

1.3.1.1 Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cisplatine Accord 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 1 mg cisplatine

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

1 injectieflacon van 25 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 25 mg cisplatine

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

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

Hulpstof met bekend effect: Elke ml oplossing bevat 3.5 mg natrium.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie

Heldere, kleurloze tot bleekgele oplossing met vrijwel geen neerslag in een amberkleurige glazen flacon.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cisplatine is bestemd voor de behandeling van:

- uitgebreide of gemetastaseerde testistumoren
- uitgebreide of gemetastaseerde ovariumkanker
- uitgebreide of gemetastaseerde blaascarcinomen
- uitgebreide of gemetastaseerde plaveiselcelcarcinomen van hoofd en hals
- uitgebreid of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom
- uitgebreid of gemetastaseerd kleincellig longcarcinoom
- Cisplatine is geïndiceerd voor de behandeling van cervix carcinomen in combinatie met andere chemotherapeutica of radiotherapie.
- Cisplatine kan als monotherapie en in combinatietherapie worden gebruikt.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en pediatrische patiënten:

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 combinatiechemotherapie.

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 combinatietherapie, moet de dosis cisplatine verminderd worden. Een typische dosis is 20 mg/m² of meer om de 3 tot 4 weken.

Voor de behandeling van cervixcarcinoom wordt cisplatine gebruikt in combinatie met radiotherapie of andere chemotherapeutica. 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 beenmergdepressie moet de dosis adequaat verminderd worden (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

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.

Hydratie

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. Hydratie 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 nog eens 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 BSA.

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

Cisplatine 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie dient voor toediening te worden verdund. Zie rubrieken 4.4 en 6.6 voor instructies voor verdunning van het product voor toediening.

Hoewel cisplatine doorgaans intraveneus wordt toegediend, is het geneesmiddel ook door middel van intraperitoneale instillatie toegediend aan patiënten met intraperitoneale maligniteiten (bijv. ovariumtumoren).

Voor toediening moeten hulpmiddelen met aluminium dat met cisplatine in contact kan komen (sets voor intraveneuze infusie, naalden, katheters, spuiten) worden vermeden.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of andere platina-bevattende middelen.

Cisplatine induceert nefrotoxiciteit die cumulatief is. Daarom is het gecontra-indiceerd bij patiënten met reeds bestaande nierinsufficiëntie.

Cisplatine is ook cumulatief neurotoxisch gebleken (met name ototoxisch) en mag niet worden toegediend aan patiënten met reeds bestaande gehoorproblemen.

Cisplatine is ook gecontra-indiceerd bij patiënten met beenmergsuppressie en gedehydrateerde patiënten.

Patiënten die Cisplatine krijgen, mogen geen borstvoeding **geven** (zie rubriek 4.6)

Gelijktijdige toediening van het gele-koortsvaccin is gecontra-indiceerd.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dit middel mag alleen worden toegediend onder leiding van oncologen op specialistische afdelingen, onder omstandigheden waar de patiënt afdoende kan worden bewaakt en gecontroleerd. Er moeten ondersteunende maatregelen beschikbaar zijn om anafylactische reacties te behandelen.

Cisplatine reageert met metallisch aluminium en vormt een zwart precipitaat van platina. Het gebruik van alle intraveneuze setjes, naalden, katheters en spuiten die aluminium bevatten, moet worden vermeden. Alvorens de oplossing aan de patiënt

toe te dienen, moeten de helderheid van de oplossing en de afwezigheid van deeltjes geverifieerd worden

De cisplatine-oplossing voor infusie mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen of additieven.

De correcte controle en aanpak van de behandeling en eventuele complicaties zijn uitsluitend mogelijk in aanwezigheid van een adequate diagnose en exacte behandelingsomstandigheden.

Bepaal de volgende parameters en orgaanfuncties voor, tijdens en na de toediening van cisplatine:

- nierfunctie
- leverfunctie
- hematopoëtische functies (aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes)
- serumelektrolytspiegels (calcium, natrium, kalium, magnesium).

Deze tests dienen gedurende de behandeling met cisplatine elke week te worden herhaald.

Herhaalde toediening van cisplatine dient uitgesteld te worden tot de waarden van de volgende parameters genormaliseerd zijn:

- serumcreatinine $\leq 130 \mu\text{mol/l}$ (1,5 mg/100 ml)
- ureum $< 25 \text{ mg/dl}$
- witte bloedcellen $> 4000/\mu\text{l}$ ($> 4,0 \times 10^9/\text{l}$)
- bloedplaatjes $> 100.000/\mu\text{l}$ ($> 100 \times 10^9/\text{l}$)
- audiogram: resultaten binnen het normale bereik

Nefrotoxiciteit

Cisplatine brengt ernstige cumulatieve nefrotoxiciteit teweeg, wat versterkt kan worden door aminoglycoside-antibiotica. Cisplatine mag niet vaker worden gegeven dan eenmaal in de 3-4 weken.

Om de urineproductie te handhaven en niertoxiciteit te verminderen, wordt het aanbevolen dat cisplatine als een intraveneuze infusie gedurende 6 tot 8 uur wordt toegediend (zie rubriek 4.2).

Herhaalde cisplatinekurzen dienen niet te worden gegeven, tenzij de serumcreatininespiegel lager dan 1,5 mg/100 ml (130 $\mu\text{mol/l}$) is of de bloedureumspiegel lager dan 25 mg/100 ml (9 mmol/l) is en de circulerende bloedspiegels op een aanvaardbaar niveau liggen. Aangezien de niertoxiciteit van cisplatine cumulatief is, dient vóór het instellen van de therapie en voorafgaand aan elke volgende kuur het BUN, serumcreatinine of de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR)/creatinineklaringsnelheid (CCr) te worden gemeten.

Adequate hydratatie voor en tijdens de behandeling dienen verzekerd te worden om de gevaren van niertoxiciteit te minimaliseren. De nefrotoxiciteit van cisplatine kan worden beperkt door het urineren van 100 ml/uur of meer. Dit kan worden bereikt door pre-hydratie met 2 liter van een geschikte intraveneuze oplossing, en hetzelfde na cisplatinebehandeling (aanbevolen wordt 2.500 ml/m² BSA/24 uur). Als hevige

hydratie onvoldoende is om de hoeveelheid urine te handhaven, kan er een osmotisch diureticum worden toegediend (bijv. 10% mannitoloplossing).

Speciale voorzorg is geboden wanneer met cisplatine behandelde patiënten gelijktijdige behandeling met andere potentieel nefrotoxische geneesmiddelen krijgen (zie rubriek 4.5).

Beenmergfunctie

Het perifere bloedbeeld dient vaak te worden gecontroleerd bij patiënten die cisplatine krijgen. Hoewel de hematologische toxiciteit doorgaans matig en omkeerbaar is, kunnen ernstige trombocytopenie en leukopenie optreden. Bij patiënten die trombocytopenie ontwikkelen, worden speciale voorzorgsmaatregelen aanbevolen: voorzichtigheid bij het uitvoeren van invasieve procedures; letten op tekenen van bloeding of bloeditstorting; testen van urine, ontlasting en emesis op occult bloed; vermijden van aspirine en andere NSAID's. Patiënten die leukopenie ontwikkelen dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van infectie en hebben wellicht ondersteuning met antibiotica en bloedproducttransfusie nodig (zie rubriek 4.8).

Functie van het centraal zenuwstelsel

Het is bekend dat cisplatine neurotoxiciteit induceert. Daarom is regelmatig neurologisch onderzoek aangewezen bij patiënten die behandeling met cisplatine krijgen.

Er zijn ernstige gevallen van neuropathie gerapporteerd.

Zo'n neuropathie kan irreversibel zijn en kan zich manifesteren in de vorm van paresthesie, areflexie, een proprioceptief verlies en waarneming van trillingen. Tevens is het verlies van de motorische functie gemeld.

Ototoxiciteit

Cisplatine kan cumulatieve ototoxiciteit teweegbrengen, die waarschijnlijker is bij behandelingschema's met hoge doses. Alvorens de behandeling in te stellen dient er audiometrie te worden uitgevoerd en er dienen herhaalde audiogrammen te worden gemaakt wanneer er auditieve symptomen optreden of klinische gehoorveranderingen verschijnen. Klinisch belangrijke achteruitgang van de auditieve functie kan vragen om dosismodificatie of stopzetting van de therapie. Er is ook vestibulaire toxiciteit gemeld (zie rubriek 4.8).

Bij tot 31% van patiënten die zijn behandeld met een enkele dosis van cisplatine 50mg/m² is ototoxiciteit waargenomen. Dit manifesteert zich in de vorm van tinnitus en/of gehoorverlies in de hoge frequenties (4000 tot 8000 Hz). Af en toe kan een vermindering voorkomen in het vermogen om conversationele tonen te horen. Ototoxische effecten kunnen heviger zijn bij kinderen die cisplatine ontvangen.

Het gehoorverlies kan zowel unilateraal als bilateraal zijn en heeft de neiging om vaker en heviger voor te komen bij herhaalde doseringen. Doofheid na de eerste dosis van cisplatine is echter zelden gerapporteerd. De ototoxiciteit kan worden versterkt door voorafgaande gelijktijdige craniale bestraling en kan verband houden met

piekconcentraties van cisplatine in het plasma. Het is niet duidelijk of de ototoxiciteit als gevolg van cisplatine reversibel is.

Nauwlettend toezicht moet ook worden uitgevoerd ten aanzien van ototoxiciteit, myelodepressie en anafylactische reacties (zie rubriek 4.8).

Allergische fenomenen

Net als bij andere op platina gebaseerde producten kunnen in de meeste gevallen hypersensitiviteitsreacties voorkomen tijdens het infuus, waardoor de onderbreking van het infuus en een geschikte symptomatische behandeling vereist zijn. Er zijn kruislingse reacties, soms fataal, gemeld bij alle platinasamenstellingen (zie rubriek 4.3 en 4.8).

Hepatische functie en hematologische formule

De hematologische formule en hepatische functie moeten regelmatig worden gecontroleerd.

Carcinogeen vermogen

Bij mensen, in de zeldzame gevallen waarin het voorkomen van acute leukemie samenging met het gebruik van cisplatine, werd dit over het algemeen in verband gebracht met andere leukemogeenische middelen.

Cisplatine is carcinogeen bij muizen en ratten (zie rubriek 5.3).

Reacties op injectieplaatsen

Er kunnen tijdens de toediening van cisplatine reacties voorkomen op de injectieplaats. Gezien de mogelijkheid van extravasatie wordt aanbevolen om de infusieplaats tijdens de toediening van het geneesmiddel te controleren op mogelijke infiltratie. Er is op dit moment geen bepaalde behandeling bekend voor extravasatiereacties.

Gastro-intestinale effecten

Misselijkheid en braken kunnen hevig zijn en adequate behandeling met anti-emetica vereisen.

Immunosuppressieve effecten/toegenomen vatbaarheid voor infecties

Toediening van levende of levende verzwakte vaccins aan patiënten die immuungecompromitteerd zijn door chemotherapeutica als cisplatine, kan leiden tot ernstige of fatale infecties. Vaccinatie met een levend vaccin dient te worden vermeden bij patiënten die cisplatine krijgen. Gedode of geïnactiveerde vaccins kunnen toegediend worden, maar de respons op dergelijke vaccins kan verminderd zijn. Gele-koortsvaccin is streng gecontra-indiceerd vanwege het risico op fatale systemische vaccinziekte (zie rubriek 4.3).

Waarschuwing in verband met hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 3,5 mg natrium per ml, overeenkomend met 0,18% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Cisplatine kan voor toediening verder worden bereid met natrium-bevattende oplossingen (zie rubriek 6.6) en hiermee dient rekening te worden gehouden in

verband met de totale hoeveelheid natrium uit alle bronnen die aan de patiënt wordt toegediend.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Cisplatine kan in combinatie met andere cytostatica met overeenkomstige werkingsmechanismen worden gebruikt. In dergelijke gevallen kan additieve toxiciteit optreden.

Door cisplatine geïnduceerde myelosuppressie zal additief zijn bovenop bestaande functiestoornis of bovenop de vergelijkbare toxiciteit van andere gelijktijdig toegediende middelen zoals cefaloridine, furosemide, aminoglycosiden enz.

Nefrotoxische middelen

Gelijktijdige toediening van nefrotoxische middelen (b.v. cefalosporinen, aminoglycosiden, amfotericine B of contrastmiddelen) zal de toxische werking van cisplatine op de nieren versterken. *Nefrotoxiciteit* kan verergerd worden door aminoglycoside-antibiotica die tegelijk of 1-2 weken na behandeling met cisplatine worden toegediend. Het gelijktijdige gebruik van andere potentieel nefrotoxische geneesmiddelen (bijv. amfotericine B) tijdens behandeling met cisplatine wordt niet aanbevolen.

Renaal uitgescheiden geneesmiddelen

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.

De renale toxiciteit van ifosfamide kan groter zijn in combinatie met cisplatine of in patiënten die voorheen cisplatine ontvingen.

In een paar gevallen werd een reductie van de lithiumwaarden van het bloed opgemerkt na de behandeling met cisplatine in combinatie met bleomycine en etoposide. Aanbevolen wordt dus om de lithiumwaarden te controleren.

Ototoxische middelen

De gelijktijdige en/of sequentiële toediening van ototoxische medische producten (zoals aminoglycosides, lisdiuretica) zal de toxische effecten van cisplatine op de gehoorfunctie versterken, met name in de aanwezigheid van een verminderde nierfunctie. Behalve voor patiënten die doses van cisplatine ontvangen van meer dan 60 mg/m² BSA, waarvan de urine-uitscheiding minder dan 1000 ml per 24 uur is, mag er geen geforceerde diurese met lisdiuretica worden toegediend in verband met de mogelijke beschadiging van de nier- en urinewegen en ototoxiciteit.

Ifosfamide kan het gehoorverlies als gevolg van cisplatine nog versterken.

Orale antistollingsmiddelen

In het geval van het gelijktijdig gebruik van orale antistollingsmiddelen wordt aanbevolen om regelmatig de INR te controleren.

Antihistaminica, fenothiazines enz.

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

Combinatie van pyroxidine + altretamine

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 altretamine (hexamethylmelamine) en cisplatine.

Paclitaxel

De behandeling met cisplatine voorafgaand aan een infusie met paclitaxel kan de klaring van paclitaxel met 33% doen afnemen en kan daardoor de neurotoxiciteit versterken.

Anticonvulsiva/anti-epileptica

Tijdens de behandeling met cisplatine kunnen de serumconcentraties van anticonvulsiva op subtherapeutische niveaus blijven. Bijvoorbeeld bij patiënten die cisplatine en fenytoïne krijgen, kan de serumconcentratie van fenytoïne verlaagd zijn. Dit komt waarschijnlijk door verminderde absorptie en/of verhoogde metabolisatie. De plasmaconcentraties van fenytoïne moeten worden gemonitord en de dosis dienovereenkomstig worden aangepast.

Middelen tegen jicht

Cisplatine kan de concentratie van urinezuur in het bloed verhogen. Daarom is bij patiënten die gelijktijdig middelen tegen jicht zoals allopurinol, colchicine, probenecide of sulfinpyrazon krijgen, dosisaanpassing van deze middelen noodzakelijk om hyperurikemie en jicht onder controle te houden.

Cisplatine kan interactie met aluminium aangaan (zie rubriek 4.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van cisplatine bij zwangere vrouwen, maar op basis van de farmacologische eigenschappen ervan veroorzaakt cisplatine vermoedelijk ernstige geboortefwijkingen. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Cisplatine mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij de arts het risico voor de individuele patiënt gerechtvaardigd acht.

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Tijdens de behandeling met cisplatine en minimaal nog 6 maanden daarna moeten geschikte contraceptiva worden gebruikt; dit geldt voor patiënten van beide geslachten.

Genetisch advies wordt aanbevolen als de patiënt na het beëindigen van de behandeling met cisplatine een kinderwens heeft.

Borstvoeding

Cisplatine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Cisplatine is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Aangezien cisplatine irreversibele onvruchtbaarheid kan veroorzaken, wordt aanbevolen dat mannen die in de toekomst vader willen worden, voorafgaand aan de behandeling advies vragen over cryo-conservatie van sperma.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Desalniettemin kan het bijwerkingenprofiel (zoals nefrotoxiciteit) het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen, beïnvloeden.

4.8. Bijwerkingen

De meest frequent gemelde bijwerkingen van cisplatine zijn: hematologisch (leukopenie, trombocytopenie en anemie), maag- darmaandoeningen (anorexie, 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.

De frequenties zijn gedefinieerd op basis van de volgende conventie:

zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet geschat worden met de beschikbare gegevens).

Tabel met vermelde negatieve gevolgen van medicijnen tijdens klinische ervaringen of ervaringen nadat het in de handel is gebracht

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Niet bekend	Infectie ^a
	Vaak	Sepsis
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Zeer vaak	Beenmergdepressie, trombocytopenie, leukopenie, anemie
	Niet bekend	Coombs-positieve

		hemolytische anemie
<i>Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</i>	Zelden	Acute leukemie
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Soms	Anafylactische ^b reactie
<i>Endocriene aandoeningen</i>	Niet bekend	Verhoogd amylase in het bloed, abnormale uitscheiding van het antidiuretisch hormoon (SIADH)
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Niet bekend	Dehydratie, hypokaliëmie, hypofosfatemie, hyperurikemie, hypocalciëmie, tetanie
	Soms	Hypomagnesiëmie
	Zeer vaak	Hyponatriëmie
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Niet bekend	Cerebro-vasculair accident, hemorragische beroerte, ischemische beroerte, ageusie, cerebrale arteritis, tekenen van Lhermittes, myelopathie, autonome neuropathie
	Zelden	Convulsie, perifere zenuwaandoeningen, leuko-encefalopathie, reversibel posterieur leuko-encefalopathiesyndroom
<i>Oogaandoeningen</i>	Niet bekend	Verminderde zichtscherpte, verkregen kleurenblindheid, corticale blindheid, optische neuritis, papiloedeem, retinale pigmentatie
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	Soms	Ototoxiciteit
	Niet bekend	Tinnitus, doofheid
<i>Hartaandoeningen</i>	Niet bekend	Hartkwalen
	Vaak	Aritmie, bradycardie,

		tachycardie
	Zelden	Myocardinfarct
	Zeer zelden	Hartstilstand
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Vaak	Veneuze trombo-embolie
	Niet bekend	Thrombotische microangiopathie (hemolytisch uremisch syndroom), fenomeen van Raynaud
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Niet bekend	Braken, misselijkheid, anorexie, de hik, diarree
	Zelden	Stomatitis
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	Niet bekend	Toegenomen hepatische enzymen, toegenomen bloedbilirubine
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Niet bekend	Embolie in long
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Niet bekend	Uitslag, alopecie
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	Niet bekend	Spierkrampen
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	Niet bekend	Acuut nierfalen, nierfalen ^c , renale tubulaire aandoening
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	Soms	Abnormale spermatogenese
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Niet bekend	Koorts (zeer vaak), asthenie, malaise, extravasatie op plaats van injectie

a: Complicaties met infecties hebben bij sommige patiënten tot de dood geleid.

b: De gerapporteerde symptomen zijn onder meer oedeem van het gezicht, blozen, piepende ademhaling, bronchospasme, tachycardie en hypotensie worden in de tabel met AE-frequenties tussen haakjes opgenomen voor anafylactoïde reactie.

c: Verhogingen BUN en creatinine, serumurinezuur en/of een afname in creatinineklaring zijn ondergebracht bij nierinsufficiëntie/falen.

d: Toxiciteit van plaatselijk zacht weefsel inclusief cellulitis, fibrose en necrose (vaak), pijn (vaak), oedeem (vaak) en erytheem (vaak) als gevolg van extravasatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

VOORZICHTIGHEID IS GEBODEN OM ACCIDENTELE OVERDOSERING TE VOORKOMEN.

Een acute overdosering van cisplatine kan resulteren in een versterking van de verwachte toxische effecten, zoals nierfalen, leverfalen, ernstige neurosensorische toxiciteiten (doofheid), oculaire toxiciteit (inclusief netvliesloslating), aanzienlijke beenmergdepressie, onbehandelbare misselijkheid en braken en/of neuritis. Ook kan overlijden optreden. De nierfunctie, de cardiovasculaire functie en het bloedbeeld dienen dagelijks gecontroleerd te worden om de potentiële toxiciteit voor deze systemen te beoordelen. De magnesium- en calciumgehalten in het serum dienen zorgvuldig te worden gemonitord, evenals symptomen en tekenen van prikkelbaarheid van willekeurige spieren. Indien er symptomatische tetanie optreedt, dienen elektrolytsupplementen te worden toegediend. Leverenzymen en urinezuur in het serum dienen na een acute overdosering ook dagelijks gecontroleerd te worden.

Er bestaat geen specifiek tegengif in het geval van een overdosering van cisplatine. Hemodialyse is alleen effectief tot 3 uur na toediening, en zelfs dan slechts gedeeltelijk. Als er 4 uur na de overdosering nierdialyse wordt gegeven, heeft dit weinig effect op de eliminatie van cisplatine uit het lichaam vanwege snelle en uitgebreide binding van platina aan plasmaproteïnen.

De behandeling in het geval van een overdosering bestaat uit algemene ondersteuningsmaatregelen.

Als zich tijdens langdurige beenmergdepressie koorts ontwikkelt, moet uit voorzorg het toepasselijke antibiotische regime worden ingesteld nadat er culturen zijn verkregen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige antineoplastische stoffen, platinaverbindingen
ATC-code: L01XA01

Cisplatine is een platina-bevattend antineoplastisch middel. Cisplatine heeft biochemische eigenschappen die lijken op die van bifunctionele alkylerende stoffen. Het geneesmiddel 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 versterken van de tumorimmunogeniciteit, betrokken zijn bij de antineoplastische activiteit. Cisplatine heeft ook immunosuppressieve, radiosensitiserende en antimicrobiële eigenschappen.

Cisplatine lijkt niet celcyclus- of celfase-specifiek te zijn. Naast tumorcellen zijn de doelweefsels voornamelijk weefsels die gekenmerkt worden door snelle celproliferatie, zoals beenmerg, gastro-intestinale slijmvliezen en geslachtsklieren.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Cisplatine wordt doorgaans via de intraveneuze weg toegediend, en bij voorkeur door middel van IV-infusie gedurende 6-8 uur. Tijdens conventionele IV-infusies neemt het gehalte totaal platina geleidelijk toe en is het maximaal aan het einde van de infusie.

Steile concentratiegradiënten tussen intraperitoneale en plasmageneesmiddelgehalten zijn te bereiken door middel van intraperitoneale toediening.

Distributie

Cisplatine wordt goed opgenomen in de nieren, lever, prostaat en darmen. Meer dan 90% van platinabevattende deeltjes die in het bloed blijven circuleren, worden gebonden (mogelijk irreversibel) aan plasma-eiwitten.

Penetratie in de cerebrospinale vloeistof (CSV) is slecht, hoewel significante hoeveelheden cisplatine in intracerebrale tumoren kunnen worden gedetecteerd.

Tijdens de eerste vier uur na intraveneuze toediening wordt het totaal platina snel uit het plasma geklaard. Maar daarna verloopt de klaring langzamer vanwege de covalente binding aan serumeiwitten. De concentraties ongebonden platina dalen met een halfwaardetijd van 20 minuten tot 1 uur, afhankelijk van de infusiesnelheid.

Na herhaalde kuren lijkt platina in lichaamsweefsels te accumuleren en is het in sommige weefsels tot 6 maanden na de laatste dosis van het geneesmiddel gedetecteerd.

Biotransformatie

Het metabolisme van cisplatine is nog niet volledig opgehelderd. Biotransformatie vindt plaats door snelle, niet-enzymatische omzetting in inactieve metabolieten, die nog niet definitief zijn geïdentificeerd.

Eliminatie

Eliminatie van onveranderd geneesmiddel en de verschillende platinabevattende biotransformatieproducten geschiedt via de urine. Ongeveer 15-25% van het toegediende platina wordt snel uitgescheiden, binnen de eerste 2-4 uur na toediening

van cisplatine. Hierbij gaat het voornamelijk om onveranderd cisplatine. In de eerste 24 uur na toediening wordt 20-80% uitgescheiden. Het restant van het geneesmiddel wordt aan weefsel of aan plasma-eiwitten gebonden.

5.3. Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

In niet-klinische onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde toediening zijn nierbeschadiging, beenmergdepressie, gastro-intestinale stoornissen, ototoxiciteit, neurotoxiciteit en immunosuppressie waargenomen bij blootstellingsniveaus die vergelijkbaar zijn met klinische blootstellingsniveaus.

Niet-klinische gegevens wijzen erop dat cisplatine mutageen, genotoxisch en carcinogeen is. Thymuslymfomen, mamma-adenocarcinomen, fibroliposarcomen en longadenomen werden gemeld uit onderzoeken met herhaalde toediening van maximaal 19 weken lang bij muizen. Leukemie en renaal fibrosaroom werden gemeld uit onderzoeken met herhaalde toediening van maximaal 3 weken lang bij ratten.

Niet-klinische gegevens bij muizen hebben aangetoond aan dat cisplatine directe schade aan primordiale follikel-oöcyten, leidend tot apoptose, en ovariumdepletie veroorzaakte. Cisplatine veroorzaakt testeschade en verlaagde aantallen spermacellen bij muizen, hoofdzakelijk door effecten op gedifferentieerde spermatogonia. Deze bevindingen duiden op potentiële klinisch relevante effecten op de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen die onomkeerbaar kunnen zijn.

Ontwikkelingstoxiciteitsonderzoeken geven aan dat cisplatine bij muizen en ratten embryotoxisch en teratogeen is bij beide soorten bij blootstellingsniveaus die vergelijkbaar zijn met klinische blootstellingsniveaus.

Onderzoeken bij knaagdieren hebben uitgewezen dat blootstelling tijdens de dracht tumoren bij volwassen nakomelingen kan veroorzaken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumhydroxide (om de pH te corrigeren)
Zoutzuur (om de pH te corrigeren)
Water voor injectie

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 infuuszets, naalden, katheters en spuiten vermeden worden. Cisplatine valt uiteen in oplossingen met een lage chloridenconcentratie; de chloridenconcentratie moet ten minste gelijk zijn aan 0,45% natriumchloride.

Vanwege het gebrek aan onderzoek met betrekking tot onverenigbaarheid mag dit geneesmiddel niet worden gemengd met andere geneesmiddelen.

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

Cisplatine mag alleen worden gebruikt met de oplosmiddelen die onder rubriek 6.6 worden beschreven.

6.3. Houdbaarheid

Voor het openen

3 jaar

Na verdunning

Chemische en fysische stabiliteit van Cisplatine voor injectie na verdunning met de infusievloeistoffen die onder rubriek 6.6 worden beschreven is aangetoond (na verdunning met de aanbevolen intraveneuze vloeistoffen) gedurende 24 uur bij 20 - 25 °C. De verdunde oplossing dient te worden beschermd tegen licht. Bewaar de verdunde oplossingen niet in de koelkast of in de vriezer.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het verdunde product direct te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de in-use houdbaarheid en de bewaarcondities vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker, en verdunning dient plaats te vinden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Onverdunde oplossing:

Bewaar de flacon in de doos om de vloeistof te beschermen tegen licht. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Bij blootstelling aan koude kan er kristalvorming of een precipitaat ontstaan. Raadpleeg rubriek 6.6 als de oplossing troebel is (als het een precipitaat of kristallen bevat).

Raadpleeg rubriek 6.3 voor bewaarcondities na verdunning van het geneesmiddel.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Voor 10 ml:

Amberkleurige glazen flacon type I van 10 ml met chlorobutylrubberen grijze stop, afgesloten met een aluminium, transparant-witte dop/transparante flip-off verzegeling van 20 mm.

Voor 25 ml:

Amberkleurige glazen flacon type I van 30 ml met chlorobutylrubberen grijze stop, afgesloten met een aluminium, transparant-witte dop/transparante flip-off verzegeling van 20 mm.

Voor 50 ml:

Amberkleurige glazen flacon type I van 50 ml met chlorobutylrubberen grijze stop, afgesloten met een aluminium, transparant-witte dop/transparante flip-off verzegeling van 20 mm.

Voor 100 ml:

Amberkleurige glazen flacon type I van 100 ml met 20 mm, S127 – 4432/50 grijze rubberen stop, afgesloten met 20 mm aluminium, transparant-witte dop/transparante flip-off verzegeling van 20 mm.

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

Zoals met alle anti-neoplastische producten is voorzichtigheid geboden bij de bereiding van cisplatine. Moet vóór gebruik worden verdund. Verdunning dient plaats te vinden onder aseptische omstandigheden door daarvoor getraind personeel in een ruimte die speciaal daarvoor is bedoeld. Er dienen beschermende handschoenen te worden gedragen. Er moeten voorzorgsmaatregelen worden getroffen om contact met de huid en slijmvliezen te voorkomen. 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 de slijmvliezen 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 betracht en behandeld als gecontamineerd afval. Gecontamineerd afval moet worden bewaard in speciaal hiervoor geschikte afvalcontainers. Zie de rubriek “afvalverwerking”.

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. Als de oplossing niet helder is of als er een onoplosbare neerslag is gevormd, mag de oplossing niet worden gebruikt. Alleen een heldere oplossing, vrij van deeltjes mag worden toegediend.

Als de flacon een precipitaat of kristallen bevat, bewaar deze dan bij kamertemperatuur (20 – 25 °C) tot de oplossing weer helder is. Bescherm de ongeopende verpakking tegen licht. Als de oplossing na flink schudden niet helder wordt, moet het product worden verwijderd.

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.

Afvalverwerking

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.

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

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

RVG 104068

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 oktober 2010
Datum van laatste hernieuwing: 3 juni 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2-4.6, 4.8-5.3: 24 april 2023