

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cisplatin Ebewe 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 1 mg sisplatiinia.

Yksi 10 ml injektiopullo infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 10 mg sisplatiinia.

Yksi 20 ml injektiopullo infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 20 mg sisplatiinia.

Yksi 50 ml injektiopullo infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 50 mg sisplatiinia.

Yksi 100 ml injektiopullo infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 100 mg sisplatiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi ml konsentraattia liuosta varten sisältää 3,54 mg natriumia.

Yksi 10 ml injektiopullo infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 35 mg natriumia.

Yksi 20 ml injektiopullo infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 71 mg natriumia.

Yksi 50 ml injektiopullo infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 177 mg natriumia.

Yksi 100 ml injektiopullo infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 354 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Konsentraatti on kirkas, väritön tai kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Laajalle levinneiden tai metastasoituneiden tuumoreiden hoito monoterapiana tai meneillään olevan kemoterapian osana: kivessyöpä (palliativinen tai kuratiivinen polykemoterapia), munasarjasyöpä (asteet III ja IV) sekä pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpä (palliativinen hoito).

Pienisoluisen keuhkosyövän hoito.

Pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja lapset:

Sisplatiinin annostus riippuu hoidettavasta sairaudesta, odotetusta vaikutuksesta, ja siitä, annetaanko sisplatiini monoterapiana vai yhdistelmähoidon osana. Annostusohjeet koskevat sekä aikuisia että lapsia..

Diagnoosiin ja potilaan kliiniseen tilaan perustuvat annossuositukset ovat saatavilla päivitetystä lääketieteellisestä ammattikirjallisuudesta.

Monoterapiassa suositellaan seuraavaa kahta annostusta:

Kerta-annoksena 50 - 120 mg/m² 3 - 4 viikon välein,

15 - 20 mg/m² päivässä viiden päivän ajan 3 - 4 viikon välein.

Jos sislplatiinia käytetään yhdistelmähoidossa, sislplatiinin annosta on pienennettävä. Tavanomainen annos on 20 mg/m² tai enemmän 3 - 4 viikon välein. Pienisoluisen tai ei-pienisoluisen keuhkosyövän yhdistelmähoidossa tavanomaisena annoksena käytetään 80 mg/m².

Tarkempien annossuositusten on perustuttava tämänhetkiseen lääketieteelliseen tietoon ja ne tulee hankkia ammattikirjallisuudesta tai/ja asiantuntijatyöryhmien lausunnoista.

Varoitukset ja varotoimet, jotka tulee ottaa huomioon ennen seuraavan hoitajakson aloittamista, ks. kohta 4.4.

Annosta on pienennettävä asianmukaisella tavalla, jos potilaalla on munuaisten toiminnanvajausta tai heikentynyt luuytimen toiminta.

Antotapa

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Cisplatin Ebewe 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on laimennettava ennen käyttöä (ks. kohta 6.6).

Laimennettu liuos tulee antaa vain laskimoinfuusiona (ks. alla). Antamisen aikana on vältettävä alumiinia sisältävien välineiden joutumista kosketuksiin sislplatiinin kanssa (infuusiolaitteet, neulat, katetrit, ruiskut) (ks. kohta 6.2).

Ohjeiden mukaan valmistettu (ks. kohta 6.6) sislplatiini-infuusioneste tulee antaa laskimoinfuusiona 6 - 8 tunnin aikana.

Riittävä nesteytys on varmistettava 2 - 12 tuntia ennen sislplatiinin antoa ja vähintään 6 tuntia sen annon jälkeen. Nesteytys on tarpeen riittävän diureesin ylläpitämiseksi sislplatiinihoidon aikana ja sen jälkeen.

Nesteytys toteutetaan antamalla laskimoinfuusiona yhtä seuraavista liuksista:

- natriumkloridiliuos 0,9 %
- natriumkloridiliuos 0,9 % + glukoosiliuos 5 % (1:1)

Nesteytys ennen sislplatiinihoitoa:

- laskimoinfuusiona 100 - 200 ml/h 6 - 12 tunnin ajan

Nesteytys sislplatiinin antamisen jälkeen:

- laskimoinfuusiona vielä 2 litraa nopeudella 100 - 200 ml/h 6 - 12 tunnin aikana

Kiihdytetty diureesi voi olla tarpeen jos virtsaneritys on nesteytyksen jälkeen alle 100 - 200 ml/h.

Kiihdytetty diureesi voidaan toteuttaa antamalla laskimoon 37,5 g mannitolia 10 % liuksena (375 ml 10 % mannitoliliuosta) tai antamalla diureettia jos munuaistoiminta on normaali. Mannitoliliuoksen tai diureetin antaminen on myös tarpeen kun sislplatiiniannos on yli 60 mg/m².

Sislplatiini-infuusion jälkeen potilaan olisi saatava runsaasti nesteitä 24 tunnin ajan riittävän virtsanerityksen varmistamiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai muille platinayhdisteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- dehydraatio (vakavan munuaisvaurion estämiseksi on huolehdittava riittävästä nesteytyksestä ennen hoitoa ja sen jälkeen)
- luuytimen vajaatoiminta

- entuudestaan heikentynyt munuaistoiminta tai kuulon alenema, koska sispaltiini on munuaistoksinen ja neurotoksinen (erityisesti ototoksinen). Nämä toksisuudet saattavat kumuloitua, jos potilaalla on mainitun kaltaisia häiriöitä jo entuudestaan.
- raskaus ja imetys (ks. 4.6)
- yhdessä keltakuumerokotteen ja fenytoiinin kanssa profylaktisessa käytössä (ks. kohta 4.5)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sispaltiini reagoi alumiinin kanssa, jolloin syntyy musta platinasaostuma. Tästä syystä on vältettävä kaikkia alumiinia sisältäviä infuusiolaitteita, neuloja, katetreja ja ruiskuja.

Sispaltiinia saa käyttää vain syövän kemoterapiaan perehtyneen syöpälääkärin valvonnassa.

Hoidon ja sen komplikaatioiden asianmukainen seuranta ja hallinta edellyttävät, että käytettävissä on asianmukainen diagnoosi ja hoito-olosuhteet.

Munuaistoksisuus

Sispaltiini aiheuttaa vaikeaa kumulatiivista munuaistoksisuutta. Vähintään 100 ml/h:n virtsaneritys yleensä minimoi sispaltiinin munuaistoksisuuden. Tämä voidaan saavuttaa nesteyttämällä potilas sekä ennen sispaltiinihoitoa että sen jälkeen 2 litralla sopivaa nestettä laskimoon (suositus on 2 500 ml/m²/24 h). Jos runsas nesteytys ei riitä pitämään virtsaneritystä riittävänä, potilaalle voidaan antaa osmoottista diureettia (esim. mannitolia).

Neuropatiat

Vaikeita neuropatiatapauksia on ilmoitettu. Tällaiset neuropatiat saattavat olla korjaantumattomia ja ilmetä parestesioina, arefleksiana ja asento- ja liikeaistin menetyksenä sekä värinäntuntemuksena. Myös motorisen toiminnan menetystä on ilmoitettu. Potilaan neurologinen tila on tutkittava säännöllisesti.

Ototoksisuus

Ototoksisuutta on havaittu enimmillään 31 %:lla niistä potilaista, jotka ovat saaneet sispaltiinia 50 mg/m² kerta-annoksena. Ototoksisuus ilmenee korvien soimisenä ja/tai heikentyneenä kykyä kuulla korkeita ääniä (4 000–8 000 Hz). Toisinaan voi puhekuulo heikentyä. Ototoksisuus voi olla huomattavampaa sispaltiinia saavilla lapsilla. Kuulo voi heikentyä joko yhdestä korvasta tai molemmista korvista. Sispaltiinin toistuva anto yleensä lisää kuulon heikkenemisen ilmaantuvuutta ja vaikeusastetta. Kuuroutumista sispaltiinin aloitusannoksen jälkeen on kuitenkin ilmoitettu esiintyneen vain harvoin. Ototoksisuus voi voimistua, jos potilas on saanut aiemmin samanaikaisesti sädehoitoa pään alueelle, ja liittyä sispaltiinin huippupitoisuuksiin plasmassa. Sispaltiinin aiheuttaman ototoksisuuden korjaantumisesta ei ole varmuutta. Potilaalle on tehtävä huolellinen kuulonmittaus sekä ennen hoidon aloittamista että sispaltiinin myöhempiä antokertoja. Myös tasapainoaistiin kohdistuvaa toksisuutta on ilmoitettu (ks. kohta 4.8).

Allergiset reaktiot

Kuten muillakin platinapohjaisilla valmisteilla annettavassa hoidossa, sispaltiinihoidossa potilaalla voi ilmetä yliherkkyysoireita, jotka ilmenevät useimmiten sispaltiinin perfuusion aikana. Tällöin perfuusio on lopetettava ja potilaalle on annettava asianmukaista oireenmukaista hoitoa. Kaikilla platinayhdisteillä on ilmoitettu esiintyneen ristireaktioita, jotka ovat toisinaan johtaneet potilaan kuolemaan (ks. kohdat 4.3 Vasta-aiheet ja 4.8 Haittavaikutukset).

Maksan toiminta ja verenkuv

Verenkuv ja maksan toiminta on tutkittava säännöllisesti.

Karsinogeenisuus

Ihmisellä on joissakin harvinaisissa tapauksissa todettu akuutti leukemia sispaltiinin käytön yhteydessä, vaikka akuutti leukemia on tällöin yleensä yhdistetty muihin leukemiaa aiheuttaviin aineisiin.

Sisplatiini on mutageeninen bakteereille ja aiheuttaa kromosomipoikkeavuuksia eläinsoluviljelmissä. Sisplatiini saattaa olla karsinogeeninen, mutta sitä ei ole osoitettu. Sisplatiini on teratogeeninen ja alkiotoksinen hiirille.

Pistokohdan reaktiot

Sisplatiinin annon aikana voi ilmetä pistokohdan reaktioita. Ekstravasaatoriskin vuoksi suositellaan infuusiokohdan tiivistä tarkkailua lääkkeen annon aikaisen mahdollisen infiltraation varalta. Ekstravasaation aiheuttamiin reaktioihin ei toistaiseksi ole tiedossa spesifistä hoitoa.

Varoitus

Tämän sytotoksisen aineen toksisuus oli huomattavampaa kuin mitä antineoplastisessa kemoterapiassa tavallisesti todetaan.

Munuaistoksisuus, joka on ennen kaikkea kumulatiivista, on vaikeaa ja edellyttää erityisiä varotoimia lääkkeen annon aikana (ks. kohdat 4.2 Annostus ja antotapa ja 4.8 Haittavaikutukset).

Pahoinvointi ja oksentelu voivat olla vaikeita ja edellyttävät riittävää antiemeettistä hoitoa.

Potilasta on seurattava tarkoin myös ototoksisuuden, myelosuppression ja anafylaktisten reaktioiden varalta (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset).

Varoitus

Laskimoon annettavan infuusioliuoksen käyttövalmiiksi saattaminen

Kaikkien muiden mahdollisesti toksisten valmisteiden tavoin myös sisplatiiniliuoksen käsittelyssä on ehdottomasti noudatettava varotoimia. Tahaton altistuminen valmisteelle voi aiheuttaa ihovaurioita. Suojakäsineiden käyttöä suositellaan. Jos sisplatiiniliuosta joutuu iholle tai limakalvoille, altistunut iho tai limakalvo on pestävä perusteellisesti saippualla ja vedellä.

Sytotoksisten aineiden asianmukaisten käsittely- ja hävittämiskäytäntöjen noudattamista suositellaan.

Ennen liuoksen antamista potilaalle on tarkistettava, että liuos on kirkasta eikä sisällä partikkeleita.

Tämä lääkevalmiste sisältää 35 mg natriumia per 10 ml injektiopullo, joka vastaa 1,75 % WHO:n suosittelemaasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 71 mg natriumia per 20 ml injektiopullo, joka vastaa 3,55 % WHO:n suosittelemaasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 177 mg natriumia per 50 ml injektiopullo, joka vastaa 8,85 % WHO:n suosittelemaasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 354 mg natriumia per 100 ml injektiopullo, joka vastaa 17,7 % WHO:n suosittelemaasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Munuaistoksiset aineet

Samanaikainen nefrotoksisten (esim. kefalosporiinit, aminoglykosidit, amfoterisiini B tai varjoaineet) tai ototoksisten (esim. aminoglykosidit) lääkeaineiden antaminen lisää sisplatiinin toksista vaikutusta munuaisiin. Sisplatiinihoidon aikana tai sen jälkeen on oltava varovainen käytettäessä lähinnä munuaisten kautta erittyviä aineita, esim. sellaisia sytostaatteja kuin bleomysiinia tai metotreksaattia, sillä munuaisteitse tapahtuva eliminaatio voi olla heikentynyt.

Ifosfamidin munuaistoksisuus voi olla huomattavampaa, jos potilas saa samanaikaisesti sisplatiinia tai on sitä saanut joskus aiemmin.

Veren litiumpitoisuuden laskua todettiin muutamissa tapauksissa bleomysiiniin ja etoposidiin yhdistetyn sisplatiinihoidon jälkeen. Siksi litiumarvojen seuraamista suositellaan.

Ototoksiset aineet

Ototoksisten lääkevalmisteiden (esim. aminoglykosidit, loop-diureetit) samanaikainen anto potensoi sisplatiinin toksista vaikutusta kuuloon. Lukuun ottamatta potilaita, jotka saavat sisplatiinia yli 60 mg/m² annoksina ja joiden virtsaneritys on alle 1000 ml vuorokaudessa, diureesin kiihdyttämiseen ei saa käyttää loop-diureettia, koska tämä voi vaurioittaa munuaisteitä ja aiheuttaa ototoksisuutta.

Ifosfamidi voi pahentaa sisplatiinista johtuvaa kuulon heikkenemistä.

Rokotteet, jotka sisältävät eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia

Keltakuumerokotuksen antaminen on ehdottomasti kielletty kuolemaan johtavan systeemisen rokotosoireyhtymän riskin vuoksi (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet). Yleistyneen sairauden riskin vuoksi tulisi käyttää inaktivoituja taudinaiheuttajia sisältävää rokotetta, jos sellainen on saatavilla.

Suun kautta otettavat antikoagulantit

Jos potilaalle annetaan sisplatiinin kanssa samanaikaisesti antikoagulantteja suun kautta, suositellaan säännöllisiä INR-määrytyksiä.

Antihistamiinit, fentiatsiinit ja muut

Antihistamiinien, bukliitsiinien, sykliitsiinien, loksapiinien, meklotsiinien, fentiatsiinien, tioksanteenien tai trimetobentsamidien käyttö samanaikaisesti voi peittää ototoksisuusoireita (kuten huimausta ja tinnitusta).

Antikonvulsiiiviset aineet

Antikonvulsiiivisten lääkkeiden pitoisuudet seerumissa saattavat pysyä subterapeuttisina sisplatiinihoidon aikana.

Pyridoksidiinin ja altretamiinin yhdistelmä

Satunnaistetussa lääkeainetutkimuksessa potilailla, joilla on pitkälle edennyt munasarjakarsinooma, pyridoksiinin ja altretamiinin (heksametyylimelamiinin) tai sisplatiinin antaminen samanaikaisesti vaikutti negatiivisesti hoitovasteeseen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Sisplatiinin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa, mutta farmakologisten ominaisuuksiensa perusteella sisplatiinin epäillään aiheuttavan vakavia synnynnäisiä epämuodostumia. Eläintutkimuksissa on todettu lisääntymistoksisuutta ja transplantaalista karsinogeenisuutta (ks. kohta 5.3). Sisplatiini on vasta-aiheinen raskauden aikana.

Imetys

Sisplatiini erittyy äidinmaitoon. Imettäminen hoidon aikana on vasta-aiheista.

Hedelmällisyys

SEKÄ NAIS- ETTÄ MIESPOTILAIDEN, JOTKA VOIVAT SAADA LAPSIA, ON KÄYTETTÄVÄ TEHOKASTA RASKAUDEN EHKÄISYÄ SISPLATIINIHOIDON AIKANA JA VÄHINTÄÄN KUUDEN KUUKAUDEN AJAN SEN JÄLKEEN. Jos potilas haluaa hankkia lapsia hoidon päätyttyä, suositellaan perinnöllisyysneuvontaa. Sekä mies- että naispotilaiden on käytettävä raskauden ehkäisyä sisplatiinihoidon aikana ja vähintään 6 kk ajan sen jälkeen. Perinnöllisyysneuvonta on suositeltavaa, jos potilas toivoo lapsia hoidon päätyttyä. Sisplatiinihoito voi aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä, joten on suositeltavaa, että miehille, jotka toivovat saavansa myöhemmin lapsia, annetaan siittiöiden pakastamista koskevaa neuvontaa ennen hoitoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Mahdollisten haittavaikutusten takia sisplatiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos potilailla esiintyy tällaisia haittavaikutuksia (esim. unisuutta tai oksentelua), heidän tulee välttää ajamista ja koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset ovat annoksesta riippuvaisia ja voivat olla kumulatiivisia.

Sisplatiinihoidon useimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia (> 10 %) olivat hematologiset haittavaikutukset (leukopenia, trombosytopenia ja anemia), ruoansulatuskanavan haittavaikutukset (ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli), kuulohäiriöt (kuulon heikkeneminen), munuaishäiriöt (munuaisten vajaatoiminta, munuaistoksisuus, hyperurikemia) ja kuume.

Vaikeaa munuaisiin, luuytimeen ja kuuloon kohdistuvaa toksisuutta on ilmoitettu jopa noin kolmanneksella potilaista, jotka saivat kerta-annoksen sisplatiinia. Yleensä vaikutukset ovat annoksesta riippuvaisia ja kumulatiivisia. Ototoksisuus voi olla vaikeampaa lapsilla.

Haittavaikutukset luetellaan elinjärjestelmäluokan, MedDRA-termien ja seuraavien yleisyysluokkien mukaisesti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteiden markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut lääkkeeseen liittyvät haittatapahtumat (MedDRA-termit) taulukoituina.

Infektiot	
Yleinen	Sepsis
Tuntematon	Infektio ^a
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Melko harvinainen	Akuutti leukemia
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen	Luuytimen vajaatoiminta, trombosytopenia, leukopenia, anemia
Tuntematon	Coombsin kokeella osoitettu hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen	Anafylaktoidinen ^b reaktio
Umpieritys	
Tuntematon	Veren amylaasipitoisuuden suureneminen, antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	Hyponatremia
Melko harvinainen	Hypomagnesemia
Tuntematon	Dehydraatio, hypokalemia, hypofosfatemia, hyperurikemia hypokalsemia, tetania,
Hermosto	
Harvinainen	Kouristus, ääreisneuropatia, leukoencefalopatia, korjaantuva posteriorinen leukoencefalopatia oireyhtymä

Tunteeton	Aivoverisuonitapahtuma, hemorraginen aivohalvaus, iskeeminen aivohalvaus, makuaistin puutos, aivovaltimotulehdus, Lhermitzen oire, myelopatia, autonominen neuropatia
Silmät	
Tunteeton	Näön hämärtyminen, hankinnainen värisokeus, kortikaalinen sokeus, näköhermon tulehdus, papilledeema, verkkokalvon pigmentaatio
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinainen	Ototoksisuus
Tunteeton	Korvien soiminen, kuurous
Sydän	
Yleinen	Sydämen rytmihäiriö, bradykardia, takykardia
Harvinainen	Sydäninfarkti
Hyvin harvinainen	Sydänpyähdys
Tunteeton	Sydänhäiriö
Verisuonisto	
Yleinen	Laskimotromboembolia
Tunteeton	Tromboottinen mikroangiopatia (hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä), Raynaud'n oireyhtymä
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Tunteeton	Keuhkoembolia
Ruoansulatuselimistö	
Harvinainen	Suuteulehdus
Tunteeton	Oksentelu, pahoinvointi, ruokahaluttomuus, hikka, ripuli
Maksa ja sappi	
Tunteeton	Maksaentsyymiarvojen suureneminen, veren Bilirubiiniarvon suureneminen
Iho ja ihonalainen kudokset	
Tunteeton	Ihottuma, hiustenlähtö
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tunteeton	Lihasspasmit
Munuaiset ja virtsatiet	
Tunteeton	Akuutti munuaisvaurio, munuaisten vajaatoiminta ^c , munuaistiehyiden häiriö
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen	Epänormaali spermatogeneesi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Kuume
Tunteeton	Voimattomuus, sairautentunne, ekstrasvasaatio pistokohdassa ^d

a: Joitakin potilaita on kuollut infektiivisiin komplikaatioihin.

b: Anafylaktoidisen reaktion oireet, kuten kasvojen turvotus (PT-kasvoedeema), hengityksen vinkuna, bronkospasmi, takykardia ja hypotensio, lisätään haittavaikutustaulukkoon sulkeisiin anafylaktoidisen reaktion perään.

c: Munuaisten vajaatoiminta kattaa veren ureatyppi- ja kreatiini-, seerumin virtsahappoarvon suurenemisen ja/tai kreatiiniinipuhdistuman pienenemisen.

d: Ekstrasvasaation aiheuttama paikallinen pehmytkudostoksisuus, mukaan lukien ihonalaisen sidekudoksen tulehdus, fibroosi ja kuolio (yleinen), kipu (yleinen), turvotus (yleinen) ja eryteema (yleinen).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

VAROVAISUUS ON VÄLTTÄMÄTÖNTÄ TAHATTOMAN YLIANNOSTUKSEN ESTÄMISEKSI.

Sisplatiinin akuutti yliannostus voi aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa, maksan vajaatoimintaa, kuuroutumista, silmiin kohdistuvaa toksisuutta (mukaan lukien verkkokalvon irtoaminen), merkittävää myelosuppressiota, hoitoon vastaamatonta pahoinvointia ja oksentelua ja/tai hermotulehduksen. Yliannostus voi johtaa kuolemaan.

Sisplatiinin yliannostukseen ei ole spesifistä vastaläkettä. Vaikka hemodialyysi aloitettaisiin 4 tunnin kuluttua yliannostuksesta, se ei juuri vaikuta sisplatiinin poistumiseen elimistöstä, koska sisplatiini sitoutuu proteiineihin voimakkaasti ja nopeasti.

Yliannostusta hoidetaan yleisillä elintoimintoja tukevilla toimilla

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, platinayhdisteet, ATC-koodi: L01XA01

Vaikutusmekanismi

Sisplatiini on raskasmetallia [cis-diamminodikloroplatina (II)] sisältävä epäorgaaninen yhdiste. Se estää DNA-synteesiä muodostamalla DNA-säikeiden sisäisiä ja välisiä ristisidoksia. Proteiini- ja RNA-synteesi estyvät vähäisemmässä määrin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sisplatiinin ensisijainen vaikutusmekanismi näyttää olevan DNA-synteesin esto, mutta sen antineoplastiseen vaikutukseen voi liittyä muita vaikutusmekanismeja, kuten kasvainimmuunogeenisyyden lisääntyminen. Sisplatiinin onkolyttiset ominaisuudet ovat samanlaiset kuin alkyloivien aineiden. Sisplatiinilla on lisäksi immunosuppressiivisia, säteilylle herkistäviä ja antibakteerisia ominaisuuksia.

Sisplatiinin vaikutus ei ilmeisesti ole solusykli spesifinen.

Sisplatiinin sytotoksinen vaikutus johtuu sen sitoutumisesta kaikkiin DNA-emäksiin, ensisijaisesti guaniiniin ja adenosiniin kohdassa N-7.

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Laskimoon antamisen jälkeen sisplatiini jakautuu nopeasti kaikkiin kudoksiin. Sisplatiinin annostasoilla 20 - 120 mg/m² suurimmat platinapitoisuudet todetaan maksassa, eturauhasessa ja munuaisissa, hiukan

alhaisemmat virtsarakossa, lihaksissa, kiveksissä, haimassa ja pernassa, ja alhaisimmat suolessa, lisämunuaisissa, sydämessä, keuhkoissa, iso- ja pikkuaivoissa.

Biotransformaatio

Yli 90 % plasman kokonaissisplatiinista on sitoutuneena plasman proteiineihin 2 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta, mahdollisesti palautumattomasti. Proteiiniin sitoutuneella sisplatiinilla ei ole antineoplastista vaikutusta. Sisplatiinin farmakokinetiikka on ei-lineaarista. Sisplatiini muuntuu ei-entsymaattisesti yhdeksi tai useammaksi metaboliitiksi. Laskimonsisäisen 50 - 100 mg/m²:n sisplatiinibolusinjektion jälkeen sisplatiini eliminoituu plasmasta kahdessa vaiheessa. Ihmisellä on todettu seuraavat puoliintumisajat:

- t_{1/2} (jakautuminen) 10 - 60 min
- t_{1/2} (terminaalinen) noin 2 - 5 päivää

Eliminaatio

Kokonaisplatinan laajamittainen sitoutuminen proteiineihin johtaa pidentyneeseen tai epätäydelliseen poistumavaiheeseen, jolloin kumulatiivinen erityys virtsan kautta on 27 - 45 % annoksesta 84 - 120 tunnin kuluessa. Jos infuusioaika on pitempi, virtsaan erittyy lääkettä enemmän. Ulosteen mukana tapahtuva eliminaatio on hyvin vähäistä: pieniä määriä platinaa voidaan havaita sappirakossa ja paksusuolella. Puoliintumisaika plasmassa on pidentynyt potilailla, joilla on munuaisten toiminnanvajausta, ja se voi teoreettisesti pidentyä potilailla, joilla on askites, koska sisplatiini sitoutuu voimakkaasti proteiineihin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäaikaistoksisuus:

Pitkäaikaistoksisuutta kuvaavissa malleissa on todettu munuaisvaurioita, luuydinsuppressiota, gastrointestinaalisia häiriöitä ja ototoksisuutta.

Mutageenisuus ja karsinogeenisyys:

Sisplatiini on osoittautunut mutageeniseksi useissa *in vitro*- ja *in vivo*-kokeissa (bakteeritestijärjestelmät ja kromosomivauriot eläinsoluissa ja kudosiseläimissä). Sisplatiini on osoittautunut karsinogeeniseksi pitkäaikaistutkimuksissa hiirellä ja rotalla.

Lisääntymistoksisuus:

Hedelmällisyys: Gonadien toiminnan suppressio, joka johtaa amenorreaan ja atsoospermiaan, voi olla korjautumatonta ja aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä.

Rotalla tehdyt tutkimukset osoittivat, että tiineyden aikana tapahtunut altistus aiheuttaa jälkeläisissä kasvaimia täysikasvuina.

Raskaus ja imetys: sisplatiini on todettu alkiotoksiseksi ja teratogeeniseksi hiiri- ja rottakokeissa ja molemmilla lajeilla on todettu epämuodostumia. Sisplatiinin on todettu erittyvän äidinmaitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Suolahappo, laimea
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Sisplatiini reagoi alumiinin kanssa, jolloin syntyy musta platinasaostuma. Tästä syystä on vältettävä alumiinia sisältävien välineiden joutumista kosketuksiin sisplatiinin kanssa (infuusiolaitteet, neulat, katetrit, ruiskut).

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Sisplatiini 1 mg/ml konsentraattia ei saa laimentaa pelkällä 5 % glukoosiliuoksella eikä 5 % mannitoliliuoksella, vaan vain liuksilla, jotka sisältävät myös natriumkloridia, kuten kohdassa 6.6 on kuvattu.

Antioksidantit (kuten natriummetabisulfiitti), bikarbonaatit (natriumvetykarbonaatti), sulfaatit, fluorourasiili ja paklitakseli voivat inaktivoida sisplatiinin infuusiolaitteistossa.

6.3 Kesto aika

Myyntipakkauksessa:

2 vuotta

Infusioneste laimentamisen jälkeen (ks. kohta 6.6):

Käytönaikainen kemiallinen ja fysikaalinen stabiliteetti on osoitettu 48 tunnin ajan 2–8 °C:ssa kun valmiste on suojattu valolta. Tämä koskee liuoksia, joiden lopullinen sisplatiinipitoisuus on 0,1 mg/ml sen jälkeen kun 1 mg/ml sisplatiinikonsentraatti on laimennettu jollakin seuraavista liuksista:

- natriumkloridiliuos 0,9 %
- natriumkloridiliuos 0,9 % + glukoosiliuos 5 % (1:1)
- natriumkloridiliuos 0,9 % + mannitoliliuos 5 % (1:1)

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, mutta normaalisti enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei käyttöönvalmistus/laimennus ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä oloissa.

6.4 Säilytys

Myyntipakkauksessa:

Säilytä alle 25°C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä. Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa.

Laimennetun infuusioliuoksen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Ruskea injektio pullo tyyppin I lasia, klorobutyylimikromitulpalla, alumiinisuojaus.

Pakkauksessa on 1, 5 tai 10 injektio pulloa, jossa on 10 ml, 20 ml, 50 ml tai 100 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten. Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

Injektio pullo on pakattu joko suojamuovin sisään tai ilman sitä (OncoSafe®).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Cisplatin Ebewe 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on laimennettava ennen käyttöä. Infuusioliuoksen valmistamisessa on vältettävä alumiinia sisältävien välineiden joutumista kosketuksiin sisplatiinin kanssa (infuusiolaitteet, neulat, katetrit, ruiskut) (ks. kohta 6.2).

Infuusioliuoksen valmistuksen on tapahduttava aseptisissä olosuhteissa.

Konsentraatti laimennetaan käyttäen jotain seuraavista liuksista:

- natriumkloridiliuos 0,9 %
- natriumkloridiliuos 0,9 % + glukoosiliuos 5 % (1:1) (loppupitoisuus: natriumkloridiliuos 0,45 %, glukoosiliuos 2,5 %)

Ellei ennen sisplatiinihoitoa voida tehdä nesteytystä, konsentraatti voidaan laimentaa seuraavasti:

- natriumkloridiliuos 0,9 % + mannitoliliuos 5 % (1:1) (loppupitoisuus: natriumkloridiliuos 0,45 %, mannitoliliuos 2,5 %)

Sisplatiini-infusionesteen valmistus:

Haluttu määrä (annos) sisplatiinikonsentraattia 1 mg/ml laskettuna kohdan 4.2 ohjeiden mukaan laimennetaan 1 - 2 litraan jotakin yllämainittua liuosta.

Laimennettu liuos on annettava laskimoinfusiona (ks. kohta 4.2).

Vain kirkasta, väritöntä tai kellertävää liuosta, jossa ei ole näkyviä hiukkasia, saa käyttää.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

Vain solunsalpaajien turvalliseen käsittelyyn perehdytetyt työntekijät saavat käsitellä tätä valmistetta. Ks. solunsalpaajien käsittelyä koskevat paikalliset ohjeet.

Muiden sytotoksisten aineiden tapaan sisplatiinin käyttö vaatii äärimmäistä varovaisuutta: käsineiden, kasvosuojuksen ja suojavaatetuksen käyttö on välttämätöntä ja kriittisen tärkeää. Mikäli mahdollista, sisplatiinia tulee käsitellä vetokaapissa. Kosketusta ihon ja/tai limakalvojen kanssa on vältettävä. Raskaana olevat sairaalan työntekijät eivät saa käsitellä sisplatiinia.

Ihokosketus: Huuhto runsaalla vedellä. Levitä voidetta jos iholla tuntuu kirvelyä. (Huom: jotkut ovat herkkiä platinalle ja voivat saada ihoreaktion.)

Jos valmistetta läikkyi, sitä käsittelevien henkilöiden tulee pukea käsiinsä hansikkaat ja kuivata läikkynyt aine tätä tarkoitusta varten käytettävällä sienellä. Alue huuhdellaan kahdesti vedellä. Kaikki liukset ja sienet laitetaan muovipussiin, joka sinetöidään. Jos ainetta läikkyi, kaikkia sisplatiinin kanssa kosketukseen joutuvia tavaroita tulee käsitellä sytotoksisia aineita koskevien paikallisten määräysten mukaisesti, ja ne tulee hävittää näiden määräysten mukaisella tavalla.

7. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. **MYYN TILUVAN HALTIJA**

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondeseestrasse 11
A-4866 Unterach
Itävalta

8. MYYN TILUVAN NUMERO

16566

9. MYYN TILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.4.2002 / 11.3.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.12.2018