

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cisplatine Sandoz 1 mg/ml, concentraat voor oplossing infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml bevat 1,0 mg cisplatine

1 injectieflacon van 10 ml concentraat voor oplossing voor injectie bevat 10 mg cisplatine

1 injectieflacon van 20 ml concentraat voor oplossing voor injectie bevat 20 mg cisplatine

1 injectieflacon van 50 ml concentraat voor oplossing voor injectie bevat 50 mg cisplatine

1 injectieflacon van 100 ml concentraat voor oplossing voor injectie bevat 100 mg cisplatine

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

Het concentraat is een heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Te gebruiken als monotherapie of binnen een bestaande behandeling met chemotherapeutica bij uitgebreide of gemetastaseerde tumoren:

- testiculair carcinoom (palliatieve en curatieve polychemotherapie) en
- ovariumcarcinoom (stadium III en IV) en
- plaveiselcelepithelioom van hoofd en hals (palliatieve therapie).

Bij de behandeling van kleincellige longkanker.

Bij de behandeling van uitgebreide niet-kleincellige longkanker.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Cisplatine "Sandoz" 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie moet verdund worden vóór gebruik (zie rubriek 6.6.).

De verdunde oplossing mag alleen via een intraveneuze infusie toegediend worden (zie verder). Bij de toediening moet vermeden worden dat materiaal dat aluminium bevat, in contact komt met cisplatine (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 een combinatietherapie. De richtlijnen voor de dosering zijn van toepassing voor volwassenen en kinderen. Voor aanbevelingen m.b.t. de te gebruiken doseringen, op

basis van de diagnose en de klinische conditie, moet de huidige literatuur geraadpleegd worden.

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 verminderd worden. Een typische dosis is 20 mg/m² of meer om de 3 tot 4 weken, behalve bij een combinatie therapie van kleincellige of niet-kleincellige longkanker, waarbij een typische dosering van 80 mg/m² toegediend dient te worden.

Verdere aanbevelingen m.b.t. doseringen dienen gebaseerd te worden op de huidige medische inzichten, die verkregen kunnen worden uit literatuur en/of via deskundigen.

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 verminderd 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 onderhouden worden. Hydratatie is noodzakelijk voor een voldoende diurese tijdens en na de behandeling met cisplatine. Dit wordt uitgevoerd door een intraveneus infuus 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:

- intraveneus infuus van 100 tot 200 ml/uur voor een periode van 6 tot 12 uur.

Hydratie na het beëindigen van de toediening van cisplatine:

- intraveneus infuus of 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 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 een overgevoeligheid voor het actief bestanddeel of andere platinabevattende preparaten.

- met renale disfunctie
- in gedehydrateerde toestand (pre- en posthydratatie zijn noodzakelijk ter voorkoming van ernstige renale disfuncties)
- met myelosuppressie
- met een gehoorbeschadiging
- met neuropathie veroorzaakt door Cisplatine
- die zwanger zijn of borstvoeding geven (zie rubriek 4.6. “Zwangerschap en borstvoeding”)
- in combinatie met het gele koorts vaccin en met fenytoïne voor profylactisch gebruik (zie rubriek 4.5. “Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”)

4.4. Speciale 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 stelsels 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 andere behandelingscyclus.

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

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);

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 ≤ 130 $\mu\text{mol/l}$ resp. 1,5 mg/dl

Ureum < 25 mg/dl

Witte bloedlichaampjes > 4.000/ μl resp. > $4,0 \times 10^9/\text{l}$

Bloedplaatjes > 100.000/ μl resp. > $100 \times 10^9/\text{l}$

Audiogram : resultaten binnen de normale waarden

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.).

Nausea, 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.

Mannelijke en vrouwelijke patiënten gedurende behandeling en tenminste 6 maanden daarna: 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 propanolol.

Gelijktijdige toediening van nefrotoxische middelen (b.v. cefalosporinen, aminoglycosiden of Amfotericine B of contrastmiddelen) of ototoxische middelen (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, b.v. 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 urine-uitscheiding minder is dan 1000 ml per 24 uur, moet geen geforceerde diurese met lisdiuretica worden toegepast met het oog op mogelijke beschadiging van de nierwegen 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 een vergevorderd ovariaal carcinoom werd de reactie 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.

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

In een studie met kankerpatiënten met metastases of geavanceerde tumoren, induceerde docetaxel, in combinatie gegeven met cisplatine, ernstigere neurotoxische effecten (dosisgebonden en sensorisch) dan elk van de andere geneesmiddelen afzonderlijk toegediend in gelijkaardige dosissen.

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

Cisplatine kan de absorptie van fenytoïne verminderen wat resulteert in een verlaagde 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 de doeltreffendheid van cisplatine doen verminderen.

De hoge intra-individuele variabiliteit van de bloedstolling tijdens aandoeningen, 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 omwille van het risico op fatale systemische vaccinale ziekte (zie rubriek 4.3.).

4.6. Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van cisplatine bij zwangere vrouwen maar 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 is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap.

Geslachtsrijpe vrouwen dienen efficiënte contraceptiva te gebruiken tijdens de behandeling met cisplatine en ten minste 6 maanden erna. Een genetisch advies is aanbevolen als de patiënt na het beëindigen van de behandeling kinderen wenst te

hebben. Zie rubriek 4.4. “Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij het gebruik” voor mannelijke patiënten. Tijdens en minstens 6 maanden na behandeling met cisplatine moeten er stappen ondernomen worden om conceptie en/of voortplanting te voorkomen, dit geldt zowel voor mannelijke als voor vrouwelijke patiënten. Indien de patiënt aan het eind van de behandeling een kinderwens heeft, dan wordt een genetisch consult aanbevolen. Omdat het mogelijk is dat er na behandeling met cisplatine een irreversibele infertiliteit is ontstaan, kunnen mannen die in de toekomst nog vader willen worden advies vragen over cryo-conservatie van sperma voorafgaand aan de behandeling.

Cisplatine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het geven van borstvoeding tijdens de therapie is gecontraïndiceerd.

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

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

Desalniettemin kan het vermogen van patiënten om een voertuig te besturen of machines te bedienen worden verminderd door het profiel van de ongewenste bijwerkingen (centraal zenuwstelsel en speciale zintuigen) zijn verminderd.

Patiënten die al last hebben van bijvoorbeeld slaperigheid of misselijkheid, mogen niet rijden en/of geen machines bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn dosisafhankelijk en kunnen cumulatief zijn.

De meest voorkomende bijwerkingen van cisplatin die frequent zijn gemeld (>10%), zijn:

hematologisch (leukopenie, trombocytopenie, anemie.), maag- darmaandoeningen (anorexia, misselijkheid, braken, diarree),
ooraandoeningen (gehoorstoornis) nier- en urinewegaandoeningen (hyperuricemie, nefrotoxiciteit, renale disfunctie) 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 dosisgebonden en cumulatief.

Bij kinderen kan de ototoxiciteit ernstiger zijn.

Frequenties worden als volgt bepaald:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ en $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ en $\leq 1/1000$), zeer zelden ($\leq 1/10.000$), onbekend (kan niet aangegeven worden met de huidige data).

Infecties

Vaak:

Infecties, sepsis.

Neoplasmata, 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 :

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 :

Overgevoelige 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 werd vastgesteld.

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 serum.

Zeer zelden:

Verhoogde ijzerconcentraties in het bloed..

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak:

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 retrobulbair 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:

Verlies van de vitale hersenfuncties (inclusief één rapport van 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 na de eerste dosis cisplatine optreden 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 de combinatiebehandeling met cisplatine. Stoornissen van kleurzicht en van de oogbeweging zijn gerapporteerd na toediening van hoge dosissen cisplatine.

Zeer zelden:

Papiloedeem, optische neuritis en cerebrale blindheid werden gerapporteerd na de behandeling met cisplatine. Er is één geval gerapporteerd met unilaterale retrobulbair 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.).

Hartaandoeningen:

Vaak:

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

Zelden:

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

Zeer Zelden:

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

Bloedvataandoeningen:

Vaak:

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

Zeer zelden:

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

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Vaak:

Dyspnoea, pneumonia en ademhalingsproblemen.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer vaak:

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

Soms:

Metalen neerslag in het tandvlees.

Zelden:

Ontsteking van het mondslijmvlies.

Lever- en galaandoeningen:

Vaak:

Leverdysfunctie 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:

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

Soms:

Alopecia.

Nier- en urinewegaandoeningen:

Zeer vaak:

Renale disfunctie na de toediening van een eenmalige of multiple 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 nierinsufficiëntie met tubulaire renale necrose veroorzaken die zich voordoet als uremie en anurie. De nierinsufficiëntie 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. Geforceerde diuresis door hydratatie of door hydratatie en geschikte diuretica voorafgaand aan en na de toediening van cisplatine doet het risico op nefrotoxiciteit afnemen. 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. Hyperuricemie en hyperalbuminemie kunnen leiden tot cisplatine geïnduceerde nefrotoxiciteit.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Soms:

Stoornissen bij de spermatogenese en ovulatie, en pijnlijke gynaecomastie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen:

Zeer Vaak:

Koorts.

Vaak:

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

4.9. Overdosering

Bij een overdosering kan verwacht worden dat dit de hierboven beschreven toxische werking kan veroorzaken, maar in een excessieve mate. Een efficiënte hydratatie en een 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 ($\geq 200 \text{ mg/m}^2$) 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

Farmacotherapeutische groep : 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 dwarsverbindingen binnen in en tussen de DNA-strengen tot stand te brengen. 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, radiosensitising 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. Na toediening van dosissen cisplatine van 20 tot 120 mg/m² zijn de concentraties van platina het hoogst in de lever, de prostaat en de nieren, iets lager in de blaas, de spieren, de testikels, de pancreas en de milt, en het laagst in de darm, de bijnieren, het hart, de longen, het cerebrum en het cerebellum. Meer dan 90% van het totale plasma cisplatine is twee uur na toediening aan eiwit gebonden. Dit proces is irreversibel is. Het eiwitgebonden deel oefent geen antineoplastische activiteit uit. Cisplatine heeft een niet-lineaire farmacokinetiek. Cisplatine wordt niet-enzymatisch omgezet in een of meer metabolieten. De eliminatie uit het plasma is na een intraveneuze bolusinjectie van 50-100 mg/m² cisplatine bifasisch. Bij mensen zijn de volgende halfwaardetijden geconstateerd:

t_{1/2} (distributie): 10-60 minuten

t_{1/2} (terminaal): ongeveer 2-5 dagen

De omvangrijke eiwitbinding van het totale platinagehalte heeft als gevolg een verlengde of onvolledige excretiefase met cumulatieve urine-uitscheiding die oploopt van 27 tot 45% van de toegediende dosis over een periode van 84 tot 120 uur. Een verlengde infusie resulteert in de urine-uitscheiding van een groter gedeelte van de dosis. De fecale uitscheiding is minimaal waarbij in de gal en de dikke darm kleine hoeveelheden platina traceerbaar zijn. Bij een gestoorde nierfunctie neemt de plasma halfwaardetijd toe en deze kan, vanwege de hoge eiwitbindende werking van cisplatine, theoretisch ook toenemen als er ascites aanwezig zijn.

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:

Fertiliteit: Gonadale suppressie, resulterend in amenorroe of azoöspermie wat irreversibel kan zijn en infertiliteit tot gevolg kan hebben.

Studies bij ratten hebben aangetoond dat blootstelling gedurende de zwangerschap tumoren veroorzaakt in bij volwassen nakomelingen.

Zwangerschap en borstvoeding : Cisplatine is bij muizen en ratten embryotoxisch, en bij beide soorten zijn misvormingen gemeld. Er is cisplatine aangetroffen in de melk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Zoutzuur, verdund
Water voor injecties

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Cisplatine reageert met aluminium, wat tot de productie van een zwart precipitaat van platina leidt. Daarom moeten alle aluminium bevattende materialen, die in contact kunnen komen met cisplatine (intraveneuze infuussets, naalden, catheters, spuiten), vermeden worden.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen, behalve de producten vermeld in rubriek 6.6.

Het concentraat van cisplatine 1 mg/ml mag niet verdund worden in oplossingen die enkel 5% glucose of enkel 5 % mannitol bevatten, maar uitsluitend met mengsels die bovendien natriumchloride bevatten, zoals vermeld in rubriek 6.6.

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

6.3. Houdbaarheid

In de originele verpakking:

Twee jaar.

Oplossing voor infusie na verdunning (zie rubriek 6.6.):

Chemische en fysische in-use stabiliteit hebben aangetoond voor 48 uur bij 2-8°C.

Voor oplossing met een eindconcentratie aan cisplatine van 0,1 mg/ml na verdunning van cisplatine 0,5 mg/ml concentraat met één van de volgende oplossingen :

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

Vanuit microbiologische 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 reconstitutie/ verdunning (etc) plaats heeft gevonden in gecontroleerde en aseptische omstandigheden.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

In de originele verpakking:

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren. Bewaar de injectiefles in de buitenverpakking.

Voor bewaaromstandigheden van het verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige type I glazen injectieflesjes met een chlorobutyl rubberen stop met aluminium verzegeling.

Verpakkingen met 1, 5 of 10 injectieflesjes met elk 10, 20, 50 ml of 100 ml concentraat voor oplossing voor infusie.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

6.6. Instructies voor gebruik en verwerking

Cisplatine "Sandoz" 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie dient verdund te worden vóór gebruik. Bij de bereiding van de oplossing voor intraveneuze infusie moeten alle aluminium bevattende instrumenten, die in contact kunnen komen met cisplatine (set voor intraveneuze infusie, naalden, catheters, spuitjes), vermeden worden (zie rubriek 6.2).

De bereiding van de oplossing voor infusie dient in aseptische condities te gebeuren. Voor de verdunning van het concentraat kan één van de volgende oplossingen gebruikt worden :

- 0,9 % natriumchloride oplossing;

- mengsel van 0,9 % natriumchloride oplossing en 5 % glucose oplossing (1:1) (resultierend in de eindconcentratie : 0,45 % natriumchloride, 2,5 % glucose).
- Indien hydratatie voor de behandeling met cisplatine onmogelijk is, dan mag het concentraat verdund worden met:
- mengsel van 0,9 % natriumchloride oplossing en 5 % mannitol oplossing (1:1) (resultierend in de eindconcentratie: 0,45% natriumchloride, 2,5 % mannitol).

Bereiding van de cisplatine oplossing voor intraveneuze infusie :

De vereiste hoeveelheid (dosis) cisplatine concentraat 1 mg/ml, berekend volgens de instructies in rubriek 4.2., moet verdund worden in 1 tot 2 liter van één van de hierboven vermelde oplossingen.

De verdunde oplossing mag alleen via een intraveneus infuus toegediend worden (zie rubriek 4.2.).

Alleen heldere en kleurloze oplossing zonder zichtbare deeltjes mogen gebruikt worden.

Slechts voor éénmalig gebruik.

De bereiding voor injectie van de cytotoxische middelen dient alleen door het daarvoor getrainde personeel te worden gedaan.

Wordt gerefereerd naar de lokale handboek voor de handeling van cytotoxica.

Net als andere cytotoxica moet cisplatine met de grootste zorgvuldigheid behandeld worden; het dragen van handschoenen, een gezichtsmasker en beschermende kleding is noodzakelijk. Indien mogelijk moet men cisplatine onder een beschermkap verwerken. Contact met de huid en/of slijmvlies moet vermeden worden. Zwanger ziekenhuispersoneel mag niet met cisplatine werken.

Huidcontact: Met ruime hoeveelheden water spoelen. Breng een zalf aan indien er tijdelijk een brandend gevoel wordt ervaren. (NB: Sommige personen zijn gevoelig voor platina en er kan een huidreactie optreden).

In geval van het morsen, dient de operator handschoenen te dragen en het materiaal met een daarvoor bestemde spons te deppen. De plaats moet 2 keer met water gespoeld worden. De spons en water moeten in een dichte plastic zak afgevoerd te worden. In zulke gevallen, alle artikelen die in contact komen met cisplatine moeten worden afgevoerd als afvalmateriaal.

Elk ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden afgevoerd in overeenstemming met lokale eisen.

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
Almere
Nederland

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

RVG 24575

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

11.07.2000

10. DATUM VAN (GEDEELTELIJKE) HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 6.5 : 22 juni 2011