

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cisplatine Hospira 50 mg/50 ml Onco-Tain concentraat voor oplossing voor infusie  
Cisplatine Hospira 100 mg/100 ml Onco-Tain concentraat voor oplossing voor infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Cisplatine Hospira 50 mg/50 ml Onco-Tain, concentraat voor oplossing voor infusie bevat 1mg cisplatinum per ml.  
Cisplatine Hospira 100mg/100ml Onco-Tain,concentraat voor oplossing voor infusie bevat 1mg cisplatinum per ml.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Cisplatine is bestemd voor de behandeling van de onderstaande tumoren, hetzij alleen, hetzij in combinatie met andere chemotherapeutica:

- uitgebreide of gemetastaseerde testistumoren
- uitgebreide of gemetastaseerde ovariumtumoren
- in stadium III en IV (gemetastaseerd in buikholte of in organen)
- uitgebreide of gemetastaseerde plaveicelcarcinomen van het hoofd en de hals
- uitgebreide of gemetastaseerde typen longtumoren met uitsluiting van de kleincellige vormen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Cisplatine Hospira Onco-Tain, concentraat voor oplossing voor infusie is gereed voor verdunning en dient te worden opgelost in 2 liter vloeistof die tenminste 3g NaCl/l bevat. Deze oplossing dient met een intraveneus infuus te worden toegediend over een periode van 6 tot 8 uren.

Om de nefrotoxiciteit te verminderen, verdient het aanbeveling voor de toediening van cisplatine een hydratatie uit te voeren waarbij 1 tot 2 liter vocht gedurende 6 tot 8 uren geïnfundeerd worden om de diurese te bevorderen. 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 100ml per uur is, dient furosemide of 100-200ml 15% mannitol te worden toegediend.

Dosering bij volwassen en kinderen:

De aanbevolen dosis cisplatine, zowel alleen als in combinatie, bedraagt 50 tot 100mg/m<sup>2</sup> als eenmalige i.v. infusie met een herhaling om de 3 tot 4 weken, of 15-20 mg/m<sup>2</sup> I.V. per dag gedurende 5 opeenvolgende dagen. Ook deze kuur iedere 3 of 4 weken herhalen.

Een vervolgkuur mag niet worden begonnen voordat:

1. de serumcreatininespiegel lager is dan 1,5mg/100ml (0,13 mmol/l) en de ureumspiegel lager dan 25mg/100ml (4,2 mmol/l);
2. de circulerende bloedbestanddelen een aanvaardbaar niveau hebben bereikt (bloedplaatjes > 100.000/mm<sup>3</sup>, leukocyten > 4.000/mm<sup>3</sup>);

3. het audiometrische onderzoek heeft aangetoond dat het gehoorvermogen binnen normale grenzen ligt. In combinatietherapie worden over het algemeen lagere doses gebruikt.

#### 4.3 Contra-indicaties

Cisplatine is dan ook gecontra-indiceerd bij:

- overgevoeligheid voor het product of voor andere platina-bevattende substanties
- pre-existente beenmergsuppressie
- pre-existente nierbeschadiging
- gehoorstoornis
- recente infecties
- pre-existente polyneuropathie
- patiënten met dehydratie of elektrolytenstoornissen

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Cisplatine mag alleen maar gebruikt worden onder toezicht van een arts met ervaring in chemotherapeutische behandeling van tumoren, bij voorkeur in inrichtingen waar men ervaring heeft met dergelijke therapieën. Gezien de nefrotoxiciteit van cisplatine moeten adequate nierfunctietesten (BUN, creatinine of creatinineklaring) worden uitgevoerd voor elke behandeling. De nierfunctie moet genormaliseerd zijn alvorens een nieuwe dosis wordt toegediend.

Audiometrische testen moeten zowel voor de eerste als voor elke volgende behandeling met cisplatine worden uitgevoerd (zie "Bijwerkingen": "Ototoxiciteit").

Ook dient geregeld neurologisch onderzoek te worden uitgevoerd alsmede leverfunctieproeven en bloedonderzoek, zoals controle van de nier- en leverfunctie, urinezuurgehalte, elektrolyten, magnesium- en calciumspiegels alsmede het bloedbeeld.

Gezien de sterk emetogene werking van cisplatine is sterk werkende anti-emetische profylaxe meestal noodzakelijk.

Anafylactische reacties kunnen optreden bij elke patiënt die voorheen met cisplatine behandeld werd (zie verder: Allergische reacties), of die een voorgeschiedenis heeft van overgevoeligheid voor platina-bevattende preparaten.

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.

Tijdens de behandeling met cisplatine en gedurende ten minste 3 maanden na het stopzetten ervan, dienen de zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten contraceptieve maatregelen te nemen of zich te onthouden van geslachtelijke gemeenschap omdat de gevolgen van cisplatine op de menselijke vrucht niet bekend zijn.

Een aanpassing van de dosis cisplatine kan nodig zijn wanneer gelijktijdige radiotherapie of andere myelosuppressieve behandelingen ingesteld worden aangezien het totale myelosuppressieve effect anders te groot kan worden.

Infiltratie van cisplatineoplossingen kunnen resulteren in weefselcellulitis, fibrose & necrose

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Vaccinaties met levend virus:  
Cisplatine veroorzaakt immunosuppressie. Patiënten die behandeld worden met cisplatine mogen dan ook niet worden gevaccineerd met pokkenvaccin of met andere vaccins met levend virus.
- Aminoglycosiden:  
In verband met de mogelijke hepato-, nefro- en ototoxische werking van cisplatine moet de gelijktijdige toediening van cisplatine met andere hepato-, nefro- en/of ototoxische middelen worden vermeden (bv. gentamicine, kanamycine, amikacine, streptomycine).
- Antihyperuricemische middelen:  
Cisplatine kan een stijging van uricemie veroorzaken. Bij patiënten die antihyperuricemische middelen nemen, kan het dan ook nodig zijn de dosis van deze laatste aan te passen.
- Chelerende middelen:  
Gelijktijdige toediening van chelerende stoffen en cisplatine moet worden vermeden omdat hierdoor de werkzaamheid van beide kan verminderen.  
Gelijktijdige behandeling met anticonvulsiva zoals fenytoïne kan resulteren in een daling van deze plasmaconcentraties tot onder de therapeutische concentratie (mogelijk aanpassing van de dosis)  
Aangezien cisplatine beenmergremming kan veroorzaken, vereist gelijktijdige behandeling met andere beenmergremmende stoffen een nauwkeurige controle van de beenmergfunctie.

#### 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Over het gebruik van deze stof in de zwangerschap en tijdens de lactatie 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 teratogeen en embryotoxisch bij muizen. Bijgevolg kan cisplatine schadelijk zijn in de zwangerschap.

Borstvoeding dient gestaakt te worden alvorens de behandeling te beginnen.

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

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van dit produkt op de rijvaardigheid. Bij het incidenteel optreden van motorische stoornissen, convulsieve aanvallen, en/of oculotoxiciteit, wordt het besturen van voertuigen ontraden (zie onder bijwerkingen).

#### 4.8 Bijwerkingen

MedDRA	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Bloed- en lymfestelsel aandoeningen		Beenmerg-suppressie Leukopenie Trombocytopenie; meer tot uiting bij >50 mg/m <sup>2</sup> Neutropenie Febriële neutropenie Anemie***, Infectieuze		Acute myelogene leukemie Myelodysplastisch syndroom (meestal bij combineren met andere potentiële leukemogene agentia)	

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

		complicaties waaronder koorts en sepsis			
Hart aandoeningen				Tachycardie Angina pectoris, Hartritmestoornis	Hart- decompensatie
Evenwichts orgaan- en oor aandoeningen		Ototoxiciteit (ernstiger bij kinderen of bij herhaalde doses) Afwijkingen in het audiogram Cumulatieve en irreversibele ototoxiciteit (duikt op binnen 4 dagen, verlies van minstens 15 decibel pure tone- gehoorsdrempel, met meest voorkomende frequenties tussen 4000-8000 Hz)	Unilaterale of bilaterale tinnitus (meestal omkeerbaar) gehoorsverlies in het hoge-frequentie bereik		
Oog aandoeningen			Optische neuritis Oedeem van de pappil Cerebrale blindheid (dewelke verbeterd/herstelt na stopzetting) Vertroebeld zicht en gewijzigde kleurperceptie na hogere/frequentere dosering dan diegene die wordt aangeraden)		
Maagdarm stelsel aandoeningen	Misselijkheid Braken (binnen 1 uur na toediening, kan tot 24 uur blijven duren)	Anorexia		diarree	
Lever- en galaandoening en			Hemolyse Verhoogde SGOT		
Immuunsysteem aandoeningen				Allergische reacties Aangezichtsoedeem Piepende adem Tachycardie	

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

				Hypotensie Huiduitslag van het urticariale niet-specifieke maculopapulaire type; treden allen op binnen enkele minuten na toediening *\$	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hypomagnesiemie Hypocalcemie Hyponatremie Hypokalemie Hypofosfatemie (waarschijnlijk gerelateerd aan schade aan de niertubuli, normale waarden keren terug na toediening van supplementaire electrolyten en stopzetten van cisplatine)	Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon Hyperuricemie (allopurinol verlaagt op een efficiënte manier urinezuurconcentraties)		
Zenuwstelsel aandoeningen				Perifere neuropathiën Paresthesie in bovenste en onderste ledematen Smaakverlies Convulsieve aanvallen Herseninfarct Posterieure leukoencefalopathie Encefalopathie	
Nier- en urineweg aandoeningen		niertoxiciteit*, nierfalen geassocieerd met schade aan de niertubuli** nierfalen (meestal mild/gematigd maar kan fataal zijn)\$	Nierfalen na intraperitoneale toediening	microhematurie	
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen		Schade aan spermatogenese Azoospermie (omkeerbaar)			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen				Longtoxiciteit (bij cisplatine + bleomycine of fluorouracil)	
Huid- en onderhuid aandoeningen			Infiltratie leidend tot cellulitis, weefselfibrose en necrose		

Bloedvat aandoeningen				Myocardial infarct Cerebrovasculair accident Thrombotische microangiopathie (hemolytisch uremie syndroom) Cerebrale artritis Ziekte van Raynauds\$\$	
-----------------------	--	--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

\* eerst gezien tijdens de tweede week na een dosis, gekenmerkt door verhoogde ureumconcentratie in het bloedplasma, creatinine in het serum, urinezuur in het serum of gedaalde creatinine-klaring. Dit is ernstiger bij herhaalde toedieningen, normale functie moet terugkeren naar aanvaardbaar niveau voordat verdere doses kunnen worden toegediend

\*\* toediening met een 6 tot 8 uur durende infusie met intraveneuze hydratatie en mannitol werd gebruikt om nefrotoxiciteit te reduceren, hoewel dat niertoxiciteit nog altijd kan optreden na deze procedures.

\*\*\* de nadir van circulerende bloedplaatjes en leucocyten komt meestal voor tussen dag 18 en 32 (7.3-4.5 bereik), de meeste mensen herstellen voor dag 39 (13-62 bereik). Anemie treedt later op dan leukopenie en trombocytopenie. Opvolgende toedieningen van cisplatine dienen niet te worden herbegonnen totdat de bloedplaatjes-concentratie  $>100.000/\text{mm}^2$  en de concentratie witte bloedcellen  $>4.000/\text{mm}^2$  is. Er werd een hoge incidentie van ernstige anemie leidend tot transfusie met "packed" rode bloedcellen waargenomen in patiënten dewelke behandeld werden met combinatietherapie met cisplatine

\$ bij standaarddoses meestal omkeerbaar (herstel binnen 2-4 weken), hoewel dat bij hoge/herhaalde doses de ernst van nierfalen kan toenemen

\$\$ treedt op wanneer bleomycine, vincristine met of zonder cisplatine wordt gebruikt. Er werd gesuggereerd dat tegelijkertijd met cisplatine-behandeling optredende hypomagnesemie een bijkomende maar niet essentiële factor is, hoewel de oorzaak niet gekend is.

\$\$\$ neuropathiën dewelke door cisplatine-behandeling ontstaan kunnen optreden na verlengde behandeling, neurologische symptomen werden daarentegen gerapporteerd na één enkele dosis. De neuropathie kan voort blijven gaan na stopzetten van de behandeling.

\*\$ allergische reacties die werden waargenomen bij patiënten die eerder aan cisplatine werden blootgesteld, diegenen met een familiale of voorgeschiedenis van atrofie lopen in het bijzonder risico. Ernstige reacties worden opgevangen door intraveneus toegediende adrenaline, corticosteroiden en antihistaminica.

#### 4.9 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). Een specifiek antidotum is niet bekend. Het wordt aanbevolen de patiënt na overdosering enige tijd ter observatie te houden en controle van de vitale functies en zondig ondersteunende therapie toe te passen. Naast dosisreductie of staken van de medicatie, kan symptomatische behandeling plaatsvinden (zie waarschuwingen en voorzorgen). Na overdosering is dialyse van cisplatine mogelijk tot 3 uur na toediening.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Cisplatine is een cytostaticum dat werkzaam is bij een groot aantal neoplastische aandoeningen. Het werkingsmechanisme is te vergelijken met dat van de bifunctionele alkylerende stoffen. De werkzaamheid van cisplatine berust op een selectieve en blijvende inhibitie van de DNA-synthese in een aantal cellijnen. Het vormt intercatenaire en intracatenaire cross-links. Cisplatine is niet werkzaam na orale toediening.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na een intraveneuze bolus injectie in de dosisrange van 50 tot 100mg/m<sup>2</sup>, verloopt de plasma-eliminatie van cisplatine trifasisch, de eerste 2 fasen zijn afhankelijk van de nierfunctie. De halfwaardetijd is respectievelijk 6-10 min (puur verdeling), ca. 1 uur (weefselbinding) en enige etmalen (terminale eliminatie).

Cisplatine wordt niet gebiotransformeerd. Hoge concentraties cisplatine worden gevonden in de nieren, de lever, de darmen en de testis, maar niet in het centraal zenuwstelsel.

Cisplatine wordt voornamelijk via de urine uitgescheiden. Deze urinaire excretie is evenwel niet volledig en slechts 27 to 43% van de gemerkte stof wordt bij de mens binnen de 5 dagen na de toediening op deze wijze uitgescheiden. Men beschikt over onvoldoende gegevens ten aanzien van de intestinale of biliaire excretie.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen nadere bijzonderheden.

## 6. FARMACEUTISCHE EIGENSCHAPPEN

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Cisplatine, concentraat voor oplossing voor infusie, bevat natriumchloride, mannitol en water voor injectie.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

- a) Cisplatine dient niet te worden toegediend in een glucose 5% oplossing of andere oplossingen die minder dan 3 gram NaCl per liter bevatten. Na ongeveer 2 uur worden afbraakproducten van cisplatine gevormd.
- b) Aluminium in contact met cisplatine geeft een zwart neerslag van platina (zie dosering en wijze van gebruik).

### 6.3 Houdbaarheid

Ongeopend: 3 jaar.

De oplossing van cisplatine in de vloeistoffen, zoals vermeld in de tabel in de rubriek '6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies' is stabiel gedurende 6 tot 8 uur bij kamertemperatuur (beneden 25°C). De verkregen oplossing mag niet in de koelkast bewaard worden vanwege precipitatie.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Ongeopende injectieflacons: Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren. Beschermen tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het opgeloste geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Concentraat voor oplossing voor infusie: 1 glazen injectieflacon bevattende 50 mg cisplatine/50 ml respectievelijk 100 mg cisplatine/100 ml.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Cisplatine Hospira Onco-Tain, concentraat voor oplossing voor infusie dient voor gebruik verdund te worden met de hieronder vermelde oplossingen:

- NaCl 0,90%
- Glucose 5% + NaCl 0,90%
- Glucose 5% + NaCl 0,45%
- Glucose 5% + NaCl 0,33%
- Glucose 5% + NaCl 0,45% + Mannitol 1,875%
- Glucose 5% + NaCl 0,33% + Mannitol 1,875%

De bereide oplossing moet helder en kleurloos zijn.

De oplossing moet in het donker en bij kamertemperatuur worden bewaard. Tijdens infusie is bescherming tegen licht niet noodzakelijk.

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.

Ieder contact met cisplatine oplossing 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 biohazard-flow kast wordt aanbevolen. Tijdens toediening dienen handschoenen gedragen te worden. Indien cisplatine oplossing 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.

Bij de afvalverwerking dient de aard van dit middel in aanmerking te worden genomen. Niet gebruikt produkt en afgeleide afvalstoffen moeten bij een temperatuur van 800°C verbrand worden.

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

Hospira Benelux BVBA  
Stallestraat 63  
BE-1180 Brussel  
België

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

Cisplatine Hospira 50 mg/50 ml Onco-Tain concentraat voor oplossing voor infusie werd in het register ingeschreven onder RVG20744

Cisplatine Hospira 100 mg/100 ml Onco-Tain concentraat voor oplossing voor infusie werd in het register ingeschreven onder RVG20745

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06-02-98

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 1, 2, 3, 4.8, 6.1, 6.3, 6.4 en 6.5: 12 oktober 2009