

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Cisplatine Hikma 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 1 mg cisplatine.

Elke flacon van 50 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 50 mg cisplatine.

Elke flacon van 100 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 100 mg cisplatine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke ml oplossing bevat 3,54 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, vrijwel zonder deeltjes, in een amberkleurige glazen flacon.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Cisplatine Hikma 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 Hikma is geïndiceerd voor de behandeling van cervixcarcinomen in combinatie met andere chemotherapeutica of radiotherapie.

Cisplatine Hikma kan als monotherapie en in combinatietherapie worden gebruikt.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Dosering

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 combinatiechemotherapie. De richtlijnen voor de dosering zijn van toepassing voor volwassenen en kinderen.

Voor monotherapie worden de volgende twee doseringsschema's aanbevolen:

- Eén enkele dosis van 50 tot 120 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak om de 3 tot 4 weken;
- 15 tot 20 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> of meer om de 3 tot 4 weken.

Voor de behandeling van cervixcarcinoom wordt cisplatine gebruikt in combinatie met radiotherapie. Een typische dosis is 40 mg/m<sup>2</sup> 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).

Cisplatine Hikma, 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. 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/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak.

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

## Wijze van toediening

Cisplatine Hikma moet verdund worden vóór gebruik. De verdunde oplossing moet toegediend worden in een intraveneus infuus gedurende een periode van 6 tot 8 uur. Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

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

### **4.3 Contra-indicaties**

Cisplatine Hikma is gecontra-indiceerd bij patiënten:

- met overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of andere platinabevattende middelen.
- met reeds bestaande nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 60 ml/min)\*
- in gedehydrateerde toestand (pre- en posthydratatie zijn noodzakelijk ter voorkoming van ernstige renale disfuncties);
- met myelosuppressie;
- met reeds bestaande gehoorbeschadiging\*;
- met neuropathie veroorzaakt door cisplatine;
- die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6);
- in combinatie met levende vaccins, waaronder het gelekoortsvaccin (zie rubriek 4.5);
- in combinatie met fenytoïne voor profylactisch gebruik (zie rubriek 4.5).

\*Omdat cisplatine nefrotoxisch en neurotoxisch (vooral ototoxisch) is. Deze toxiciteit kan cumulatief zijn wanneer de aandoeningen al aanwezig waren.

### **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 Hikma reageert met metaalhoudend aluminium en vormt een zwarte precipitaat van platina. Het gebruik van alle intraveneuze setjes, naalden, katheters en spuitjes die aluminium bevatten, moet worden vermeden (zie rubriek 6.2).

De oplossing voor infusie mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen of additieven (zie rubriek 6.2).

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

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

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

Herhaalde toediening van cisplatine moet worden uitgesteld totdat de normaalwaarden van onderstaande parameters zijn verkregen:

- Serum creatinine < 130  $\mu\text{mol/l}$  resp. 1,5 mg/dl
- Ureum < 25 mg/dl
- Witte bloedcellen > 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 het normale gebied.

#### Nefrotoxiciteit

Cisplatine kan ernstige cumulatieve nefrotoxiciteit veroorzaken. Een urine output van 100 ml/uur of meer kan de kans op cisplatine nefrotoxiciteit minimaliseren. Dit kan bewerkstelligd worden door prehydratatie met 2 liter geschikte intraveneuze vloeistof en gelijkaardige posthydratatie met cisplatine (aanbevolen is 2500 ml/m<sup>2</sup>/24 uur). Als flinke hydratatie niet genoeg is om een adequate urine output te behouden kan osmotische diuretica worden toegediend (bijvoorbeeld mannitol).

Hyperuricemie en hyperalbuminemie kan cisplatine geïnduceerde nefrotoxiciteit predisposeren.

#### Neurotoxiciteit

Er zijn ernstige gevallen van neuropathie gerapporteerd.

Deze gevallen van neuropathie kunnen irreversibel zijn en kunnen optreden als paresthesie, areflexie en proprioceptief verlies en een gevoel van vibraties. Een verlies van de motorische functie is ook voorgekomen. Een neurologisch onderzoek moet regelmatig uitgevoerd worden.

Neurotoxiciteit lijkt cumulatief te zijn. Voor het begin van iedere kuur moet worden vastgesteld dat er geen symptomen van perifere neuropathie zijn.

#### Ototoxiciteit

Bij tot 31% van patiënten die zijn behandeld met een enkele dosis van cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> 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 het vermogen om conversationele tonen te horen minder worden.

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. Voorafgaand aan de behandeling en voorafgaand aan herhaalde doseringen van cisplatine moeten zorgvuldige audiometrische controles worden uitgevoerd. Tevens is vestibulaire toxiciteit gerapporteerd (zie rubriek 4.8).

#### Allergische reacties

Zoals bij andere platinumgebaseerde producten komen overgevoeligheidsreacties in de meeste gevallen tijdens de perfusie waardoor de perfusie gestopt moet worden en symptomatische behandeling moet worden gestart. Kruisreacties, sommige fataal, zijn voorgekomen bij alle platinummiddelen (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

#### Hepatische functie en hematologische formule

De hematologische formule en hepatische functie moeten regelmatig worden gecontroleerd.

#### Carcinogeen potentieel

In zeldzame gevallen bij mensen ging acute leukemie samen met het gebruik van cisplatine. Dit werd over het algemeen in verband gebracht met andere leukemogene middelen.

Cisplatine Hikma is een bacterieel mutageen en veroorzaakt chromosoom aberraties in dierlijke celculturen. Carcinogeniciteit is mogelijk maar is niet aangetoond. Cisplatine is teratogeen en embryotoxisch in muizen.

#### Reacties op injectieplaatsen

Er kunnen tijdens de toediening van cisplatine reacties optreden 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.

In geval van extravasatie:

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

#### WAARSCHUWINGEN

Dit cytostatische middel heeft een meer gemarkeerde toxiciteit dan normaal gesproken wordt gezien bij antineoplastische chemotherapie.

De toxiciteit veroorzaakt door cisplatine kan verergerd worden gecombineerd gebruik van andere geneesmiddelen welke toxisch zijn voor de genoemde organen of systemen.

Speciale zorg is nodig voor patiënten met acute bacteriële of virale infecties.

Misselijkheid en braken kunnen intens zijn en behoeven adequate anti-emetische behandeling. Misselijkheid, braken en diarree zijn bijwerkingen die vaak optreden na toediening van cisplatine (zie rubriek 4.8). Deze symptomen verdwijnen bij de meeste patiënten na 24 uur. Minder erge misselijkheid en anorexie kunnen aanhouden tot 7 dagen na de behandeling. Profylactische toediening van anti-emetica kan effectief zijn in het verlichten of voorkomen van misselijkheid en braken. Het vochtverlies veroorzaakt door braken en diarree moet gecompenseerd worden.

Goede supervisie is nodig met het oog op ototoxiciteit, myelodepressie en anafylactische reacties (zie rubriek 4.8).

Cisplatine is mutageen. Het kan ook onvruchtbaarheid veroorzaken. Bij andere antineoplastische middelen is aangetoond dat zij carcinogeen zijn. Deze mogelijkheid moet in gedachte gehouden worden bij het gebruik van cisplatine op lange termijn.

#### Anticonceptie

Mannelijke en vrouwelijke patiënten dienen effectieve anticonceptiva te gebruiken tijdens en ten minste 6 maanden na de stopzetting van de behandeling met cisplatine (zie rubriek 4.6).

#### **Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Cisplatine Hikma**

Cisplatine Hikma 50 mg/50 ml bevat 177 mg natrium per flacon, overeenkomend met 8,9% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse dosering van 2 g natrium voor een volwassene.

Cisplatine Hikma 100 mg/100 ml bevat 354 mg natrium per flacon, overeenkomend met 17,7% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse dosering van 2 g natrium voor een volwassene.

#### Bereiding van de intraveneuze oplossing

##### Waarschuwing

Zoals bij alle andere mogelijk toxische producten zijn voorzorgsmaatregelen essentieel bij het hanteren van Cisplatine Hikma oplossing. Huidlaesies zijn mogelijk als men zich per ongeluk blootstelt aan het product. Het wordt aangeraden om handschoenen te gebruiken. Bij blootstelling aan de cisplatine oplossing van de huid of slijmvliezen is het nodig om de huid en slijmvliezen goed te wassen met water en zeep.

Werken volgens de procedures beschikbaar voor de manipulatie en eliminatie van cytotoxische middelen is aanbevolen.

Voor de toediening van de oplossing aan de patiënt moet men de helderheid van de oplossing en de afwezigheid van deeltjes controleren.

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

##### *Nefrotoxische middelen:*

Gelijktijdige toediening van nefrotoxische middelen (b.v. cefalosporinen, aminoglycosiden, amfotericine B of contrastmiddelen) of ototoxische middelen (b.v. aminoglycosiden) zal de toxische werking van cisplatine op de nieren versterken. Tijdens en 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 bij het gebruik met cisplatine of bij patiënten die recent cisplatine hebben toegediend gekregen.

Verlaging van de lithiumbloedwaarden kwam bij een paar gevallen voor na de behandeling met cisplatine gecombineerd met bleomycine en etoposide. Het is daarom aanbevolen om de lithiumbloedwaarden te monitoren.

Het optreden van nefrotoxiciteit veroorzaakt door cisplatine kan verergerd worden door het gelijktijdige gebruik van antihypertensieve middelen die furosemide, hydralazine, diazoxide en propranolol bevatten.

Het aanpassen van de dosis kan nodig zijn als allopurinol, colchicine, probenecide of sulfinpyrazon gelijktijdig met cisplatine worden gebruikt, omdat cisplatine een verhoging van de urinezuurserumconcentraties veroorzaakt.

Behalve bij patiënten die een dosis van meer dan 60 mg/m<sup>2</sup> krijgen toegediend, en bij wie de urine-excretie minder is dan 1000 ml per 24 uur, dient geen geforceerde diurese met lisdiuretica te worden uitgevoerd, omdat er mogelijk schade kan ontstaan aan de renale tractus en ototoxiciteit.

Gelijktijdig gebruik van ifosfamide veroorzaakt een verhoogde proteïne-excretie.

*Ototoxische middelen:*

Gelijktijdige toediening van ototoxische geneesmiddelen (zoals aminoglycosiden, lisdiuretica) kunnen het toxische effect van cisplatine op de gehoorfunctie versterken. Behalve bij patiënten die een dosis van meer dan 60 mg/m<sup>2</sup> krijgen toegediend, en bij wie de urine-excretie minder is dan 1000 ml per 24 uur, dient geen geforceerde diurese met lisdiuretica te worden uitgevoerd, omdat er mogelijk schade kan ontstaan aan de renale tractus en ototoxiciteit.

Ifosfamide kan het gehoorverlies als gevolg van cisplatine verhogen.

*Zwakke levende vaccins:*

Vaccin tegen de gele koorts is strikt gecontra-indiceerd vanwege het risico op fatale systemische vaccinale aandoeningen (zie rubriek 4.3). Met oog op het risico op gegeneraliseerde ziekten wordt het aangeraden om een inactief vaccin te gebruiken als dit mogelijk is.

Gebruik van levende virus vaccinaties is niet aanbevolen binnen drie maanden na het beëindigen van de cisplatinebehandeling.

*Orale anticoagulantia:*

Bij het gelijktijdig gebruik van anticoagulantia wordt het aangeraden om regelmatig de INR te controleren.

*Antihistaminica, fenothiazines en andere middelen:*

Gelijktijdig gebruik van antihistaminica, buclizine, cyclizine, loxapine, meclozine, fenothiazinen, thioxanthenen of trimethobenzamiden kunnen ototoxiciteitssymptomen maskeren (zoals duizeligheid en tinnitus).

*Pyridoxine + altretamine combinatie:*

Tijdens een gerandomiseerde studie van de behandeling van gevorderde ovariumkanker was er een ongunstige invloed op de responstijd wanneer pyridoxine gebruikt werd in combinatie met altretamine (hexamethylmelamine) en cisplatine.

*Paclitaxel:*

Behandeling met cisplatine voor een infusie met paclitaxel kan de klaring van paclitaxel verlagen met 33% en daardoor kan het neurotoxiciteit verergeren.

*Anticonvulsieve middelen:*

Serumconcentraties van anticonvulsieve middelen kunnen op subtherapeutisch niveau blijven tijdens de behandeling met cisplatine. Cisplatine kan de absorptie van fenytoïne verlagen wat resulteert in verminderde epilepsiecontrole wanneer fenytoïne hiervoor wordt gegeven.

Het starten van een nieuwe anticonvulsieve behandeling met fenytoïne is tijdens de cisplatinebehandeling strikt gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

*Andere*

Gelijktijdig gebruik van myelosuppressiva of straling kan de invloed van cisplatine op de myelosuppressieve activiteit versterken.

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

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.

Chelerende middelen zoals penicillamine kunnen het effect van cisplatine verminderen.

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

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden en mannelijke patiënten moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en tot 6 maanden na de behandeling.

##### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van cisplatine bij zwangere vrouwen. Echter, op basis van zijn farmacologische eigenschappen wordt verwacht dat cisplatine ernstige geboortefwijkingen kan veroorzaken. Studies bij dieren hebben reproductieve toxiciteit en transplacentaire carcinogeniciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Cisplatine Hikma mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

##### Borstvoeding

Cisplatine Hikma wordt uitgescheiden in de moedermelk. Patiënten die een cisplatinebehandeling krijgen moeten geen borstvoeding geven.

##### Vruchtbaarheid

Genetisch advies wordt aanbevolen als de patiënt na het beëindigen van de behandeling met cisplatine een kinderwens heeft. Cisplatine kan tijdelijke of permanente onvruchtbaarheid veroorzaken. Cryopreservatie van sperma kan worden overwogen (zie ook rubriek 4.4).

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

#### **4.8 Bijwerkingen**

Bijwerkingen zijn dosisafhankelijk en kunnen cumulatief zijn.

De meest gemelde bijwerkingen van cisplatine (>10%) zijn: hematologisch (leukopenie, trombocytopenie en anemie), maagdarmsstelselaandoeningen (anorexie, misselijkheid, braken en diarree), ooraandoeningen (gehoorstoornis) nieraandoeningen (nierfalen, nefrotoxiciteit, hyperuricemie) en koorts.



Ernstige toxische effecten op de nieren, beenmerg en oren zijn gerapporteerd bij 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 met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel met bijwerkingen die gerapporteerd werden tijdens klinisch onderzoek en post-marketing (MedDRA-termen)**

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	MedDRA-term
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Sepsis
	Niet bekend	Infectie <sup>a</sup>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Beenmergdepressie, trombocytopenie, leukopenie, anemie
	Niet bekend	Coombs-positieve hemolytische anemie
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd	Zelden	Acute leukemie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Anafylactoïde reactie <sup>b</sup> Overgevoelighedsreacties
	Zelden	Immunosuppressie
Endocriene aandoeningen	Niet bekend	Verhoogd amylase in het bloed, inadequate ADH-secretie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Hyponatriëmie
	Soms	Hypomagnesiëmie
	Zelden	Hypercholesterolemie
	Zeer zelden	Verhoogde ijzerconcentraties in het bloed
	Niet bekend	Dehydratie, hypokaliëmie, hypofosfatemie, hypocalciëmie, tetanie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Neurotoxiciteit
	Zelden	Convulsies, perifere neuropathie, leukoencefalopathie, reversibel posterior leukoencefalopathie syndroom
	Niet bekend	Cerebrovasculair accident, hemorrhagische beroerte, ischemische beroerte, ageusie, cerebrale arteritis, teken van Lhermitte, myelopathie, autonome neuropathie
Oogaandoeningen	Zelden	Retrobulbaire optische neuritis Stoornissen van de oogbeweging
	Niet bekend	Wazig zien, kleurenblind worden, corticale blindheid, optische neuritis, papiloedeem,

		retina pigmentatie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Duizeligheid
	Soms	Ototoxiciteit
	Niet bekend	Tinnitus, doofheid
Hartaandoeningen	Vaak	Aritmie, bradycardie, tachycardie
	Zelden	Myocardinfarct, ernstige coronaire hartziekte
	Zeer zelden	Hartstilstand
	Niet bekend	Hartaandoening
Bloedvataandoeningen	Vaak	Flebitis op de plaats van injectie Veneuze trombo-embolie
	Zelden	Hypertensie
	Niet bekend	Trombotische microangiopathie (hemolytisch uremisch syndroom), fenomeen van Raynaud
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Dyspneu, pneumonie, ademhalingsproblemen
	Niet bekend	Longembolie
Maagdarmstelselaandoeningen	Zelden	Stomatitis
	Niet bekend	Braken, misselijkheid, anorexie, hik, diarree
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Verhoogde leverenzymen, verhoogd bilirubine in het bloed
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Erytheem, huidzweer, gelokaliseerd oedeem
	Soms	Pruritus, urticaria
	Niet bekend	Huiduitslag, alopecia
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Niet bekend	Spierspasmen
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer vaak	Acuut nierfalen <sup>c</sup> , renale tubulaire aandoening, hyperurikemie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	Stoornissen bij de spermatogenese en ovulatie, en pijnlijke gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	Koorts (zeer vaak), asthenie, malaise, extravasatie op de injectieplaats <sup>d</sup>
Onderzoeken	Zelden	Verlaagde albuminespiegels in het bloed

<sup>a</sup>: Infectieuze complicaties hebben geleid tot overlijden bij sommige patiënten.

<sup>b</sup>: De gerapporteerde symptomen voor anafylactoïde reactie zoals oedeem van het gezicht (PT-gezicht oedeem), piepende ademhaling, bronchospasme, tachycardie en hypotensie worden in de tabel met AE-frequenties tussen haakjes opgenomen voor anafylactoïde reactie.

<sup>c</sup>: Stijging in BUN en creatinine, serum ureumzuur en/of verminderde creatinineklaring zijn ondergebracht onder nierinsufficiëntie/falen.

<sup>d</sup>: Lokale toxiciteit van de zachte weefsels inclusief weefselcellulitis, 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. [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

### **Voorzichtigheid is geboden om accidentele overdosering te voorkomen**

Efficiënte hydratatie en osmotische diurese kan helpen in de verlaging van toxiciteit, als dit onmiddellijk na de overdosering wordt gedaan.

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.

Een acute overdosering van cisplatine kan resulteren in nierfalen, leverfalen, doofheid, oculaire toxiciteit (inclusief het loskomen van de retina), significante myelosuppressie, onbehandelbare misselijkheid en braken en/of neuritis. Een overdosering kan fataal zijn.

Er is geen specifiek antidotum bij een overdosering van cisplatine. Ook als hemodialyse 4 uur na de overdosering gestart wordt heeft het een klein effect op de eliminatie van cisplatine vanuit het lichaam doordat cisplatine sterk en snel fixeert aan eiwitten.

Behandeling van een overdosering bestaat vooral uit het algemene ondersteunende maatregelen.

Convulsies kunnen worden behandeld met de toepasselijke anticonvulsantia. De nierfunctie, de cardiovasculaire functie en het bloedbeeld moeten dagelijks worden gecontroleerd om de potentiële toxiciteit op deze systemen te beoordelen. De magnesium- en calciumspiegel in het serum moet zorgvuldig worden gecontroleerd, evenals symptomen en tekenen van willekeurige spierprikkelbaarheid. Als symptomatische tetanie optreedt, moeten elektrolytsupplementen worden toegediend. Na een acute overdosering moeten de leverenzymen en het urinezuurgehalte in het serum ook dagelijks worden gecontroleerd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### Werkingsmechanisme

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

Hoewel 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

### Distributie

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

### Eliminatie

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 wordt 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***

Bij muizen is gonadale suppressie, resulterend in amenorroe of azoöspermie gezien, dat 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 bij volwassen nakomelingen.

Cisplatine is bij muizen en ratten embryotoxisch en teratogeen, en bij beide soorten zijn misvormingen gemeld. Cisplatine wordt uitgescheiden via de moedermelk.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride  
Zoutzuur 37%  
Natriumhydroxide  
Water voor injecties

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Breng niet in contact met aluminium. Cisplatine reageert met aluminium, wat een zwart precipitaat van platina vormt. Daarom moeten alle aluminium bevattende intraveneuze infuussets, naalden, katheters en spuitjes vermeden worden. Cisplatine valt uiteen in oplossingen met een lage chlorideconcentratie; de chlorideconcentratie moet ten minste gelijk zijn aan 0,45% natriumchloride.

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden. 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 openen: 3 jaar.

### Houdbaarheid na het openen

De chemische en fysieke stabiliteit werd aangetoond voor 56 dagen bij 20 - 25 °C, al of niet blootgesteld aan licht. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de gebruikte methode om te openen het risico op microbiële contaminatie uitsluit. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaringstermijnen en voorwaarden de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

### Houdbaarheid na verdunning

Chemische en fysieke in-use stabiliteit van Cisplatine Hikma na verdunning met de infusievloeistoffen die onder rubriek 6.6 worden beschreven is aangetoond (na verdunning met de aanbevolen intraveneuze vloeistoffen) gedurende 48 uur bij kamertemperatuur (15-25°C), indien beschermd tegen licht.

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

Voor openen: Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren. De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

### Bereiding van de intraveneuze toediening

Neem de hoeveelheid oplossing uit de flacon die nodig is en verdun met 1 of 2 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
- 0,45% natriumchloride, 2,5% glucose en 1,875% mannitol

Verenigbaarheid van de bovenstaande oplossingen is aangetoond bij een concentratie van 0,1 en 0,22 mg/ml.

Breng NIET in contact met injectiemateriaal dat aluminium bevat.

NIET onverdund toedienen.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

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

Type I amberkleurige glazen flacons van 50 en 100 ml met een teflon-gecoate chloorbutylrubberen stop en verzegeld met een aluminium flip-off dop.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Raadpleeg lokale handboeken voor het omgaan met cytotoxica.

#### **Verdunning:**

Cisplatine Hikma 1 mg/ml moet verdund worden in 1 tot 2 liter van 0,9% natriumchloride voor injecties.

#### **Toediening:**

Cisplatine mag alleen worden toegediend onder toezicht van een arts die gekwalificeerd is in het gebruik van chemotherapie tegen kanker.

#### **Bereiding (richtlijnen):**

1. Chemotherapeutische middelen dienen alleen te worden bereid voor toediening door personeel dat training heeft ondergaan in het veilig omgaan met deze preparaten.
2. Handelingen zoals de reconstitutie, verdunning en het overbrengen naar spuiten dienen alleen te worden uitgevoerd in de daarvoor bestemde ruimte.
3. Personeelsleden die deze procedures uitvoeren, dienen adequaat te worden beschermd met speciale kleding, oogbescherming en handschoenen.
4. Zwanger personeel wordt geadviseerd om niet met chemotherapeutische middelen om te gaan.

#### **Verontreiniging:**

(a) Als het middel in contact komt met de huid of ogen moeten deze grondig worden gereinigd met grote hoeveelheden water of normale fysiologische zoutoplossing. Een brandend gevoel van de huid is van voorbijgaande aard en kan worden behandeld met een zachte crème. Als het product in contact komt met de ogen, dient medisch advies te worden ingeroepen.

(b) In het geval van morsen, dienen de gebruikers handschoenen aan te trekken en het gemorste materiaal op te nemen met een spons die voor dat doel in die ruimte aanwezig is. Spoel het gebied tweemaal met water. Plaats alle oplossingen en sponzen in een plastic en verzegel deze.

**Afvalverwerking:**

Spuiten, container, absorberende materialen, de oplossing en eventuele andere besmette materialen moeten in een dikke plastic zak of in een andere, ondoorlatende bak worden geplaatst en worden verbrand.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó 8, 8A e 8B  
2705-906 Terrugem SNT  
Portugal  
Tel.: +351 219608410  
Fax: +351 219615102  
E-mail: [portugaleuregulatory@hikma.com](mailto:portugaleuregulatory@hikma.com)

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

RVG 126051

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 maart 2022

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 6.3 en 6.6: 23 november 2023