticonvulsieve behandeling met fenytoïne streng gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Chelerende middelen zoals penicillamine kunnen het effect van cisplatine verminderen.

De hoge intra-individuele variabiliteit van de bloedstolling tijdens ziekte, en de mogelijkheid tot interactie tussen orale anticoagulantia en kankerbestrijdende chemotherapie vereist een frequentere monitoring van de INR (prothrombine tijd).

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

Binnen drie maanden volgend op de afronding van de behandeling met cisplatine mogen er geen levende virusvaccins gegeven worden.

Vaccinatie tegen de gele koorts is streng gecontra-indiceerd vanwege het risico op fatale systemische vaccinale ziekte (zie rubriek 4.3.).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Cisplatine dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij strikt noodzakelijk.

Geslachtsrijpe vrouwen en mannelijke patiënten dienen effectieve contraceptiva te gebruiken tijdens de behandeling en ten minste 6 maanden na beëindiging ervan.

Een genetisch advies is aanbevolen als de patiënt na het beëindigen van de behandeling met cisplatine een kinderwens heeft. Cisplatine kan tijdelijke of permanente onvruchtbaarheid veroorzaken. Cryo-conservatie van sperma kan in overweging worden genomen (zie ook rubriek 4.4).

CISPLATINE 0,5 – 1 MG/ML TEVA
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 augustus 2009
Bladzijde : 7

Borstvoeding

Cisplatine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het geven van borstvoeding is gecontra-indiceerd tijdens de behandeling met cisplatine.

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn dosisafhankelijk en kunnen cumulatief zijn.

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

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

Frequenties worden als volgt bepaald:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $\leq 1/1.000$), zeer zelden ($\leq 1/10.000$), onbekend (kan niet aangegeven worden met de beschikbare data).

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak:

Infecties. Sepsis.

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

Zelden:

Cisplatine verhoogt het risico op secundaire leukemie. Het risico op secundaire leukemie is dosisafhankelijk en is niet leeftijds- noch geslachtsgebonden.

Carcinogeniciteit is theoretisch mogelijk (gebaseerd op de werkingsmechanismen van cisplatine).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak:

CISPLATINE 0,5 – 1 MG/ML TEVA
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 augustus 2009
Bladzijde : 8

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

Vaak:

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

Zelden:

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

Zeer zelden:

Trombotische microangiopathie in combinatie met een hemolytisch-uremisch syndroom.

Immuunsysteemaandoeningen

Soms:

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

Zelden:

Anafylactische reacties zijn gerapporteerd; hypotensie, tachycardie, dyspnoe, bronchospasmen, aangezichtsoedeem en koorts zijn gerapporteerd.

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

Immunosuppressie is gerapporteerd.

Endocriene aandoeningen

Zeer zelden:

Inadequate ADH-secretie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zelden:

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

Hypercholesterolemie.

Verhoogd amylase in het bloed.

Zeer zelden:

Verhoogde ijzerconcentraties in het bloed.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak:

CISPLATINE 0,5 – 1 MG/ML TEVA
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 augustus 2009
Bladzijde : 9

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

Zelden:

Cerebrale stoornissen (inclusief acute cerebrovasculaire complicaties, cerebrale artritis, occlusie van de arterie carotis en encefalopathie).

Zeer zelden:

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

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

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

Oogaandoeningen

Zelden:

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

Zeer zelden:

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

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zeer vaak:

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

Vaak:

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

Zelden:

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

CISPLATINE 0,5 – 1 MG/ML TEVA
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 augustus 2009
Bladzijde : 10

Hartaandoeningen

Vaak:

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

Zelden:

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

Zeer zelden:

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

Bloedvataandoeningen

Vaak:

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

Zeer zelden:

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

Respiratorisch, thoracic en mediastinale aandoeningen

Vaak:

Dyspnoea, pneumonia en ademhalingsproblemen.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak:

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

Soms:

Metalige neerslag in het tandvlees.

Zelden:

Stomatitis, diarree.

Lever- en galaandoeningen

Vaak:

Abnormale leverfunctie met verhoogde serumtransaminasen en bilirubine is reversibel.

Zelden:

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

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak:

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

Soms:

CISPLATINE 0,5 – 1 MG/ML TEVA
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 augustus 2009
Bladzijde : 11

Alopecia.

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer vaak:

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

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

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

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms:

Stoornissen bij de spermatogenese en ovulatie, en pijnlijke gynaecomastie.

Algemene aandoeningen en toedieningplaats stoornissen

Zeer vaak:

Koorts.

Vaak:

Er kan na intraveneuze toediening op de plaats van injectie lokaal oedeem en pijn voorkomen.

Soms:

De hik, asthenie, malaise.

4.9 Overdosering

Verschijnselen van overdosering zijn bovenstaande bijwerkingen maar dan in excessieve mate.

Een efficiënte hydratatie en osmotische diurese kunnen bijdragen aan het verminderen van de toxiciteit van cisplatine indien dit direct na de overdosis wordt toegediend.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

CISPLATINE 0,5 – 1 MG/ML TEVA
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 augustus 2009
Bladzijde : 12

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

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

Cisplatine is voor 90% aan plasma-eiwitten gebonden.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Chronische toxiciteit

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

Mutageniteit en carcinogeniteit

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

Reproductieve toxiciteit

CISPLATINE 0,5 – 1 MG/ML TEVA
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 augustus 2009
Bladzijde : 13

Bij muizen is gonadale suppressie, resulterend in amenorroe of azoöspermie gezien, welke irreversibel kan zijn en infertiliteit tot gevolg kan hebben. Bij vrouwelijke ratten induceerde cisplatine morfologische veranderingen in de ovaria, wat gedeeltelijke en reversibele onvruchtbaarheid veroorzaakte. Studies bij ratten hebben aangetoond dat blootstelling gedurende de zwangerschap tumoren kan veroorzaken in bij volwassen nakomelingen. Cisplatine is bij muizen en ratten embryotoxisch, en bij beide soorten zijn misvormingen gemeld. Cisplatine wordt uitgescheiden via de moedermelk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties
Natriumchloride
Zoutzuur voor pH instelling
Natriumhydroxide voor pH instelling

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

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

6.3 Houdbaarheid

Voor openen

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

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

Concentraat voor oplossing voor infusie 1 mg/ml:

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

CISPLATINE 0,5 – 1 MG/ML TEVA
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 augustus 2009
Bladzijde : 14

Na verdunning

Na verdunning met infusievloeistoffen zoals beschreven in rubriek 6.6 kan het product bewaard worden voor maximaal 14 dagen bij kamertemperatuur (15-25°C) onder bescherming tegen licht. Blootstelling aan daglicht dient te worden beperkt tot 6 uur. Wanneer de 6 uur worden overschreden, dan dienen de zakken zorgvuldig in aluminiumfolie te worden gewikkeld om zo de inhoud tegen daglicht te beschermen.

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

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

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

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

Voor de houdbaarheid van het verdunde geneesmiddel: zie rubriek 6.3.
Bewaar verdunde oplossingen niet in de koelkast of vriezer.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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

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

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding en behandeling van het product

CISPLATINE 0,5 – 1 MG/ML TEVA
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 augustus 2009
Bladzijde : 15

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

Zwangere vrouwen dienen het contact met cytostatica te vermijden.

Lichaamsafvalstoffen en braaksel dienen met voorzichtigheid te worden afgevoerd.

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

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

Bereiding van de intraveneuze toediening

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

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

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

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

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

Afval

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

CISPLATINE 0,5 – 1 MG/ML TEVA
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 augustus 2009
Bladzijde : 16

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

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

Teva Pharma BV
Computerweg 10
3542 DR Utrecht

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

RVG 105323, concentraat voor oplossing voor infusie 0,5 mg/ml
RVG 105329, concentraat voor oplossing voor infusie 1mg/ml

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

27 augustus 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

0809.1v.EB