

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cisplatin Accord 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 1 mg sisplatiinia.

10 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 10 mg sisplatiinia.

25 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 25 mg sisplatiinia.

50 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 50 mg sisplatiinia.

100 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 100 mg sisplatiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: Yksi ml liuosta sisältää 3,5 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kullanruskeassa lasisessa injektiopullossa oleva kirkas, värittömästä vaalean keltaiseen vaihteleva liuos, jossa ei käytännöllisesti katsoen ole hiukkasia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sisplatiini on tarkoitettu seuraavien syöpäsairauksien hoitoon:

- pitkälle edennyt tai metastasoitunut kivessyöpä
- pitkälle edennyt tai metastasoitunut munasarjasyöpä
- pitkälle edennyt tai metastasoitunut virtsarakon syöpä
- pitkälle edennyt tai metastasoitunut pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpä
- pitkälle edennyt tai metastasoitunut ei-pienisolainen keuhkosityöpä
- pitkälle edennyt tai metastasoitunut pienisolainen keuhkosityöpä
- sisplatiinin käyttöaiheisiin kuuluu kohdunkaulan syövän hoito yhdessä muun kemoterapian tai sädehoidon kanssa
- sisplatiinia voidaan käyttää monoterapiana tai yhdessä muiden hoitojen kanssa

4.2 Annostus ja antotapa

Sisplatiini 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on laimennettava ennen annostelua. Ohjeet valmisteen laimentamisesta ennen annostelua, ks. kohdasta 6.6.

Laimennettu liuos tulee antaa vain laskimoinfuusiona (ks. alla). Antamisen aikana on vältettävä alumiinia sisältävien välineiden käyttämistä, jotka saattavat joutua kosketuksiin sisplatiinin kanssa (infuusiolaitteet, neulat, katetrit, ruiskut) (ks. kohta 6.2).

Aikuiset ja lapset:

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

Monoterapiassa suositellaan seuraavaa kahta annostusta:

- kerta-annoksena $50\text{--}120\text{ mg/m}^2$ 3–4 viikon välein,
- $15\text{--}20\text{ mg/m}^2$ vuorokaudessa viiden vuorokauden ajan 3–4 viikon välein.

Jos sisplatiinia käytetään *yhdistelmähoidossa*, sisplatiinin annosta on pienennettävä. Tavanomainen annos on 20 mg/m^2 tai enemmän 3–4 viikon välein.

Kohdunkaulan syövän hoidossa sisplatiinia käytetään yhdessä sädehoidon kanssa. Tavanomainen annos on 40 mg/m^2 viikossa 6 viikon ajan.

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

Annosta on pienennettävä riittävästi, jos potilaalla on munuaisten toiminnanvajausta tai heikentynyt luuytimen toiminta (ks. kohta 4.3).

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

Riittävä nesteytys on varmistettava 2–12 tuntia ennen sisplatiinin antoa ja vähintään 6 tuntia sen annon jälkeen. Nesteytys on tarpeen riittävän diureesin ylläpitämiseksi sisplatiinihoidon aikana ja sen jälkeen. Nesteytys toteutetaan antamalla laskimoinfuusiona yhtä seuraavista liuoksista:

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

Nesteytys ennen sisplatiinihoitoa:

- laskimoinfuusiona $100\text{--}200\text{ ml/h}$ 6–12 tunnin ajan kokonaisannoksen ollessa vähintään 1 litra

Nesteytys sisplatiinin antamisen jälkeen:

- laskimoinfuusiona vielä 2 litraa nopeudella $100\text{--}200\text{ ml/h}$ 6–12 tunnin aikana

Kiihdytetty diureesi voi olla tarpeen jos virtsaneritys on nesteytyksen jälkeen alle $100\text{--}200\text{ ml/h}$.

Kiihdytetty diureesi voidaan toteuttaa antamalla laskimoon $37,5\text{ g}$ mannitolia 10 % liuoksena (375 ml 10 % mannitoliliuosta) tai antamalla diureettia jos munuaistoiminta on normaali.

Mannitoliliuoksen tai diureetin antaminen on myös tarpeen kun sisplatiiniannos on yli 60 mg/m^2 .

Sisplatiini-infuusion jälkeen potilaan on välttämätöntä juoda runsaasti nesteitä 24 tunnin ajan riittävän virtsanerityksen varmistamiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

Sisplatiinia ei saa käyttää seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaalla on heikentynyt munuaistoiminta jo entuudestaan*
- dehydraatio (vakavan munuaisvaurion estämiseksi on huolehdittava riittävästä nesteytyksestä ennen hoitoa ja sen jälkeen)
- luuytimen vajaatoiminta
- potilaalla on heikentynyt kuulo jo entuudestaan*
- sisplatiinin aiheuttama neuropatia
- raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6)
- yhdessä elävien rokotteiden kanssa, ml. keltakuumerokote (ks. kohta 4.5)
- yhdessä fenytoiinin kanssa profylaktisessa käytössä (ks. kohta 4.5)

*Koska sisplatiini on munuaistoksinen ja neurotoksinen (erityisesti ototoksinen). Nämä toksisuudet saattavat kumuloidua, jos potilaalla on mainitun kaltaisia häiriöitä jo entuudestaan.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sisplatiinia saa käyttää vain syövän kemoterapiaan perehtyneen syöpälääkärin valvonnassa. Hoitoa tukevat välineet on oltava saatavissa anafylaktisten reaktioiden hallitsemiseksi.

Sisplatiini reagoi alumiinin kanssa, jolloin syntyy musta platinasaostuma. Tästä syystä on vältettävä kaikkia alumiinia sisältäviä infuusiolaitteita, neuloja, katetreja ja ruiskuja (ks. kohta 6.2).

Infuusiota liuosta varten ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden tai lisä-aineiden kanssa (ks. kohta 6.2).

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

Sisplatiinin on osoitettu olevan kumulatiivisesti ototoksinen, munuaistoksinen ja neurotoksinen. Näille elimille tai elinjärjestelmille toksisten lääkeaineiden samanaikainen käyttö voi vahvistaa sisplatiinin toksisuutta.

Seuraavat parametrit ja elintoiminnot on mitattava ennen sisplatiinin antoa, annon aikana ja sen jälkeen:

- munuaisten toiminta
- maksan toiminta
- hematopoeettiset toiminnot (punasolu-, valkosolu-, verihiutalemäärät)
- seerumin elektrolyytit (kalsium, natrium, kalium, magnesium).

Nämä tutkimukset on toistettava viikoittain koko sisplatiinihoidon ajan.

Sisplatiinia saa antaa uudestaan vasta kun seuraavien parametrien arvot ovat normalisoituneet:

- seerumin kreatiniini $< 130 \mu\text{mol/l}$ eli $1,5 \text{ mg/dl}$
- urea $< 25 \text{ mg/dl}$
- valkosolut $> 4\,000/\mu\text{l}$ eli $> 4,0 \times 10^9/\text{l}$
- verihiutaleet $> 100\,000/\mu\text{l}$ eli $> 100 \times 10^9/\text{l}$
- audiogrammi: tulokset normaalialueella.

1. Munuaistoksisuus

Sisplatiini aiheuttaa vaikeaa kumulatiivista munuaistoksisuutta. Vähintään 100 ml/h:n virtsaneritys yleensä minimoi sisplatiinin munuaistoksisuuden. Tämä voidaan saavuttaa nesteyttämällä potilas sekä ennen sisplatiinihoitoa 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). Hyperurikemia ja hyperalbuminemia saattavat altistaa sisplatiinin aiheuttamalle munuaistoksisuudelle.

2. 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.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on ääreisneuropatia, joka ei johdu sisplatiinista. Ennen jokaista hoitokuuria on varmistuttava siitä, ettei potilaalla ole perifeerisen neuropatian oireita.

3. Ototoksisuus

Ototoksisuutta on havaittu enimmillään 31 %:lla niistä potilaista, jotka ovat saaneet sisplatiinia 50 mg/m² kerta-annoksena. Ototoksisuus ilmenee korvien soimisena ja/tai heikentyneenä kykynä kuulla korkeita ääniä (4 000–8 000 Hz). Toisinaan voi puhekuulo heikentyä. Ototoksisuus voi olla huomattavampaa sisplatiinia saavilla lapsilla. Kuulo voi heikentyä joko yhdestä korvasta tai molemmista korvista.

Sisplatiinin toistuva anto yleensä lisää kuulon heikkenemisen ilmaantuvuutta ja vaikeusastetta. Kuuroutumista sisplatiinin aloitusannoksen jälkeen on kuitenkin ilmoitettu esiintyneen vain harvoin. Ototoksisuus voi voimistua, jos potilas on saanut aiemmin samanaikaisesti sädehoitoa pään alueelle, ja liittyä sisplatiinin huippupitoisuuksiin plasmassa. Sisplatiinin aiheuttaman ototoksisuuden korjaantumisesta ei ole varmuutta. Potilaalle on tehtävä huolellinen kuulonmittaus sekä ennen hoidon aloittamista että sisplatiinin myöhempiä antokertoja. Myös tasapainoastiin kohdistuvaa toksisuutta on ilmoitettu (ks. kohta 4.8).

4. Allergiset reaktiot

Kuten muillakin platinapohjaisilla valmisteilla annettavassa hoidossa, sisplatiinihoidossa potilaalla voi ilmetä yliherkkyysoireita, jotka ilmenevät useimmiten sisplatiinin 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 4.8 ja 4.3).

Sisplatiinin on havaittu aiheuttavan anafylaktoidisia reaktioita. Nämä reaktiot voidaan saada hallintaan antamalla antihistamiineja, adrenaliinia ja/tai glukokortikoideja.

5. Maksan toiminta ja verenkuva

Verenkuva ja maksan toiminta on tutkittava säännöllisesti.

6. Karsinogeenisuus

Ihmisellä on joissakin harvinaisissa tapauksissa todettu akuutti leukemia sisplatiinin käytön yhteydessä, vaikka akuutti leukemia on tällöin yleensä yhdistetty muihin leukemiaa aiheuttaviin aineisiin. Sisplatiini on mutageeninen bakteereille ja aiheuttaa kromosomipoikkeavuuksia eläinsoluviljelemissä. Sisplatiini

saattaa olla karsinogeeninen, mutta sitä ei ole osoitettu. Sisplatiini on teratogeeninen ja alkiotoksinen hiirille.

7. 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 4.8 ja 4.2).

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).

Laskimoon annettavan infuusioliuoksen käyttövalmiiksi saattaminen

Varoitus

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.

Erityistä varovaisuutta vaaditaan potilailla, joilla on akuutti bakteeri- tai virusinfektio.

Mies- ja naispotilaiden on käytettävä tehokasta ehkäisyä sisplatiinihoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan hoidon jälkeen (ks. kohta 4.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen myelosuppressiivisten aineiden käyttö tai sädehoito lisää sisplatiinin myelosuppressiivista vaikutusta.

Sisplatiinin aiheuttama munuaistoksisuus voi lisääntyä kun sitä annetaan furosemiidiä, hydraalatsiimia, diatsoksidia tai propranololia sisältävän verenpainelääkityksen yhteydessä.

Munuaistoksiset aineet

Samanaikainen munuaistoksisten (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 ensisijaisesti

munuaisten kautta erittyviä aineita, esim. sellaisia sytostaatteja kuin bleomysiiniä tai metotreksaattia, sillä munuaisteitse tapahtuva eliminaatio voi olla heikentynyt.

Sisplatiinin käyttö yhdessä bleomysiinin ja vinblastiinin kanssa voi johtaa Raynaud'n oireeseen.

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.

Allopurinolin, kolkisiinin, probenesidin tai sulfiinipyratsonin annostusta voi olla tarpeen muuttaa jos niitä käytetään yhdessä sisplatiinin kanssa, sillä sisplatiini aiheuttaa seerumin virtsahappopitoisuuden nousua. Sisplatiinin käyttö yhdessä bleomysiinin ja vinblastiinin kanssa voi johtaa Raynaud'n oireeseen.

Metastasoituneessa tai edenneessä syövässä dosetakseli sisplatiiniin yhdistettynä aiheutti voimakkaampia neurotoksisia vaikutuksia (annoksesta riippuvaisia ja sensorisia) kuin kumpikaan lääke samalla annostasolla yksinään käytettynä.

Kelatoivat aineet kuten penisillamiini voivat heikentää sisplatiinin tehokkuutta.

Jos sisplatiinia käytetään samaan aikaan siklosporiinin kanssa, on otettava huomioon voimakas immunosuppressio ja lymfoproliferaation riski.

Ototoksiset aineet

Ototoksisten lääkevalmisteiden (esim. aminoglykosidit, loop-diureetit) samanaikainen anto potensoi sisplatiinin toksista vaikutusta kuuloon. Kiihdytettyä diureesia loopdiureeteilla ei tule käyttää munuaistiehyiden vaurioitumisriskin ja ototoksisuusriskin vuoksi, paitsi potilaille, joiden sisplatiiniannos on yli 60 mg/m² ja virtsaneritys alle 1 000 ml/24 h.

Ifosfamidi voi pahentaa sisplatiinista johtuvaa kuulon heikkenemistä.

Rokotteet, jotka sisältävät eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia

Keltakuumerokotuksen antaminen on ehdottomasti kielletty kuolemaan johtavan systeemisen rokotusoireyhtymän riskin vuoksi (ks. kohta 4.3). 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-määryksiä.

Antihistamiinit, fentiatsiinit ja muut

Antihistamiinien, buklitsiinien, syklitsiinien, loksapiinin, meklotsiinien, fentiatsiinien, tioksanteenien tai trimetobentsamidien samanaikainen käyttö voi peittää ototoksisuuden oireet (kuten heitehuimauksen ja korvien soimisen).

Antikonvulsiviset aineet

Antikonvulsivisten lääkkeiden pitoisuudet seerumissa saattavat pysyä subterapeuttisina sisplatiinihoidon aikana.

Sisplatiini voi vähentää fenytoiinin imeytymistä ja heikentää epilepsian hoitotasapainoa, kun potilas saa samanaikaista fenytoiinihoitoa. Sisplatiinihoidon aikana ei missään tapauksessa saa aloittaa fenytoiinia uutena antikonvulsanttina (ks. kohta 4.3).

Pyridoksiinin ja altretamiinin yhdistelmä

Satunnaistetussa lääkeainetutkimuksessa potilailla, joilla on pitkälle edennyt munasarjakarsinoma, pyridoksiinin ja altretamiinin (heksametyylimelamiinin) antaminen samanaikaisesti vaikutti negatiivisesti vasteaikaan.

Paklitakseli

Ennen paklitakseli-infuusiota annettu sisplatiinihoito voi vähentää paklitakselin puhdistumaa 33 % ja siten voimistaa neurotoksisuutta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskausaikana käytetty sisplatiini voi olla toksinen sikiölle. Eläintutkimuksissa on todettu lisääntymistoksisuutta ja transplasmaalista karsinogeenisuutta (ks. kohta 5.3). Sisplatiinia ei saa käyttää raskauden aikana ellei hoitava lääkäri katso yksittäiselle potilaalle koituvan riskin olevan kliinisesti oikeutettu.

Sisplatiinihoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan sen jälkeen on käytettävä asianmukaista raskaudenehkäisyä.

Imetys

Sisplatiini erittyy äidinmaitoon. Sisplatiinihoidon aikana ei saa imettää.

Hedelmällisyys

Jos potilas haluaa hankkia lapsia hoidon päätyttyä, suositellaan perinnöllisyysneuvontaa.

Koska sisplatiini voi aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä, jälkeläisiä tulevaisuudessa haluaville miehille suositellaan neuvonnan hakemista siemennesteen pakastamisesta ennen hoitoa.

Ehkäisy miehillä ja naisilla

Mies- ja naispuolisten potilaiden on käytettävä tehokasta ehkäisyä sisplatiinihoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan hoidon jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Lääkkeen haittavaikutukset (keskushermosto ja erityisaistit) saattavat kuitenkin haitata lievässä tai kohtalaisessa määrin ajokykyä ja laitteiden käyttökykyä. Potilaiden, joilla esiintyy tällaisia haittavaikutuksia (esim. unisuutta tai oksentelua), tulee välttää ajamista ja koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset ovat annoksesta riippuvaisia ja voivat olla kumulatiivisia.

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

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

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

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 ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Yliherkkyys voi ilmetä ihottumana, urtikariana, eryteemana tai allergisena kutinana.

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

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	MedDRA-termi
<i>Infektiot</i>	Tuntematon	Infektio ^a
	Yleinen	Sepsis
<i>Veri ja imukudos</i>	Hyvin yleinen	Luuytimen vajaatoiminta, trombosytopenia, leukopenia, anemia
	Tuntematon	Coombsin kokeella osoitettu hemolyyttinen anemia
<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</i>	Harvinainen	Akuutti leukemia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Melko harvinainen	Anafylaktoidinen ^b reaktio. Yliherkkyys voi ilmetä ihottumana, urtikariana, eryteemana tai allergisena kutinana.
<i>Umpieritys</i>	Tuntematon	Veren amylaasipitoisuuden suureneminen, antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Tuntematon	Dehydraatio, hypokalemia, hypofosfatemia, hypokalsemia, tetania, lihasspasmit ja/tai EKG-muutokset. Nämä johtuvat sisplatiinin aiheuttamasta munuaisvauriosta, jolloin kationien takaisinimeytyminen

		tubuluksissa vähenee. Seerumin elektrolyyttitasot saadaan yleensä normalisoitua antamalla potilaalle elektrolyyttisiä ja lopettamalla sisplatiinihoito. Hyperkolesterolemia. Veren amylaasipitoisuuden suureneminen
	Melko harvinainen	Hypomagnesemia
	Hyvin harvinainen	Veren rautapitoisuuden suureneminen
	Hyvin yleinen	Hyponatremia
<i>Hermosto</i>	Tuntematon	Aivoverisuonitapahtuma, hemorraginen aivohalvaus, iskeeminen aivohalvaus, makuaistin puutos, aivovaltimotulehdus, Lhermitten oire, myelopatia, autonominen neuropatia
	Harvinainen	Kouristus, ääreisneuropatia, leukoenkefalopatia, korjaantuva posteriorinen leukoenkefalopatia-oireyhtymä
<i>Silmät</i>	Tuntematon	Näön hämärtyminen, hankinnainen värisokeus, kortikaalinen sokeus, näköhermon tulehdus, papilledema, verkkokalvon pigmentaatio
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	Melko harvinainen	Ototoksisuus
	Tuntematon	Korvien soiminen, kuurous
	Harvinainen	Potilas voi menettää kyvyn osallistua normaaliin keskusteluun. Sisplatiinin aiheuttama kuulon heikkeneminen voi olla vakavaa lapsilla ja iäkkäillä potilailla. (Ks. kohta 4.4.)
<i>Sydän</i>	Tuntematon	Sydänhäiriö
	Yleinen	Sydämen rytmihäiriö, bradykardia, takykardia
	Harvinainen	Sydäninfarkti
	Hyvin harvinainen	Sydänpysähdys
<i>Verisuonisto</i>	Tuntematon	Tromboottinen mikroangiopatia (hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä), Raynaud'n oireyhtymä
	Yleinen	Laskimotulehdus

		pistokohdassa
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Tuntematon	Oksentelu, pahoinvointi, ruokahaluttomuus, hikka, ripuli
	Melko harvinainen	Metallin kertyminen ikeniin
	Harvinainen	Suutulehdus
<i>Maksa ja sappi</i>	Tuntematon	Maksaentsyymiarvojen suureneminen, veren bilirubiiniarvon suureneminen
	Harvinainen	Veren albumiinipitoisuuden pieneneminen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Yleinen	Hengenahdistus, keuhkokuume, hengitysvajaus
	Tuntematon	Keuhkoembolia
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	Tuntematon	Ihottuma, hiustenlähtö
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Tuntematon	Lihasspasmit
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Tuntematon	Akuutti munuaisvaurio, munuaisten vajaatoiminta ^c , munuaistiehyiden häiriö Munuaistoksisuutta on pyritty vähentämään infusoimalla sisplatiini 6–8 tunnin aikana ja antamalla potilaalle laskimonsisäistä nestehoitoa ja mannitolia. Tästäkin huolimatta munuaistoksisuutta voi ilmetä.
	Hyvin yleinen	Hyperurikemia
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Melko harvinainen	Epänormaali spermatogeneesi ja ovulaatio ja kivulias gynekomastia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Tuntematon	Kuume (hyvin yleinen), voimattomuus, sairautentunne, ekstravasaatio pistokohdassa ^d

*Esiintymistiheyksien lähde: Bristol-Myers Squibbin sisäinen valmisteyhteenvedo sisplatiini-injektionesteelle (Cisplatin Injection Company Core Data Sheet, CCDS), BMS Pharmacovigilance & Epidemiology, 2.8.2010. Esiintymistiheydet, joita ei ole ilmoitettu BMS:n valmisteyhteenvedossa, on lisätty arviointiraportista

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 ureatyyppi- ja kreatiniini-, seerumin virtsahappoarvon suurenemisen ja/tai kreatiniinipuhdistuman pienenemisen.

d: Ekstravasaation aiheuttama paikallinen pehmytkudostoksisuus, mukaan lukien ihonalaisen sidekudoksen tulehdus, fibroosi ja kuolio (yleisiä), 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 alla mainittuun osoitteeseen.

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Sisplatiinin yliannostuksen yhteydessä voi esiintyä edellä mainittuja toksisia reaktioita, mutta ne ovat voimakkaampia. Riittävä nesteytys ja osmoottinen diureesi voivat auttaa vähentämään sisplatiinin toksisuutta, jos hoito aloitetaan heti yliannostuksen jälkeen.

Yliannostus ($\geq 200 \text{ mg/m}^2$) voi vaikuttaa hengityskeskukseen ja aiheuttaa veri-aivoesteen läpäisemisestä johtuvia fataaleja hengityshäiriöitä sekä happo-emästasapainon häiriöitä.

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.

Kouristuksia voidaan hoitaa sopivilla antikonvulsivisilla lääkkeillä. Joka päivä on seurattava munuaisten ja verenkiertoelinten toimintaa ja määritettävä verenkuva, jotta voidaan arvioida näihin elinjärjestelmiin mahdollisesti kohdistuvaa toksisuutta. Potilasta on seurattava tarkoin seerumin magnesium- ja kalsiumpitoisuuksien sekä tahdonalaisten lihasten ärtymisoireiden ja löydösten suhteen. Jos potilaalle kehittyy oireinen tetania, hänelle on annettava elektrolyyttisiä. Akuutin yliannostuksen jälkeen on seurattava päivittäin myös seerumin maksaentsyymi- ja virtsahappopitoisuuksia.

Jos potilaalle kehittyy kuume pitkäaikaisen myelosuppression aikana, hänelle on aloitettava asianmukainen antibioottihoito tarpeellisten mikrobinäytteiden ottamisen jälkeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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.

Sisplatiinin ensisijainen vaikutusmekanismi näyttää olevan DNA-synteesin esto, mutta sen antineoplastiseen vaikutukseen voi liittyä muita vaikutusmekanismeja, kuten kasvainimmunogeenisuuden lisääntyminen. Sisplatiinin onkolyttiset ominaisuudet ovat samanlaiset kuin alkyloivien aineiden. Sisplatiinilla on lisäksi immunosuppressiivisia, säteilylle herkistäviä ja antibakteerisia ominaisuuksia. Sisplatiinin vaikutus ei ilmeisesti ole solusyklispesifinen. Sisplatiinin sytotoksinen vaikutus johtuu sen sitoutumisesta kaikkiin DNA-emäksiin, ensisijaisesti guaniiniin ja adenosiiniin kohdassa N-7.

5.2 Farmakokineetiikka

Laskimoon antamisen jälkeen sisplatiini jakautuu nopeasti kaikkiin kudoksiin, mutta vain niukasti keskushermostoon. Suurimmat pitoisuudet todetaan maksassa, munuaisissa, virtsarakossa, lihaskudoksissa, ihossa, kiveksissä, eturauhasessa, haimassa ja pernassa.

Laskimoon antamisen jälkeen suodatettavan, proteiiniin sitoutumattoman sisplatiinin kaksivaiheinen ensimmäinen puoliintumisaika on 10–20 minuuttia ja terminaalinen puoliintumisaika 32–53 minuuttia. Platinan kokonaismäärän eliminoituminen on kolmevaiheista ja puoliintumisajat ovat 14 minuuttia, 274 minuuttia ja 53 vuorokautta.

Sisplatiinin sitoutuminen proteiineihin on 90 %.

Eritys tapahtuu pääasiassa virtsan kautta: 27–43 % annoksesta erittyy virtsaan ensimmäisten viiden vuorokauden ajan hoidon jälkeen. Platina erittyy myös sappeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäaikaistoksisuus

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

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

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

Lisääntymistoksisuus

Hiirellä havaittu gonadien toiminnan suppressio, joka johtaa amenorreaan ja atsoospermiaan, voi olla korjautumatonta ja aiheuttaa hedelmättömyyttä. Naarasrotalla tehdyt tutkimukset osoittivat sisplatiinin aiheuttavan morfologisia muutoksia munasarjoissa aiheuttaen osittaista ja korjautuvaa hedelmättömyyttä.

Tutkimukset rotalla ovat osoittaneet raskauden aikana tapahtuneen altistumisen aiheuttavan kasvaimia jälkeläisillä aikuisena.

Sisplatiini on alkiotoksinen hiirellä ja rotalla, ja epämuodostumia on ilmoitettu molemmilla lajeilla. Sisplatiini erittyy äidinmaitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Suolahappo (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei saa yhdistää alumiiniin. Sisplatiini reagoi alumiinin kanssa, jolloin syntyy musta platinaosaostuma. Tästä syystä on vältettävä kaikkien alumiinia sisältäviä välineitä (infuusiolaitteita, neuloja, katetreja, ruiskuja). Sisplatiini hajoaa liuosaineeseen, jonka kloridipitoisuus on alhainen. Kloridipitoisuuden tulee olla vähintään sama kuin 0,45-prosenttinen natriumkloridi.

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Antioksidantit (esim. natriummetabisulfiitti), bikarbonaatit (natriumbikarbonaatti), sulfaatit, fluorourasiili ja paklitakseli saattavat inaktivoida sisplatiinin infusiojärjestelmissä.

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

6.3 Kesto aika

Ennen avaamista

3 vuotta.

Laimentamisen jälkeen

Infusionesteisiin laimentamisen jälkeinen kemiallinen ja fysikaalinen stabiliteetti, joka on kuvattu kohdassa 6.6, osoittaa, että suositeltuihin laskimonsisäisiin nesteisiin laimentamisen jälkeen, sisplatiini-infusioneste pysyy stabiilina 24 tunnin ajan 20–25 °C:n huoneenlämpötilassa. Laimennettu liuos tulee suojata valolta. Laimennettuja liuoksia ei saa säilyttää kylmässä, eivätkä ne saa jäätymään.

Laimennettu liuos tulee mikrobiologisista syistä käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, ja laimentamisen on tapahduttava kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä oloissa.

6.4 Säilytys

Laimentamaton liuos:

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätymään.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytysolosuhteet, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10 ml

10 ml:n ruskea injektiopullo tyyppin I lasia, harmaa klorobutylikumitulppa, suljettu alumiinisella repäisysinetillä, jossa valkoinen läpinäkyvä kansi/20 mm:n läpinäkyvä repäisysinetti.

25 ml

30 ml:n ruskea injektiopullo tyyppin I lasia, harmaa klorobutylikumitulppa, suljettu alumiinisella repäisysinetiällä, jossa valkoinen läpinäkyvä kansi/20 mm:n läpinäkyvä repäisysinetti.

50 ml

50 ml:n ruskea injektiopullo tyyppin I lasia, harmaa klorobutylikumitulppa, suljettu alumiinisella repäisysinetiällä, jossa valkoinen läpinäkyvä kansi/20 mm:n läpinäkyvä repäisysinetti.

100 ml

100 ml:n ruskea injektiopullo tyyppin I lasia, 20 mm S127–4432/50 harmaa kumitulppa, suljettu 20 mm alumiinisella repäisysinetiällä, jossa valkoinen läpinäkyvä kansi/20 mm:n läpinäkyvä repäisysinetti.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmisteen valmistus ja käsittely

Kuten kaikkien syöpälääkkeiden kohdalla, varovaisuutta on noudatettava myös sisplatiinin käsittelyssä. Laimennettava ennen käyttöä. Laimentamisen tulee tapahtua aseptisissa olosuhteissa koulutuksen saaneen henkilökunnan toimesta tätä tarkoitusta varten erityisesti varatulla alueella. Suojakäsineitä on käytettävä. Varotoimenpiteisiin on ryhdyttävä iho- ja limakalvokontaktin välttämiseksi. Ihokontaktin kuitenkin sattua iho on välittömästi pestävä vedellä ja saippualla. Ihokontaktin sattua on havaittu pistelyä, palovammoja ja punaisuutta. Limakalvokontaktin sattua limakalvot on pestävä runsaalla vedellä. Sisäänhengityksen jälkeen esiintyvää hengenahdistusta, rintakipua, kurkun ärsytystä ja pahoinvointia on raportoitu.

Raskaana olevien naisten tulee välttää kontaktia syöpälääkkeisiin.

Kehon kuona-aineet ja oksennus tulee hävittää huolellisesti.

Jos liuos on samea tai siinä havaitaan liukenematonta sakkaa, pullo on hävitettävä.

Vaurioitunutta pulloa on käsiteltävä samoja varotoimenpiteitä noudattamalla kuin saastunutta jätettä käsiteltäessä. Saastunut jäte on säilytettävä tätä varten erityisesti varatuissa jätessäiliöissä. Ks. kohta "Hävittäminen".

Laskimonsisäisen annostelun valmistelu

Ota pullosta tarvittava määrä liuosta ja laimenna se vähintään yhdellä litralla seuraavista liuoksista:

- natriumkloridiliuos 0,9 %
- natriumkloridilioksen 0,9 % / glukoosilioksen 5 % sekoitus (1:1), (lopulliset pitoisuudet: natriumkloridiliuos 0,45 %, glukoosiliuos 2,5 %)
- natriumkloridiliuos 0,9 % ja 1,875 % mannitoliliuos, injektiota varten
- natriumkloridiliuos 0,45 %, glukoosiliuos 2,5 % ja 1,875 % mannitoliliuos, injektiota varten

Tarkista injektioneste aina ennen käyttöä. Jos liuos ei ole kirkas tai siinä on liukenematonta sakkaa, liuosta ei saa käyttää. On käytettävä vain liuosta, jossa ei näy hiukkasia.

VARO kontaktia alumiinia sisältävien injektiovälineiden kanssa.

EI SAA annostella laimentamatta.

Mikrobiologinen, kemiallinen ja fysikaalinen stabiilius laimentamattomien liuosten käytössä, ks. kohta 6.3.

Hävittäminen

Kaikki valmistukseen ja annosteluun käytetyt tai sisplatiinin kanssa kosketuksiin tulleet välineet ja materiaalit on hävitettävä sytotoksisista aineista annettujen paikallisten ohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

27103

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.7.201103/06/2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.11.2018