

## 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

##### **Annostus**

##### **Aikuiset ja pediatriiset potilaat:**

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 50–120 mg/m<sup>2</sup> 3–4 viikon välein,
- 15–20 mg/m<sup>2</sup> vuorokaudessa viiden vuorokauden ajan 3–4 viikon välein.

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

Kohdunkaulan syövän hoidossa sisplatiinia käytetään yhdessä sädehoidon tai muiden syöpähoitojen tai -lääkkeiden kanssa. Tavanomainen annos on 40 mg/m<sup>2</sup> 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 toiminnanvajaus tai heikentynyt luuytimen toiminta (ks. kohta 4.3).

#### Antotapa

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

#### Nesteytys

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 100–200 ml/h 6–12 tunnin ajan kokonaisannoksen ollessa vähintään 1 litra

Nesteytys sisplatiinin 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.

Mannitoliliuksen tai diureetin antaminen on myös tarpeen, kun sisplatiiniannos on yli 60 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alasta.

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

Sisplatiini 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on laimennettava ennen annostelua. Ks. kohdista 4.4 ja 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Vaikka sisplatiini tavallisesti annetaan laskimoon, lääkettä on myös annettu intraperitoneaalisesti tiputtamalla potilaille, joilla on vatsaontelon sisäisiä pahanlaatuisia kasvaimia (esim. munasarjakasvaimia).

Antamisen aikana on vältettävä alumiinia sisältävien välineiden käyttämistä, jotka saattavat joutua kosketuksiin sisplatiinin kanssa (infuusiolaitteet, neulat, katetrit, ruiskut).

#### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille platinayhdisteille. Sisplatiini aiheuttaa kumulatiivista munuaistoksisuutta. Se on siksi vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Sisplatiinin on myös osoitettu olevan kumulatiivisesti neurotoksista (erityisesti ototoksista) eikä sitä tule antaa potilaille, joilla on kuulovajaus jo entuudestaan.

Sisplatiini on myös vasta-aiheista potilaille, joilla on myelosuppressio, ja kuivuneille potilaille.

Sisplatiinia ei saa käyttää imetyksen aikana (ks. kohta 4.6).

Sisplatiinin anto on vasta-aiheista samanaikaisesti keltakuumerokotteen kanssa.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sisplatiinia saa käyttää vain syöpälääkärin valvonnassa erikoisyksiköissä, joiden olosuhteet sallivat riittävän seurannan ja valvonnan. Hoitoa tukevat välineet on oltava saatavissa anafylaktisten reaktioiden hallitsemiseksi.

Sisplatiini reagoi alumiinin kanssa, jolloin syntyy musta platinasaostuma. Tästä syystä täytyy välttää kaikkia alumiinia sisältäviä infuusiolaitteita, neuloja, katetreja ja ruiskuja. Ennen liuoksen antamista potilaalle tarkista, että liuos on kirkas eikä siinä ole hiukkasia.

Cisplatin Accord -infuusiokonsentraattia, liuosta varten ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden tai lisäaineiden kanssa.

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

Määritä seuraavat parametrit ja elinten toiminnot ennen sisplatiinin antoa, sen aikana ja sen jälkeen:

- munuaistoiminta
- maksan toiminta
- verenmuodostus (puna- ja valkosolujen sekä verihiutaleiden määrä)
- seerumin elektrolyytitasot (kalsium, natrium, kalium, magnesium)

Nämä kokeet on toistettava joka viikko koko sisplatiinihoidon ajan.

Toistuvia sisplatiinin antoja täytyy viivästyttää siihen saakka, kunnes seuraavat parametrit on saavutettu:

- seerumin kreatiniini  $\leq 130 \mu\text{mol/l}$  (1,5 mg/100 ml)
- urea  $< 25 \text{ mg/dl}$

- veren valkosolut  $>4000/\mu\text{l}$  ( $>4,0 \times 10^9/\text{l}$ )
- verihiutaleet  $>100000/\mu\text{l}$  ( $>100 \times 10^9/\text{l}$ )
- audiogrammi: tulokset normaalialueella.

### Munuaistoksisuus

Sisplatiini aiheuttaa vaikeaa kumulatiivista munuaistoksisuutta, jota aminoglykosidiantibiootit saattavat voimistaa. Sisplatiinia ei saa antaa useammin kuin kerran 3–4 viikossa.

Virtsanerityksen ylläpitämiseksi ja munuaistoksisuuden vähentämiseksi suositellaan sisplatiinin antamista 6–8 tunnin pituisena laskimoinfuusiona (ks. kohta 4.2).

Toistuvia sisplatiinihoitoja ei pidä antaa, elleivät seerumin kreatiniiniarvot ole alle  $1,5 \text{ mg}/100 \text{ ml}$  ( $130 \mu\text{mol/l}$ ) tai veren ureapitoisuus alle  $25 \text{ mg}/100 \text{ ml}$  ( $9 \text{ mmol/l}$ ) ja elleivät veriartervot ole hyväksyttäviä. Koska sisplatiinin munuaistoksisuus on kumulatiivista, on ennen hoidon aloittamista ja ennen kutakin seuraavaa hoitoa mitattava veren ureatyyppi (BUN), seerumin kreatiniini tai glomerulaarinen suodatusnopeus (GFR) / kreatiniinipuhdistuma (CCr). Riittävä nesteytys ennen hoitoa ja hoidon aikana on varmistettava munuaistoksisuuden haittojen minimoimiseksi.

Vähintään  $100 \text{ ml/h}$ :n virtsaneritys yleensä minimoi sisplatiinin munuaistoksisuuden. Tämä voidaan saavuttaa nesteyttämällä potilas sekä ennen sisplatiinihoitoa että hoidon jälkeen 2 litralla sopivaa nestettä laskimoon (suositus on  $2 \text{ 500 ml/m}^2/24 \text{ h}$ ). Jos runsas nesteytys ei riitä pitämään virtsaneritystä riittävänä, potilaille voidaan antaa osmoottista diureettia (esim. 10-prosenttista mannitoliliuosta).

Eritystä varovaisuutta on noudatettava, kun sisplatiinihoitoa saaneille potilaille annetaan samanaikaisia hoitoja muilla mahdollisesti munuaistoksisilla lääkkeillä (ks. kohta 4.5).

### Luuytimen toiminta

Sisplatiinia saavien potilaiden verenkuvaa on seurattava tiheästi. Vaikka hematologinen toksisuus on yleensä kohtalaista ja palautuvaa, voi esiintyä vaikeaa trombosytopeniaa ja leukopeniaa. Erityisiä varotoimia suositellaan potilaiden kohdalla, joille kehittyy trombosytopenia: huolellisuuden noudattaminen invasiivisissä toimenpiteissä; verenvuodon merkkien tai mustelmien tarkistaminen; virtsan, ulosteen ja oksennuksen tarkistaminen, ettei niissä ole piilevää verta; aspiriinin ja muiden tulehduskipulääkkeiden välttäminen. Potilaita, joille kehittyy leukopeniaa, on seurattava huolellisesti infektion merkkien varalta, ja he saattavat tarvita antibioottihoitoa ja verensiirtoja (ks. kohta 4.8).

### Keskushermoston toiminta

Sisplatiinin tiedetään aiheuttavan neurotoksisuutta. On sen vuoksi syytä tehdä neurologinen tutkimus säännöllisesti potilaille, jotka saavat sisplatiinia sisältävää hoitoa.

Vaikeita neuropatiatapauksia on ilmoitettu.

Tällaiset neuropatit saattavat olla korjaantumattomia ja ilmetä parestesioina, arefleksiana ja asento- ja liikeaistin menetyksenä sekä värinäntuntemuksena. Myös motorisen toiminnan menetystä on ilmoitettu.

### Ototoksisuus

Sisplatiini saattaa aiheuttaa kumulatiivista ototoksisuutta, joka on todennäköisempää suurilla annoksilla. Kuulonmittaus on tehtävä ennen hoidon aloittamista ja toistettava audiogrammi, kun kuulo-oireita ilmenee tai kun kliiniset kuulon muutokset ovat ilmeisiä. Kliinisesti merkittävä kuulon heikkeneminen saattaa vaatia annostuksen muuttamista tai hoidon lopettamista. Tasapainoaistien kohdistuvaa toksisuutta on myös ilmoitettu (ks. kohta 4.8).

Ototoksisuutta on havaittu enimmillään 31 %:lla niistä potilaista, jotka ovat saaneet sisplatiinia 50 mg/m<sup>2</sup> kerta-annoksena. Ototoxisuus ilmenee korvien soimisena ja/tai heikentyneenä kykynä kuulla korkeita ääniä (4 000–8 000 Hz). Toisinaan voi puhekuulo heikentyä. Ototoxisuus 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. Ototoxisuus voi voimistua, jos potilas on saanut aiemmin samanaikaisesti sädehoitoa pään alueelle, ja liittyä sisplatiinin huippupitoisuuksiin plasmassa. Sisplatiinin aiheuttaman ototoxisuuden korjaantumisesta ei ole varmuutta.

Tarkkaa valvontaa vaaditaan myös ototoxisuuden, myelodepression ja anafylaktisten reaktioiden varalta (ks. kohta 4.8).

### Allergiset reaktiot

Kuten muillakin platinapohjaisilla valmisteilla annettavassa hoidossa, sisplatiinihoidossa potilaalla saattaa 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 4.3 ja 4.8).

### Maksan toiminta ja verenkuva

Verenkuva ja maksan toiminta on tutkittava säännöllisesti.

### 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 karsinogeeninen hiirille ja rotille (ks. kohta 5.3).

### 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.

Maha-suolikanavaan kohdistuvat vaikutukset

Pahoinvointi ja oksentelu saattavat olla voimakkaita ja edellyttää riittävää antiemeettistä hoitoa.

Immunosuppressiiviset vaikutukset / Lisääntynyt infektioherkkyys

Elävien tai heikennettyjen rokotteiden antaminen potilaille, joiden immunitetti on heikentynyt solunsalpaajien vuoksi, mukaan lukien sisplatiini, saattaa aiheuttaa vakavia tai kuolemaan johtavia infektioita. Elävien rokotteiden antamista on vältettävä potilaille, jotka saavat sisplatiinia. Tapettuja tai inaktivoituja rokotteita voidaan antaa, mutta vaste tällaisille rokotteille saattaa olla vähentynyt. Keltakuumerokote on ehdottomasti vasta-aiheinen kuolemaan johtavan systeemisen rokotesairauden vuoksi (ks. kohta 4.3).

### *Varoitus liittyen apuaineisiin*

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,5 mg natriumia per ml, joka vastaa 0,18 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Sisplatiini voidaan antaa varten sekoittaa natriumia sisältäviin liuoksiin (ks. kohta 6.6), ja silloin on otettava huomioon potilaalle annettavan natriumin kokonaismäärä kaikista lähteistä.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Sisplatiinia voidaan käyttää yhdistelmänä muiden solunsalpaajien kanssa, joilla on vastaavanlainen toimintamekanismi. Tällaisissa tapauksissa saattaa esiintyä additiivista toksisuutta.

Sisplatiinin aiheuttama myelosuppressio lisää jo olemassa olevaa heikentymistä tai se lisää samankaltaista toksisuutta, jota aiheuttavat samanaikaisesti annettavat aineet kuten kefaloriidiini, furosemiidi, aminoglykosidit jne.

#### Munuaistoksiset aineet

Samanaikainen munuaistoksisten (esim. kefalosporiinit, aminoglykosidit, amfoterisiini B tai varjoaineet) lääkeaineiden antaminen lisää sisplatiinin toksista vaikutusta munuaisiin. *Munuaistoksisuutta* saattavat pahentaa aminoglykosidiantibiootit, joita annetaan samanaikaisesti tai 1–2 viikon kuluttua sisplatiinihoidosta. Muiden mahdollisesti munuaistoksisten lääkkeiden (esim. amfoterisiini B) käyttäminen ei ole suositeltavaa sisplatiinihoidon aikana.

#### Munuaisten kautta erittyvät lääkkeet

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.

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 ja/tai peräkkäin tapahtuva anto potensoi sisplatiinin toksista vaikutusta kuuloon erityisesti silloin, kun potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Kiihdytettyä diureesia loopdiureeteilla ei tule käyttää munuaistiehyiden vaurioitumisriskin ja ototoksisuusriskin vuoksi, paitsi potilaille, joiden sisplatiiniannos on yli 60 mg/m<sup>2</sup> ja virtsaneritys alle 1 000 ml/24 h.

Ifosfamidi voi pahentaa sisplatiinista johtuvaa kuulon heikkenemistä.

#### Suun kautta otettavat antikoagulantit

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

#### Antihistamiinit, fentiatsiinit ja muut

Antihistamiinien, bukliisiin, syklisiin, loksapiinin, meklotsiinin, fentiatsiinin, tioksanteenien tai trimetobentsamidien samanaikainen käyttö voi peittää ototoksisuuden oireet (kuten heitehuimauksen ja korvien soimisen).

#### 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.

#### Antikonvulsiviset aineet/Epilepsialääkkeet

Antikonvulsivisten lääkkeiden seerumipitoisuudet saattavat jäädä alle terapeuttisten tasojen sisplatiinihoidon aikana. Esimerkiksi seerumin fenytoiinipitoisuus saattaa pienentyä sisplatiinia ja fenytoiinia saavilla potilailla. Tämä todennäköisesti johtuu heikentyneestä imeytymisestä ja/tai suurentuneesta metaboliasta. Plasman fenytoiinipitoisuuksia on seurattava ja annosta muutettava vastaavasti.

#### Kihti-lääkkeet

Sisplatiini saattaa lisätä veren ureahappopitoisuutta, joten potilaille, jotka saavat samanaikaisesti kihti-lääkkeitä kuten allopurinolia, kolkisiinia, probenesidiä tai sulfiinipyratsonia, näiden lääkkeiden annostusta saattaa olla tarpeen muuttaa hyperurikemian ja kihdin hallitsemiseksi.

Sisplatiinilla saattaa olla interaktiivinen vaikutus alumiiniin (ks. kohta 4.2).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Ei ole riittäviä tietoja sisplatiinin käytöstä raskaana oleville naisille, mutta sisplatiinin farmakologisiin ominaisuuksiin perustuen sisplatiinin epäillään aiheuttavan vakavia synnynnäisiä epämuodostumia. Eläinkokeet ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Sisplatiinia ei saa käyttää raskauden aikana, ellei hoitava lääkäri katso yksittäiselle potilaalle koituvan riskin olevan oikeutettu.

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ Ehkäisy miehillä ja naisilla

Sisplatiinihoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan sen jälkeen on käytettävä asianmukaista raskauden ehkäisyä. Tämä koskee molempia sukupuolia olevia potilaita.

Perinnöllisyysneuvontaa suositellaan, jos potilas haluaa hankkia lapsia hoidon päättymisen jälkeen.

#### Imetys

Sisplatiini erittyy äidinmaitoon. Sisplatiini on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

#### Hedelmällisyys

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

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

Tästä huolimatta haittavaikutukset (kuten munuaistoksisuus) saattavat vaikuttaa ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Useimmin ilmoitettuja sisplatiinihoitoon liittyviä haittavaikutuksia 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).

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut lääkkeeseen liittyvät haittatapahtumat taulukoituina

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<i>Infektiot</i>	Tuntematon	Infektio <sup>a</sup>
	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 <sup>b</sup> reaktio.
<i>Umpieritys</i>	Tuntematon	Veren amylaasipitoisuuden suureneminen, antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityis (SIADH)
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Tuntematon	Dehydraatio, hypokalemia, hypofosfatemia, hypokalsemia, tetania
	Melko harvinainen	Hypomagneemia



	Hyvin yleinen	Hyponatremia
<i>Hermosto</i>	Tuntematon	Aivoverisuonitapahtuma, hemorraginen aivohalvaus, iskeeminen aivohalvaus, makuaistin puutos, aivoaltimotulehdus, 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
<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	Laskimo-tromboembolia
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Tuntematon	Oksentelu, pahoinvointi, ruokahaluttomuus, hikka, ripuli
	Harvinainen	Suutulehdus
<i>Maksa ja sappi</i>	Tuntematon	Maksaentsyymiarvojen suureneminen, veren bilirubiiniarvon suureneminen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	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 <sup>c</sup> , munuaistiehyiden häiriö
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Melko harvinainen	Epänormaali spermatogeneesi

<i>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Tuntematon	Kuume (hyvin yleinen), voimattomuus, sairauden tunne, ekstravasaatio pistokohdassa <sup>d</sup>
---	------------	---

a: Joitakin potilaita on kuollut infektiivisiin komplikaatioihin.

b: Oireita ovat kasvojen turvotus, punoitus, hengityksen vinkuna, bronkospasmi, takykardia ja hypotensio.

c: Munuaisten vajaatoiminta kattaa veren ureatyppi- 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista alla mainittuun osoitteeseen.

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 odotettavien toksisten vaikutusten voimistumista, kuten munuaisten vajaatoimintaa, maksan vajaatoimintaa, vaikeita neurosensorisia toksisuuksia (kuuroutumista), silmiin kohdistuvaa toksisuutta (mukaan lukien verkkokalvon irtoaminen), merkittävää myelosuppressiota, hoitoon vastaamatonta pahoinvointia ja oksentelua ja/tai hermotulehduksen. Kuolemantapauksia saattaa myös esiintyä. Munuaisten toimintaa, sydän- ja verenkiertojärjestelmän toimintaa ja verenkuvaa on seurattava päivittäin näihin järjestelmiin kohdistuvan mahdollisen toksisuuden arvioimiseksi. Seerumin magnesium- ja kalsiumpitoisuutta on huolellisesti seurattava, samoin kuin tahdonalaisten lihasten ärtymisoreita ja löydöksiä. Jos potilaalle kehittyy oireinen tetania, potilaalle on annettava elektrolyyttisiä. Seerumin maksaentsyymi- ja ureahappotasojat on myös monitoroitava päivittäin akuutin yliannostuksen jälkeen.

Sisplatiinin yliannostukseen ei ole spesifistä vastalääkettä. Hemodialyysi on tehokas vain, ja silloinkin vain osittain, jos se aloitetaan enintään 3 tunnin kuluessa yliannostuksen jälkeen. Jos hemodialyysi aloitettaisiin 4 tunnin kuluttua yliannostuksesta, se ei juuri vaikuta sisplatiinin poistumiseen elimistöstä, koska platina sitoutuu plasman proteiineihin nopeasti ja laajasti.

Yliannostusta hoidetaan yleisillä elintoimintoja tukevilla toimilla.

Jos potilaalle kehittyy kuume pitkäaikaisen myelosuppression aikana, on aloitettava asianmukainen, todennäköinen antibioottihoito tiputuksena tarpeellisten mikrobiinäytteiden ottamisen jälkeen.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

Sisplatiini on platinaa sisältävä syöpälääke. Sisplatiinin biokemialliset ominaisuudet ovat samanlaiset kuin bifunktionaalisten alkyloivien aineiden. Se estää DNA-synteesiä muodostamalla DNA-säikeiden sisäisiä ja välisiä ristsidoksia. Proteiini- ja RNA-synteesi estyvät myös vähäisemmässä määrin.

Sisplatiinin ensisijainen vaikutusmekanismi näyttää olevan DNA-synteesin esto, mutta sen antineoplastiseen vaikutukseen voi liittyä muita vaikutusmekanismeja, kuten kasvainimmunogeenisuuden lisääntyminen. Sisplatiinilla on lisäksi immunosuppressiivisia, säteilylle herkistäviä ja antibakteerisia ominaisuuksia.

Sisplatiinin vaikutus ei ilmeisesti ole solusykli- tai faasispesifinen. Tuumorisolujen lisäksi kohdekudokset ovat pääasiassa sellaisia, joille on ominaista nopea solujen lisääntyminen, kuten luuydin, maha- ja suolikanavan limakalvo ja sukurauhaset.

### 5.2 Farmakokineetiikka

#### Imeytyminen

Sisplatiini annetaan tavallisesti laskimoon ja mieluiten 6–8 tunnin pituisena laskimoinfuusiona. Tavanomaisten laskimoinfuusioiden aikana platinan kokonaispitoisuudet plasmassa nousevat asteittain, ja huippu saavutetaan infuusion lopussa.

Jyrkät pitoisuusgradientit intraperitoneaalisten ja plasman lääketasojen välillä voidaan saavuttaa intraperitoneaalisesti annettuna.

#### Jakautuminen

Sisplatiini kertyy munuaisiin, maksaan, eturauhaseen ja ohutsuoleen. Yli 90 % vereen jäävistä platinaa sisältävistä lajeista sitoutuu (mahdollisesti pysyvästi) plasman proteiineihin.

Pääsy aivo-selkäydinnesteeseen on vähäistä, vaikka aivojensisäisistä kasvaimista on mitattavissa merkittäviä pitoisuuksia.

Kokonaisplatinan poistuminen plasmasta on nopeaa ensimmäisen neljän tunnin aikana laskimonsisäisen annon jälkeen, mutta se sitten hidastuu kovalenttisesti seerumin proteiineihin sitoutumisen takia. Sitoutumattoman platinan pitoisuus laskee puoliintumisajan ollessa 20 minuutista 1 tuntiin lääkkeen infuusionopeuden mukaan.

Toistuvien hoitajaksojen jälkeen platina näyttää kerääntyvän kehon kudoksiin, ja sitä on havaittu joissakin kudoksissa jopa 6 kuukauden ajan viimeisen lääkeannoksen jälkeen.

#### Biotransformaatio

Sisplatiinin aineenvaihduntaa ei ole täysin selvitetty. Biotransformaatio tapahtuu nopean ei-entsymaattisen konvertion kautta inaktiivisiksi metaboliiteiksi, joita ei ole tarkasti tunnistettu.

#### Eliminaatio

Muuttumaton lääkeaine ja erilaiset platinaa sisältävät biotransformaatiotuotteet eliminoituvat virtsassa. Noin 15–25 % annetusta platinasta erittyy nopeasti ensimmäisen 2–4 tunnin aikana sisplatiinin annon jälkeen. Tämä varhainen erityys on pääasiassa muuttumatonta sisplatiinia. Annon jälkeisen ensimmäisen 24 tunnin aikana 20–80 % erittyy, jäljelle jäänyt lääkeaine sitoutuu kudoksiin tai plasman proteiineihin.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliniisissä toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa on havaittu munuaisvaurioita, luuytimen lamaa, maha-suolikanavan häiriötä, ototoksisuutta, neurotoksisuutta ja immunosuppressiota kliinisiä altistustasoja vastaavilla altistustasoilla.

Ei-kliniiset tiedot osoittavat, että sisplatiini on mutageeninen, genotoksinen ja karsinogeeninen. Kateenkorvan lymfoomia, rintarauhasen adenokarsinomia, fibro-liposarkoomaa ja keuhkoadenoomia raportoitiin hiirillä tehdyissä toistuvien annosten tutkimuksissa, jotka kestivät jopa 19 viikkoa. Leukemiaa ja munuaisten fibrosarkoomaa raportoitiin rotilla enintään 3 viikkoa kestäneissä toistuvien annosten tutkimuksissa. Ei-kliniiset tutkimukset hiirillä osoittivat, että sisplatiini aiheutti suoria vaurioita primordiaalisten follikkelien munasoluille, mikä johti apoptoosiin ja munasarjojen ehtymiseen. Sisplatiini aiheuttaa kivesvaurioita ja vähentää siittiöiden määrää hiirillä pääasiassa erilaistuneisiin siittiösoluihin (spermatogonia) kohdistuvien vaikutusten vuoksi. Nämä löydökset viittaavat mahdollisiin kliinisesti merkittäviin vaikutuksiin miesten ja naisten hedelmällisyyteen, jotka voivat olla palautumattomia.

Kehitystoksisuustutkimukset osoittavat, että sisplatiini on alkiotoksinen hiirillä ja rotilla ja teratogeeninen molemmille lajeille kliinisiä altistustasoja vastaavilla altistustasoilla.

Jyrsijöillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että altistuminen raskauden aikana voi aiheuttaa kasvaimia aikuisille jälkeläisille.

## 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*

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

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 jäätyä.

Kiteitä tai sakkaa voi muodostua liian alhaisille lämpötiloille altistumisen seurauksena. Jos injektiopullon sisällä havaitaan sameaa liuosta (ts. sakkaa tai kiteitä), katso kohta 6.6.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytysolosuhteet, ks. kohta 6.3.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

### 10 ml

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

### 25 ml

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

### 50 ml

50 ml:n ruskea injektiopullo tyyppin I lasia, harmaa klorobutyylikumitulppa, suljettu alumiinisella repäisysinetillä, 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 kumulppa, suljettu 20 mm alumiinisella repäisysinetillä, 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 aseptisissä olosuhteissa koulutuksen saaneen henkilökunnan toimesta tätä tarkoitusta varten erityisesti varatulla alueella. Suojakäsineitä on käytettävä. Varotoimenpiteisiin on ryhdyttävä iho- ja limakalvokontaktin välttämiseksi. Ihokontaktin kuitenkin sattuessa iho on välittömästi pestävä vedellä ja saippualla. Ihokontaktin sattuessa on havaittu pistelyä, palovammoja ja punaisuutta. Limakalvokontaktin sattuessa 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 varatoimenpiteitä noudattamalla kuin saastunutta jätettä käsiteltäessä. Saastunut jäte on säilytettävä tätä varten erityisesti varatuissa jätesäiliöissä. Ks. kohta "Hävittäminen".

### Laskimonsisäisen annostelun valmistelu

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

- natriumkloridiliuos 0,9 %
- natriumkloridiliuoksen 0,9 % / glukoosiliuoksen 5 % sekoitus (1:1), (lopulliset pitoisuudet: natriumkloridiliuos 0,45 %, glukoosiliuos 2,5 %)
- natriumkloridiliuos 0,9 % ja 1,875 % mannitoliliuos, injeksiota varten
- natriumkloridiliuos 0,45 %, glukoosiliuos 2,5 % ja 1,875 % mannitoliliuos, injeksiota varten

Tarkista injektioneeste 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.

Jos injektiopullon sisällä havaitaan sakkaa tai kiteitä, säilytä injektiopulloa huoneenlämmössä (20-25 °C), kunnes saadaan kirkas liuos. Säilytä avaamaton astia valolta suojassa. Tuote on hävitettävä, jos liuos ei ole kirkas voimakkaan ravistelun jälkeen.

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**

27103

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.7.2011/03.06.2015

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

13.12.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cisplatin Accord 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 1 mg cisplatin.

10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg cisplatin.

25 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 25 mg cisplatin.

50 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 50 mg cisplatin.

100 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 100 mg cisplatin.

Hjälpämne med känd effekt: 1 ml lösning innehåller 3,5 mg natrium. För en fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös till svagt gul lösning i brun injektionsflaska, i stort sett fri från partiklar.

## KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Cisplatin är avsett för behandling av:

- Avancerad eller metastaserande testikelcancer.
- Avancerad eller metastaserande ovarialcancer.
- Avancerad eller metastaserande urinblåsecancer.
- Avancerad eller metastaserande skivepitelcancer i huvud- och halsregionen.
- Avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer.
- Avancerad eller metastaserande småcellig lungcancer.
- Cisplatin är indikerat som behandling av livmoderhalscancer i kombination med annan cellgiftsbehandling eller strålning.
- Cisplatin kan användas som monoterapi eller ingå i kombinationsterapi.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

#### Vuxna och pediatrik population

Cisplatin dosen avgörs utifrån den primära sjukdomen, förväntad reaktion och huruvida cisplatin används som monoterapi eller i kombination med annan cellgiftsbehandling.

Doseringsanvisningarna gäller både för vuxna och barn.



För monoterapi rekommenderas följande dosering:

- En singeldos på 50–120 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta var tredje till fjärde vecka.
- 15-20 mg/m<sup>2</sup> per dag under en femdagarsperiod, var tredje till fjärde vecka.

Dosen ska reduceras om cisplatin ingår i kombinationsterapi. En typisk dos är 20 mg/m<sup>2</sup> eller mer, en gång var tredje till fjärde vecka.

Cisplatin används tillsammans med strålning eller annan cellgiftsbehandling för att behandla livmoderhalscancer. En vanlig dos är 40 mg/m<sup>2</sup> per vecka i sex veckor.

I avsnitt 4.4 finns information om varningar och försiktighet som ska iakttas före start av behandlingscykel.

Dosen ska reduceras på lämpligt sätt hos patienter med nedsatt njurfunktion eller benmärgshämning (se avsnitt 4.3).

#### Administreringssätt

Cisplatin infusionslösning ska beredas enligt anvisningar (se avsnitt 6.6) och administreras genom intravenös infusion under 6–8 timmar.

#### *Hydrering*

Lämplig hydrering ska ges under 2–12 timmar före behandling och under minst 6 timmar efter behandling med cisplatin. Hydrering är nödvändigt för att säkerställa tillräcklig diures under och efter behandling med cisplatin. Hydrering ska ske genom intravenös infusion av någon av följande lösningar:

Natriumkloridlösning 0,9 %

En blandning av natriumkloridlösning 0,9 % och glukoslösning 5 % (1:1)

Hydrering före cisplatinbehandling:

Intravenös infusion med 100–200 ml/timme under 6-12 timmar, med en total mängd av minst 1 liter.

Hydrering efter avslutad administrering av cisplatin:

Ytterligare 2 liter intravenös infusion med en infusionshastighet om 100-200 ml/timme under 6–12 timmar.

Om urinvolymen efter hydrering är mindre än 100-200 ml/timme, kan forcerad diures vara nödvändig. Sådan kan uppnås genom intravenös administrering av 37,5 g mannitol som 10 % lösning (375 ml mannitolösning 10 %) eller genom att ge diuretika om njurarna fungerar normalt.

Mannitol (eller diuretika) ska också ges om tillförda cisplatin doser är högre än 60 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta (BSA).

För att säkerställa tillräcklig urinproduktion måste patienten dricka stora mängder vätska under 24 timmar efter infusion med cisplatin.

Cisplatin 1 mg/ml sterilt koncentrat till infusionsvätska, ska spädas före administrering. Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 4.4 och 6.6.

Även om cisplatin vanligtvis administreras intravenöst kan läkemedlet även ges som en intraperitoneal instillation till patienter med intraperitoneala maligniteter (t.ex. äggstockstumörer).

Vid administrering, undvik att använda utrustning som innehåller aluminium (infusionssystem, nålar, katetrar, sprutor) om den kan komma i kontakt med cisplatin.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot cisplatin eller mot någon av de hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1 eller andra platinainnehållande ämnen.

Cisplatin orsakar kumulativ nefrotoxicitet, det är därför kontraindicerat hos patienter med tidigare nedsatt njurfunktion.

Cisplatin har även visat sig vara kumulativt neurotoxiskt (i synnerhet ototoxiskt) och bör inte ges till patienter med tidigare hörselnedsättning.

Cisplatin är även kontraindicerat hos benmärgssupprimerade patienter och de som är uttorkade.

Patienter som får cisplatin ska inte amma (se avsnitt 4.6).

Samtidigt administration av vaccin mot gula febern är kontraindicerat.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Cisplatin ska endast administreras under överinseende av onkologer på specialistmottagningar under förhållanden som tillåter lämplig övervakning och tillsyn. Stödutrustning ska finnas tillhanda för kontroll av anafylaktiska reaktioner.

Cisplatin reagerar med metalliskt aluminium och bildar en svart platinafällning. Intravenösa set, nålar, katetrar och injektionssprutor som innehåller aluminium måste undvikas. Före administrering av lösningen till patienten ska det säkerställas att lösningen är klar och utan partiklar.

Cisplatin Accord koncentrat till infusionsvätska, lösning får inte blandas med andra läkemedel eller tillsatser.

Lämplig övervakning samt hantering av behandlingen och dess komplikationer är bara möjlig om det finns en adekvat diagnos och exakta behandlingsförutsättningar är tillgängliga.

Fastställ följande parametrar och organfunktioner före, under och efter administreringen av cisplatin:

- njurfunktion
- leverfunktion
- hematopoetiska funktioner (antal röda blodkroppar, vita blodkroppar och trombocyter)
- serumelektrolytnivåer (kalcium, natrium, kalium, magnesium)

Dessa tester ska upprepas varje vecka under behandling med cisplatin.

Upprepad administrering av cisplatin ska skjutas upp tills normala värden av följande parametrar har uppnåtts:

- serumkreatinin  $\leq 130 \mu\text{mol/l}$  (1,5 mg/100 ml)
- urea  $< 25 \text{ mg/dl}$
- vita blodkroppar  $> 4\,000/\mu\text{l}$  ( $> 4,0 \times 10^9/\text{l}$ )
- trombocyter  $> 100\,000/\mu\text{l}$  ( $> 100 \times 10^9/\text{l}$ )
- audiogram: resultat inom normal område.

#### Nefrotoxicitet

Cisplatin framkallar svår kumulativ nefrotoxicitet, vilket kan potentieras av aminoglykosidantibiotika.

Cisplatin ska inte ges oftare än en gång var 3-4:e vecka.

För att bibehålla urinproduktion och minska njurtoxicitet bör cisplatin administreras som en intravenös infusion under 6 till 8 timmar (se avsnitt 4.2).

Upprepade kurer av cisplatin ska inte ges om inte nivåerna av serumkreatinin är under 1,5 mg/100 ml (130 µmol/l) eller blodurea under 25 mg/100 ml (9 mmol/l) och blodvärdena är på en acceptabel nivå. Eftersom njurtoxicitet av cisplatin är kumulativ ska mätning av BUN, serumkreatinin eller glomerulär filtrationshastighet (GFR)/kreatininclearance (CCr) utföras innan behandling sätts in och före varje efterföljande kur.

Adekvat hydrering före och under behandling ska säkerställas för att minska risken för njurtoxicitet. En urinproduktion på 100 ml/timme eller mer. Detta kan uppnås genom prehydrering med 2 liter av lämplig intravenös lösning och liknande hydrering efter behandling (rekommenderad mängd 2 500 ml/m<sup>2</sup> BSA/24 timmar). Om riklig hydrering inte är tillräckligt för att upprätthålla adekvat urinproduktion kan ett osmotiskt diuretikum ges (t.ex. 10 % mannitolösning).

Särskild försiktighet ska iakttas när cisplatinbehandlade patienter samtidigt får behandling med andra potentiellt nefrotoxiska läkemedel (se avsnitt 4.5).

#### Benmärgsfunktion

Perifert blodstatus ska kontrolleras ofta hos patienter som får cisplatin. Även om den hematologiska toxiciteten vanligtvis är måttlig och reversibel kan svår trombocytopeni och leukopeni uppkomma. Hos patienter som utvecklar trombocytopeni rekommenderas särskild försiktighet vid invasiva ingrepp; kontroll av blödning eller blåmärken; urinprov; avföring och kräkningar för ockult blod; undvikande av acetylsalicylsyra och andra NSAID-läkemedel. Patienter som utvecklar leukopeni ska observeras noggrant för tecken på infektion och kan kräva antibiotika och blodtransfusioner (se avsnitt 4.8).

#### Centrala nervsystemets funktion

Det är känt att cisplatin inducerar neurotoxicitet. Således är regelbunden neurologisk undersökning motiverad hos patienter som får behandling som innehåller cisplatin.

Allvarliga fall av neuropatier har rapporterats.

Dessa neuropatier kan vara bestående och manifesteras genom parestesi, areflexi, förlust av proprioception och en förnimmelse av vibrationer. Bortfall av motorisk funktion har också rapporterats.

#### Ototoxicitet

Cisplatin kan orsaka kumulativ ototoxicitet och det är mer sannolikt att detta uppkommer vid högdosbehandling. Audiometri ska utföras innan behandling sätts in och upprepade audiogram ska tas om hörselsymtom uppkommer eller om kliniska hörselförändringar blir tydliga. Kliniskt viktig försämring av hörselfunktionen kan kräva dosändringar eller utsättning av behandlingen. Vestibulär toxicitet har också rapporterats (se avsnitt 4.8).

Ototoxicitet har observerats hos upp till 31 % av patienter som behandlades med en singeldos cisplatin om 50 mg/m<sup>2</sup> och manifesterar sig som tinnitus och/eller hörselnedsättning i högfrekvensområdet (4000 till 8000 Hz). En minskad förmåga att höra samtalstoner kan ibland förekomma. Ototoxiciteten kan vara mer uttalad hos barn som tar cisplatin.

Hörselbortfall kan vara unilateralt eller bilateralt och tenderar att bli mer frekvent och allvarligt vid upprepade doser. Dövhet efter en startdos med cisplatin har dock rapporterats i sällsynta fall. Ototoxiciteten kan förstärkas av tidigare samtidig kranialbestrålning och kan ha ett samband med den maximala plasmakoncentrationen av cisplatin. Det är oklart om cisplatininducerad ototoxicitet är reversibel.

Noggrann övervakning måste också utföras med tanke på ototoxicitet, myelodepression och anafylaktiska reaktioner (se avsnitt 4.8).

#### Allergiska reaktioner

Som för andra platinabaserade produkter kan det, vanligtvis under infusionen, förekomma överkänslighetsreaktioner som kräver att infusionen avbryts och att lämplig symtomatisk behandling ges. Korsreaktioner, ibland med dödlig utgång, har rapporterats för samtliga platinabaserade läkemedel (se avsnitt 4.3 och 4.8)

#### Hepatisk funktion och hematologiska parametrar

Hematologiska parametrar och hepatisk funktion ska kontrolleras regelbundet.

#### Karcinogen potential

Enstaka fall av akut leukemi har rapporterats hos människa i samband med cisplatin-behandling, som då i allmänhet givits i kombination med andra leukemiframkallande medel. Cisplatin är karcinogent hos möss och råttor (se avsnitt 5.3).

#### Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället kan förekomma under administrering av cisplatin. På grund av risken för extravasering bör infusionsstället noggrant kontrolleras under administreringen av läkemedlet avseende möjlig infiltration. Det finns för närvarande ingen specifik behandling för extravasering.

#### Gastrointestinala biverkningar

Illamående och kräkningar kan vara intensiva och kräva adekvat antiemetisk behandling.

#### Immunsuppressiva biverkningar/ökad infektionskänslighet

Administrering av levande eller levande attenuerade vacciner till patienter som är immunsupprimerade av cellgiftsbehandling inklusive cisplatin kan leda till allvarliga eller dödliga infektioner. Vaccination med ett levande vaccin ska undvikas hos patienter som får cisplatin. Avdödade eller inaktiverade vacciner kan administreras, men svaret på sådana vacciner kan vara nedsatt. Vaccin mot gula febern är strikt kontraindicerad på grund av risken för dödlig systemisk vaccinsjukdom (se avsnitt 4.3).

#### *Hjälpämne(n)*

Detta läkemedel innehåller 3,5 mg natrium per ml, vilket motsvarar 0,18 % av WHO:s rekommendation på ett dagligt intag av högst 2 g natrium för en vuxen.

Cisplatin kan beredas för administrering med natriuminnehållande lösningar (se avsnitt 6.6) och detta ska beaktas i förhållande till den totala mängd natrium från alla källor som kommer att administreras till patienten.

### **4.5 Inte reaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Cisplatin kan användas i kombination med andra cytostatika med motsvarande verkningsmekanism. Additiv toxicitet kan uppkomma i sådana fall.

Myelosuppression inducerad av cisplatin kommer att vara additiv till befintlig nedsättning eller till liknande toxicitet av andra medel som cefaloridin, furosemid, aminoglykosider osv. som administreras samtidigt.

#### Nefrotoxiska substanser

Samtidig administrering av nefrotoxiska läkemedel (t.ex. cefalosporiner, aminoglykosider, amfotericin B eller kontrastmedel) som förstärker cisplatinets toxiska effekter njurarna. Nefrotoxicitet kan förvärras av aminoglykosidantibiotika som administreras samtidigt eller 1-2 veckor efter behandling med cisplatin.

Samtidig användning av andra eventuellt nefrotoxiska läkemedel (t.ex. amfotericin B) rekommenderas inte under behandling med cisplatin.

#### Läkemedel som utsöndras via njurarna

Både under eller efter behandling med cisplatin förordas försiktighet med medel som huvudsakligen utsöndras via njurarna, t.ex. cytostatika som bleomycin och metotrexat, eftersom renalt clearance kan minska.

Njurtoxiciteten av ifosfamid kan förstärkas vid användning av cisplatin eller hos patienter som tidigare behandlats med cisplatin.

Vid behandling med cisplatin i kombination med bleomycin och etoposid har det i enstaka fall observerats en minskning av litiumnivåerna i blodet. Kontroll av litiumnivåerna i blodet rekommenderas därför.

#### Ototoxiska substanser

Samtidig och/eller sekventiell administrering av ototoxiska läkemedel (t.ex. aminoglykosier eller loop-diuretika) potentierar den toxiska effekten av cisplatin på hörseln, särskilt vid nedsatt njurfunktion. Med undantag för patienter som får högre cisplatin doser än 60 mg/m<sup>2</sup> BSA, och vars urinproduktion är mindre än 1 000 ml per dygn, bör forcerad diures med loop-diuretika undvikas p.g.a. risken för skada på njurvägarna samt ototoxicitet.

Ifosfamid kan öka hörselnedsättning orsakad av cisplatin.

#### Orala antikoagulantia

Vid samtidig användning av orala antikoagulantia rekommenderas det att kontinuerligt kontrollera INR.

#### Antihistaminer, fentiaziner m.fl

Samtidig administrering av antihistaminer, bukklizin, cyklizin, loxapin, meklozin, fentiaziner, tioxantener eller trimetobensamider kan dölja ototoxicitetssymtom som yrsel och tinnitus.

#### Pyridoxin i kombination med altretamin

I en randomiserad studie på behandling av avancerad ovarialcancer påverkades terapivaret negativt när pyridoxin gavs i kombination med altretamin (hexametylmelamin) och cisplatin.

#### Paklitaxel

Behandling med cisplatin före paklitaxel-infusion kan minska paklitaxel-clearance med ca 33 %, vilket kan medföra att neurotoxiciteten förstärks.

#### Antikonvulsiva substanser/antiepileptika

Plasmakoncentrationen av antikonvulsiva läkemedel kan förbli subterapeutisk under cisplatinbehandling, t.ex. hos patienter som behandlas med cisplatin och fenytoin kan serumnivån av fenytoin reduceras. Detta beror troligen på en minskad absorption och/eller en ökad metabolism. Man övervaka nivåerna av fenytoin i plasma och justera dosen därefter.

#### Medel mot gikt

Cisplatin kan öka koncentrationen av urinsyra i blodet och hos patienter som samtidigt tar läkemedel mot gikt, som allopurinol, kolkicin, probenecid och sulfapyrazon, kan det vara nödvändigt att justera dessa läkemedel för att kontrollera hyperurikemi och gikt.

Cisplatin kan interagera med aluminium (se avsnitt 4.2).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av cisplatin hos gravida kvinnor, men baserat på dess farmakologiska egenskaper finns misstanke om att cisplatin orsakar allvarliga missbildningar. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Cisplatin ska endast användas under graviditet om läkaren anser att risken för den enskilda patienten är berättigad.

### Fertila kvinnor/preventivmedel hos män och kvinnor

Under behandling med cisplatin och i minst 6 månader efter avslutad behandling ska lämpliga åtgärder vidtas för att undvika graviditet, detta gäller för patienter av båda könen.

Genetisk konsultation rekommenderas om patienten önskar få barn efter avslutad behandling.

### Amning

Cisplatin utsöndras i modersmjölk. Cisplatin är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

### Fertilitet

Då behandling med cisplatin kan orsaka bestående infertilitet rekommenderas att män som önskar bli fäder i framtiden söker rådgivning angående frysförvaring av sperma före behandlingen.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts.

Biverkningarnas profil (såsom neurotoxicitet) kan däremot påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

De vanligast rapporterade biverkningarna är hematologiska (leukopeni, trombocytopeni och anemi), avser magtarmkanalen (anorexi, illamående, kräkningar och diarée), hörselrubbningar (nedsatt hörsel), njurpåverkan (njursvikt, nefrotoxicitet, hyperurikemi) samt feber.

Allvarliga toxiska effekter på njurar, benmärg och öron har rapporterats hos upp till en tredjedel av patienter som fått en singeldos cisplatin. Effekterna är i allmänhet dosrelaterade och kumulativa. Ototoxicitet kan vara allvarligare hos barn.

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10000$ ), frekvens okänd (kan inte beräknas från tillgängliga data).

### **Tabell över biverkningar rapporterade under klinisk prövning eller efter marknadsintroduktion av läkemedlet**

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkningar</b>
<i>Infektioner och infestationer</i>	Ingen känd frekvens	Infektioner <sup>a</sup>
	Vanliga	Sepsis
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Mycket vanliga	Benmärgssvikt, trombocytopeni, leukopeni, anemi
	Ingen känd frekvens	Positivt Coombs test (hemolytisk anemi)

<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</i>	Sällsynta	Akut leukemi
<i>Immunsystemet</i>	Mindre vanliga	Anafylaktoida reaktioner <sup>b</sup>
<i>Endokrina systemet</i>	Ingen känd frekvens	Ökning av amylas i blodet, abnorm insöndring av ADH (SIADH).
<i>Metabolism och nutrition</i>	Ingen känd frekvens	Dehydrering, hypokalemi, hypofosfatemi, hyperurikemi, hypokalcemi, tetani
	Mindre vanliga	Hypomagneseми
	Mycket vanliga	Hyponatraemia
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Ingen känd frekvens	Cerebrovaskulär sjukdom, hemorragisk stroke, ischemisk stroke, ageusi, cerebral arterit, Lhermittes symtom, myelopati, autonom neuropati
	Sällsynta	Kramper, perifera neuropatier, leukoencefalopati, reversibel posterior leukoencefalopati syndrom (RPLS)
<i>Ögon</i>	Ingen känd frekvens	Dimsyn, förvärvad färgblindhet, kortikal blindhet, optisk neurit, papillödem, retinal pigmentering
<i>Öron och balansorgan</i>	Mindre vanliga	Ototoxicitet
	Ingen känd frekvens	Tinnitus, dövhet
<i>Hjärtat</i>	Ingen känd frekvens	Hjärtsjukdom
	Vanliga	Arytmi, bradykardi, takykardi
	Sällsynta	Myokardinfarkt
	Mycket sällsynta	Hjärtstillestånd
<i>Blodkärl</i>	Vanliga	Venös tromboembolism
	Ingen känd frekvens	Trombotisk microangiopati (hemolytiskt uremiskt syndrom), Raynauds fenomen
<i>Magtarmkanalen</i>	Ingen känd frekvens	Kräkning, illamående, anorexi, hicka, diarré
	Sällsynta	Stomatit
<i>Lever och gallvägar</i>	Ingen känd frekvens	Ökad mängd av leverenzym, förhöjda nivåer av bilirubin i blodet
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Ingen känd frekvens	Pulmonär emboli
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Ingen känd frekvens	Hudutslag, alopeci
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>	Ingen känd frekvens	Muskelkramper

<i>Njurar och urinvägar</i>	Ingen känd frekvens	Akut njursvikt, njursvikt <sup>c</sup> , renal tubulär störning
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	Mindre vanliga	Abnormal spermatogenes
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Ingen känd frekvens	Pyrexia (mycket vanlig), asteni, sjukdomskänsla, extravasering vid injektionsstället <sup>d</sup>

a: Komplikationer i form av infektioner har haft dödlig utgång hos vissa patienter.

b: Symtom inkluderar ansiktsödem, rodnad, väsande andning, bronkospasm, takykardi, hypotension.

c: Förhöjning av blod-urea-kväve [BUN]- och kreatinin, förhöjda urinsyranivåer i serum och/eller minskning av kreatininclearance inordnas under njurinsufficiens.

d: Lokala vävnadsskador som cellulit, fibros och nekros (vanlig), smärta (vanlig), ödem (vanlig) och erytem (vanlig) som följd av extravasering.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

FÖRSIKTIGHET ÄR VIKTIGT FÖR ATT FÖREBYGGA EN OAVSIKTLIG ÖVERDOS.

Akut överdosering med cisplatin kan ge upphov till en ökning av dess förväntade toxiska effekter såsom njur- och leversvikt, allvarlig neurosensorisk toxicitet (dövhet), ögontoxicitet (inklusive näthinneavlossning), betydande benmärgshämning, svårbehandlat illamående och kräkning och/eller neurit. Dödsfall kan också inträffa. Njurfunktion, kardiovaskulär funktion och blodvärden ska övervakas dagligen för att utreda potentiell toxicitet för dessa system. Serum magnesium och kalciumnivåer ska följas noggrant liksom symtom på och tecken på irritation av viljestyrd muskel. Om symtomatisk tetani utvecklas, ska elektrolyt supplement ges. Leverenzym i serum och urinsyra ska också övervakas dagligen efter en akut överdos.

Specifik antidot saknas i händelse av cisplatinöverdos. Hemodialys är endast effektiv, redan då delvis, upp till 3 timmar efter administrering. Om hemodialys påbörjas fyra timmar efter överdosering, har detta begränsad effekt med avseende på avlägsnande av cisplatin från kroppen på grund av snabb och omfattande bindningsgrad av platina till plasmaprotein.

Behandling vid överdos består av generell understödjande behandling.

Om feber uppkommer under långvarig myelosuppression ska lämplig sannolik antibiotikaprofylax sättas in efter mikrobiell provtagning.



## FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga cytostatiska/cytotoxiska ämnen, platinaföreningar  
ATC-kod: L01XA01

Cisplatin är ett platinainnehållande antineoplastiskt medel. Cisplatin har biokemiska egenskaper liknande de för bifunktionella alkyleringsmedel. Läkemedlet hämmar DNA-syntesen genom att bilda korsbindningar mellan DNA-strängar (intrastrand och interstrand). Protein- och RNA-syntes hämmas även i mindre grad.

Även om Cisplatinets huvudsakliga verkningsmekanism verkar vara att hämma DNA-syntesen, kan andra verkningsmekanismer, t.ex. förstärkt tumörimmunogenitet, bidra till den antineoplastiska aktiviteten. Cisplatin har också immunosupprimerande, strålsensibiliserande och antimikrobiella egenskaper.

Cisplatin verkar inte vara cellcykel- eller fasspecifikt. Förutom tumörceller är målvävnaderna i huvudsak de som kännetecknas av snabb cellökning som benmärg, gastrointestinal slemhinna och könskörtlar.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Cisplatin administreras vanligtvis intravenöst och helst som en intravenös infusion under 6-8 timmar. Under vanliga intravenösa infusioner ökar plasmanivåerna av totalt platina gradvis och maximala nivåer nås i slutet av infusionen.

Branta koncentrationsgradienter mellan intraperitoneala läkemedelsnivåer och läkemedelsnivåer i plasma kan uppnås med intraperitoneal administrering.

#### Distribution

Det finns ett gott upptag av cisplatin i njurarna, levern, prostata och tarmen. Mer än 90 % av de platinainnehållande restprodukterna som finns kvar i blodet är bundna (eventuellt irreversibelt) till plasmaproteiner.

Penetreringen in i cerebrospinalvätska är något sämre även om betydande mängder cisplatin kan upptäckas i intracerebrala tumörer.

Clearance av total platina från plasma sker snabbt under de första fyra timmarna efter intravenös administrering men fortsätter sedan i långsammare takt på grund av kovalent bindning till serumproteiner. Nivåer av obunden platina faller med en halveringstid på 20 minuter till 1 timme beroende på infusionshastigheten.

Efter upprepade behandlingar tycks platina ackumulera i kroppsvävnader och har detekterats i vissa vävnader i upp till 6 månader efter den sista läkemedelsdosen.

#### Metabolism

Metaboliseringsvägarna för och vad som slutligen händer med cisplatin är inte helt klarlagt. Metabolism uppkommer genom snabb icke-enzymatisk omvandling till interaktiva metaboliter, vilka inte är helt identifierade.

#### Eliminering

Eliminering av intakt läkemedel och olika platinainnehållande biotransformerade metaboliter sker via utsöndring i urinen. Cirka 15-25 % av administrerad platina utsöndras snabbt de första 2-4 timmarna efter administration av cisplatin. Denna tidiga utsöndring är mestadels av intakt cisplatin. Under de första 24 timmarna efter administrering utsöndras 20-80 %, resterande mängder läkemedel är bundet till vävnader eller plasmaprotein

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I icke-kliniska studier av allmäntoxicitet har njurskada, benmärgsdepression, gastrointestinala sjukdomar, ototoxicitet, neurotoxicitet och immunsuppression observerats vid exponeringsnivåer liknande kliniska exponeringsnivåer.

Icke-kliniska data indikerar att cisplatin är mutagent, gentoxiskt och karcinogent. Tymuslymfom, adenokarcinom i bröst, fibroliposarkom och lungadenom har rapporterats vid studier av allmäntoxicitet med upp till 19 veckors duration hos möss. Leukemi och fibrosarkom i njurarna har rapporterats i studier av allmäntoxicitet på upp till 3 veckor hos råttor.

Icke-kliniska studier på möss visade att cisplatin orsakade direkt skada på primordiala follikelocyter, vilket leder till apoptos och tidig menopaus. Cisplatin leder till testikelskada och nedsatt spermieantal hos möss, primärt genom effekter på differentierade spermatogonier. Dessa fynd tyder på eventuellt kliniskt relevanta effekter på han- och honfertilitet som kan vara irreversibla.

Studier av utvecklingstoxicitet indikerar att cisplatin är embryotoxiskt hos möss och råttor och teratogent hos båda arterna vid exponeringsnivåer liknande kliniska exponeringsnivåer.

Studier på gnagare har visat att exponering under dräktighet kan orsaka tumörer hos den vuxna avkomman.

## **FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumklorid  
Natriumhydroxid (för justering av pH-värdet)  
Saltsyra (för justering av pH-värdet)  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Låt inte cisplatin komma i kontakt med aluminium. Cisplatin kan reagera med metalliskt aluminium och bilda en svart platinafällning. Användning av intravenösa set, nålar, katetrar och injektionssprutor av aluminium ska undvikas. Cisplatin sönderdelas i vätska i medium med låg kloridhalt. Kloridkoncentrationen ska motsvara minst 0,45 % natriumklorid.

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel. Antioxidanter (t.ex. natriummetabisulfid), bikarbonater (natriumbikarbonat), sulfater, fluorouracil och paklitaxel kan göra cisplatin överksam i infusionssystem.

Cisplatin ska endast spädas med de lösningsmedel som anges i avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

## Oöppnad förpackning

3 år

### Efter spädning

Efter spädning med de infusionsvätskor som anges i avsnitt 6.6 indikerar den kemiska och fysikaliska stabiliteten att cisplatin, efter spädning med rekommenderad intravenös vätska, förblir stabilt i 24 timmar vid en rumstemperatur på +20–25°C. Utspädd lösning ska skyddas från ljus. Utspädd lösning ska inte frysas eller kylas.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv bör utspädd produkt användas omedelbart. Om läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning och spädning ska ske under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

### Före spädning

Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

En kristall eller fällning kan bildas som ett resultat av exponering av för låga temperaturer, om en grumlig lösning (dvs en fällning eller kristall) observerats inuti vialen, se avsnitt 6.6.

För förvaringsanvisningar för rekonstituerat och utspäddt läkemedel (se avsnitt 6.3).

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

### För 10 ml

10 ml brun injektionsflaska av glas typ I med grå klorbutylgummipropp förseglad med snäpplock av aluminium med vit genomskinlig plombering/20 mm genomskinligt snäpplock.

### För 25 ml

30 ml brun injektionsflaska av glas typ I med grå klorbutylgummipropp förseglad med snäpplock av aluminium med vit genomskinlig plombering/20 mm genomskinligt snäpplock.

### För 50 ml

50 ml brun injektionsflaska av glas typ I med grå klorbutylgummipropp förseglad med snäpplock av aluminium med vit genomskinlig plombering/20 mm genomskinligt snäpplock.

### För 100 ml

100 ml brun injektionsflaska av glas typ I med 20 mm, S127 – 4432/50 grå gummipropp förseglad med, 20 mm snäpplock av aluminium med vit genomskinlig plombering/20 mm genomskinligt snäpplock.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

### Beredning och hantering av produkten

Liksom med andra antineoplastiska medel är det viktigt att vara försiktig vid hantering av cisplatin. Produkten måste spädas före användning. Spädning ska endast ske under aseptiska förhållanden och utföras av utbildad personal på särskild plats avsedd för ändamålet. Bär skyddshandskar. Det är viktigt att vidta försiktighetsåtgärder för att undvika kontakt med hud och slemhinna. Om läkemedlet trots detta kommer i

kontakt med huden ska huden omedelbart tvättas med tvål och vatten. Stickningar, brännsår och rodnad har noterats i samband med hudkontakt. Om medlet kommer i kontakt med slemhinnor ska dessa sköljas med stora mängder rinnande vatten. Dyspné, bröstsmärtor, halsirritation och illamående har rapporterats efter inandning.

Gravida kvinnor ska undvika att komma i kontakt med cytostatika.

Exkret och uppkastningar måste kasseras försiktigt.

Kassera flaskan om lösningen är grumlig eller innehåller en fällning som inte löser upp sig.

En skadad flaska ska behandlas på samma sätt som kontaminerat avfall. Kontaminerat avfall ska lagras i soptunnor som särskilt märkts för ändamålet. Se avsnittet "Destruktion".

#### Beredning av den intravenösa administrationen

Ta nödvändig mängd lösning från flaskan och späda med minst en liter av följande lösningar:

- Natriumklorid 0,9 %
- En blandning av natriumklorid 0,9 %/glukos 5 % (1:1) (som resulterar i de slutliga koncentrationerna: natriumklorid 0,45 % och glukos 2,5%)
- Natriumklorid 0,9 % och 1,875 % mannitol för injektioner
- Natriumklorid 0,45 %, glukos 2,5 % och 1,875 % mannitol för injektion.

Inspektera alltid injektionen före användning. Använd inte om lösningen inte är klar eller om det finns fällning i produkten. Administrera endast läkemedlet om det är en klar vätska som är fri från partiklar.

Om en fällning eller kristall observerats inuti vialen, förvara vialen i rumstemperatur (20 - 25°C) tills en klar lösning erhålls. Skydda öppnad behållare från ljus. Produkten ska kasseras om lösningen inte blir klar efter kraftig skakning.

LÅT INTE medlet komma i kontakt med injektionsutrustning som innehåller aluminium. Medlet får INTE ges i utspädd form.

I fråga om mikrobiologisk, kemisk och fysisk stabilitet med användning av utspädda lösningar se avsnitt 6.3.

#### Destruktion

Allt material som använts för preparering och administrering eller som har varit i kontakt med cisplatin på något sätt ska kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för cytotoxika. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING**

27103

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT  
GODKÄNNANDE**

11.7.2011/03.06.2015

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

13.12.2023