

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cisplatin Ebewe 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 1 mg sislplatiinia.

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

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

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

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

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

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

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

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Konsentraatti on kirkas, väritön tai kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Pienisoluisen keuhkosityövän hoito.

Pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja lapset:

Sislplatiinin annostus riippuu hoidettavasta sairaudesta, odotetusta vaikutuksesta, ja siitä, annetaanko sislplatiini monoterapiana vai yhdistelmähoidon osana. Annostusohjeet koskevat sekä aikuisia että lapsia. Diagnoosiin ja potilaan kliiniseen tilaan perustuvat annossuosituksen ovat saatavilla päivitetystä lääketieteellisestä ammattikirjallisuudesta.

Monoterapiassa suositellaan seuraavaa kahta annostusta:

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

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

Jos sisplatiinia käytetään yhdistelmähoidossa, sisplatiinin annosta on pienennettävä. Tavanomainen annos on 20 mg/m² tai enemmän 3–4 viikon välein. Pienisoluisen tai ei-pienisoluisen keuhkosityövän yhdistelmähoidossa tavanomaisena annoksena käytetään 80 mg/m².

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

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

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

Antotapa

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

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

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

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 liuksista:

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

Nesteytys ennen sisplatiinihoitoa:

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

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. Mannitoliliuoksen tai diureetin antaminen on myös tarpeen kun sisplatiiniannos on yli 60 mg/m².

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai muille platinayhdisteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- dehydraatio (vakavan munuaisvaurion estämiseksi on huolehdittava riittävästä nesteytyksestä ennen hoitoa ja sen jälkeen)
- luuytimen vajaatoiminta
- entuudestaan heikentynyt munuaistoiminta tai kuulon alenema, koska sisplatiini on munuaistoksinen ja neurotoksinen (erityisesti ototoksinen). Nämä toksisuudet saattavat kumuloidua, jos potilaalla on mainitun kaltaisia häiriöitä jo entuudestaan.
- imetys (ks. 4.6)
- yhdessä keltakuumerokotteen ja fenytoiinin kanssa profylaktisessa käytössä (ks. kohta 4.5)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Sisplatiinia saa käyttää vain syövän kemoterapiaan perehtyneen syöpälääkärin valvonnassa.

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

Ennen sisplatiinin antoa, sen aikana ja sen jälkeen on määritettävä seuraavia elintoimintoja kuvaavat arvot:

- munuaistoiminta;
- maksan toiminta;
- hematopoeesi (punasolu-, valkosolu- ja trombosyyttimäärät);
- seerumin elektrolyyttiarvot (kalsium, natrium, kalium, magnesium).

Nämä tutkimukset on toistettava joka viikko koko sisplatiinihoidon ajan.

Myöhempien sisplatiiniannosten antoa on siirrettävä, kunnes seuraavat parametrit ovat normaalialueella:

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

Munuaistoksisuus

Sisplatiini aiheuttaa vaikeaa kumulatiivista munuaistoksisuutta, jota muut aineet saattavat pahentaa (ks. kohta 4.5). 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).

Neuropatiat

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

Ototoksisuus

Ototoksisuutta on havaittu enimmillään 31 %:lla niistä potilaista, jotka ovat saaneet sisplatiinia 50 mg/m² kerta-annoksena. Ototoksisuus ilmenee korvien soimisenä 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 tasapainoaistiin kohdistuvaa toksisuutta on ilmoitettu (ks. kohta 4.8).

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 4.3 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 leukemioita aiheuttaviin aineisiin.

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

Pistokohdan reaktiot

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

Varoitus

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

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

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

Pahoinvointilääkkeen profylaktisella käytöllä voidaan lievittää tai ehkäistä tehokkaasti pahoinvointia ja oksentelua.

Oksentelusta ja ripulista johtuva nestehukka on kompensoitava.

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

Sisplatiinin on todettu olevan mutageeninen. Se voi myös heikentää hedelmällisyyttä. Muiden syöpälääkkeiden on todettu olevan karsinogeenisia, ja tämä mahdollisuus on otettava huomioon sisplatiinin pitkäaikaiskäytön yhteydessä.

Varoitus

Laskimoon annettavan infuusioliuoksen käyttövalmiiksi saattaminen

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

Sytotoksisten aineiden asianmukaisten käsittely- ja hävittämiskäytäntöjen noudattamista suositellaan.

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

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

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

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Munuaistoksiset aineet

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

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

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

Sisplatiinin aiheuttama munuaistoksisuus saattaa voimistua, jos samanaikaisesti käytetään furosemidia, hydraalatsiinia, diatsoksidia tai propranololia sisältäviä verenpainelääkkeitä. Allopurinolin, kolkisiinin, probenesidin tai sulfiinipyratsonin annosta on mahdollisesti muutettava, jos niitä käytetään sisplatiinin kanssa, sillä sisplatiini johtaa seerumin virtsahappopitoisuuksien suurenemiseen. Ifosfamidin samanaikainen käyttö lisää proteiinin erittymistä.

Ototoksiset aineet

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

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.

Elävää virusta sisältävien rokotteiden käyttö ei ole suositeltavaa ennen kuin sisplatiinihoidon päättymisestä on kulunut kolme kuukautta.

Suun kautta otettavat antikoagulantit

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

Antihistamiinit, fentiatsiinit ja muut

Antihistamiinien, buklitsiinien, syklytsiinien, loksapiinin, meklotsiinien, fentiatsiinien, tioksanteenien tai trimetobentsamidien käyttö samanaikaisesti voi peittää ototoksisuusoireita (kuten huimausta ja tinnitusta).

Antikonvulsiviset aineet

Antikonvulsivisten lääkkeiden pitoisuudet seerumissa saattavat pysyä subterapeuttisina sisplatiinihoidon aikana.

Sisplatiini voi vähentää fenytoiinin imeytymistä ja johtaa epilepsian hoitotasapainon huononemiseen fenytoiinihoidon aikana. Uuden fenytoiinilääkityksen aloittaminen epilepsian hoitoon on ehdottoman vasta-aiheista sisplatiinihoidon aikana (ks. kohta 4.3.).

Pyridoksiiniin ja altretamiinin yhdistelmä

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

Paklitakseli

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

Muut

Luuydintoimintaa lamaavien lääkkeiden tai säteilyn samanaikainen käyttö voimistaa sisplatiinin myelosuppressiivista vaikutusta.

Sisplatiinin anto yhdessä bleomysiinin ja vinblastiinin kanssa voi aiheuttaa Raynaud'n oiretta.

Etäpesäkkeistä tai pitkälle edennyttä syöpää sairastavilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa dosetakselin ja sisplatiinin yhdistelmä aiheutti vaikeampia neurotoksisia vaikutuksia (annosriippuvaisia ja sensorisia) kuin kummankaan lääkkeen anto monoterapiana vastaavina annoksina.

Kelatoivat aineet kuten penisillamiini voivat huonontaa sisplatiinin tehoa.

Sisplatiinin ja siklosporiinin samanaikaisen käytön yhteydessä on otettava huomioon liiallisen immunosuppression mahdollisuus ja lymfoproliferaation riski.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ehkäisy miehillä ja naisilla

Sisplatiinin mahdollisen genotoksisuuden vuoksi (ks. kohta 5.3) naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä ja vältettävä raskaaksi tuleamista sisplatiinihoidon aikana ja 7 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä ja oltava siittämättä lasta sisplatiinihoidon aikana ja 4 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Sisplatiinin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa, mutta farmakologisten ominaisuuksiensa perusteella sisplatiinin epäillään aiheuttavan vakavia synnynnäisiä epämuodostumia. Eläintutkimuksissa on todettu lisääntymistoksisuutta ja transplantaalista karsinogeenisuutta (ks. kohta 5.3). Sisplatiinia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei naisen kliininen tila edellytä sisplatiinihoitoa.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Perinnöllisyysneuvonta on suositeltavaa, jos potilas toivoo lapsia hoidon päätyttyä. Sisplatiinihoito voi aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä, joten on suositeltavaa, että miehille, jotka toivovat saavansa myöhemmin lapsia, annetaan siittiöiden pakastamista koskevaa neuvontaa ennen hoitoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Mahdollisten haittavaikutusten (kuten munuaistoksisuuden) takia sisplatiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos potilailla esiintyy tällaisia haittavaikutuksia (esim. unisuutta tai oksentelua), heidän tulee välttää ajamista ja koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset ovat annoksesta riippuvaisia ja voivat olla kumulatiivisia.

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

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

Haittavaikutukset luetellaan elinjärjestelmäluokan, MedDRA-termien ja seuraavien yleisyysluokkien mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

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

Infektiot	
Yleinen	Sepsis
Tuntematon	Infektio ^a
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Melko harvinainen	Akuutti leukemia
Veri ja imukudos	

Hyvin yleinen	Luuytimen vajaatoiminta, trombosytopenia, leukopenia, anemia
Tuntematon	Coombsin kokeella osoitettu hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen	Anafylaktoidinen ^b reaktio
Umpieritys	
Tuntematon	Veren amylaasipitoisuuden suureneminen, antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)
Aineenvaihdunta ja ravitseemus	
Hyvin yleinen	Hyponatremia
Melko harvinainen	Hypomagnesemia
Harvinainen	Hyperkolesterolemia
Hyvin harvinainen	Veren rautapitoisuuden suureneminen
Tuntematon	Dehydraatio, hypokalemia, hypofosfatemia, hyperurikemia, hypokalsemia, tetania,
Hermosto	
Harvinainen	Kouristus, ääreisneuropatia, leukoenkefalopatia, korjaantuva posteriorinen leukoenkefalopatiooireyhtymä
Tuntematon	Aivoverisuonitapahtuma, hemorraginen aivohalvaus, iskeeminen aivohalvaus, makuaistin puutos, aivovaltimotulehdus, Lhermitten oire, myelopatia, autonominen neuropatia
Silmät	
Tuntematon	Näön hämärtyminen, hankinnainen värisokeus, kortikaalinen sokeus, näköhermon tulehdus, papilledema, verkkokalvon pigmentaatio
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinainen	Ototoksisuus
Tuntematon	Korvien soiminen, kuurous
Sydän	
Yleinen	Sydämen rytmihäiriö, bradykardia, takykardia
Harvinainen	Sydäninfarkti
Hyvin harvinainen	Sydänpysähdys
Tuntematon	Sydänhäiriö
Verisuonisto	
Yleinen	Laskimotromboembolia
Tuntematon	Tromboottinen mikroangiopatia (hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä), Raynaud'n oireyhtymä
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen	Hengenahdistus, keuhkokuume ja hengitysvajaus
Tuntematon	Keuhkoembolia
Ruoansulatuselimistö	
Melko harvinainen	Metallinen maku suussa
Harvinainen	Suutulehdus
Tuntematon	Oksentelu, pahoinvointi, ruokahaluttomuus, hikka, ripuli
Maksa ja sappi	
Tuntematon	Maksaentsyymiarvojen suureneminen, veren bilirubiiniarvon suureneminen
Iho ja ihonalainen kudos	
Tuntematon	Ihottuma, hiustenlähtö
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tuntematon	Lihasspasmit

Munuaiset ja virtsatiet	
Tuntematon	Akuutti munuaisvaurio, munuaisten vajaatoiminta ^c , munuaistiehyiden häiriö
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen	Epänormaali spermatogeneesi ja ovulaatio, kivulias gynekomastia
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Kuume
Tuntematon	Voimattomuus, sairaudentunne, ekstravasaatio pistokohdassa ^d

a: Joitakin potilaita on kuollut infektiivisiin komplikaatioihin.

b: Haittavaikutustaulukkoon merkittyjä anafylaktoidisen reaktion oireita olivat mm. kasvojen turvotus, 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 (yleinen), 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 ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

VAROVAISUUS ON VÄLTTÄMÄTÖNTÄ TAHATTOMAN YLIANNOSTUKSEN ESTÄMISEKSI.

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

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

Yliannostusta hoidetaan yleisillä elintoimintoja tukevilla toimilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat, platinayhdisteet, ATC-koodi: L01XA01

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sisplatiinin ensisijainen vaikutusmekanismi näyttää olevan DNA-synteesin esto, mutta sen antineoplastiseen vaikutukseen voi liittyä muita vaikutusmekanismeja, kuten kasvainimmunogeenisyyden lisääntyminen. Sisplatiinin

onkolyttiset ominaisuudet ovat samanlaiset kuin alkyloivien aineiden. Sisplatiinilla on lisäksi immunosuppressiivisia, säteilylle herkistäviä ja antibakteerisia ominaisuuksia.

Sisplatiinin vaikutus ei ilmeisesti ole solusyklistesifinen.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Laskimoon antamisen jälkeen sisplatiini jakautuu nopeasti kaikkiin kudoksiin. Sisplatiinin annostasoilla 20–120 mg/m² suurimmat platinapitoisuudet todetaan maksassa, eturauhasessa ja munuaisissa, hiukan alhaisemmat virtsarakossa, lihaksissa, kiveksissä, haimassa ja pernassa, ja alhaisimmat suolessa, lisämunuaisissa, sydämessä, keuhkoissa, iso- ja pikkuaivoissa.

Biotransformaatio

Yli 90 % plasman kokonaissisplatiinista on sitoutuneena plasman proteiineihin 2 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta, mahdollisesti palautumattomasti. Proteiiniin sitoutuneella sisplatiinilla ei ole antineoplastista vaikutusta. Sisplatiinin farmakokinetiikka on ei-lineaarista. Sisplatiini muuntuu ei-entsymaattisesti yhdeksi tai useammaksi metaboliitiksi.

Eliminaatio

Laskimonsisäisen 50–100 mg/m²:n sisplatiinibolusinjektion jälkeen sisplatiini eliminoituu plasmasta kahdessa vaiheessa. Ihmisellä on todettu seuraavat puoliintumisaajat:

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäaikaistoksisuus:

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

Mutageenisuus ja karsinogeenisyys:

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

Lisääntymistoksisuus:

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Suolahappo, laimea
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

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

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

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

6.3 Kesto aika

Myyntipakkauksessa:

2 vuotta

Säilyvyys avaamisen jälkeen:

Injektiopullot 10 ml ja 20 ml

Vain kertakäyttöön. Hävitä käyttämätön sisältö. Ota liuos injektiopullosta vasta välittömästi ennen käyttöä.

Injektiopullot 50 ml ja 100 ml

Älä säilytä kylmässä. Valmisteen kemiallinen ja fysikaalinen stabiilitetti avaamisen jälkeen on osoitettu 28 päivän ajan, kun tuotetta on säilytetty huoneenlämmössä valolta suojattuna.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi, ellei avaamistapa sulje pois mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Infuusioneste laimentamisen jälkeen (ks. kohta 6.6):

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

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

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

6.4 Säilytys

Myyntipakkauksessa:

Säilytä alle 25°C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Avatun injektiopullon ja laimennetun infuusioliuoksen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Ruskea injektiopullo tyyppin I lasia, klorobutyylimuovipulppa, alumiinisuojaus.

Pakkauksessa on 1, 5 tai 10 injektiopulloa, jossa on 10 ml, 20 ml, 50 ml tai 100 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Injektiopulloissa voi olla muovisuojaus (Onco-Safe tai suojakalvo). ”Onco-Safe” tai suojakalvo ei joudu kosketuksiin lääkevalmisteen kanssa, vaan suojaa valmistetta kuljetuksen aikana, mikä lisää hoito- ja apteekkihenkilöstön turvallisuutta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Cisplatin Ebewe - valmiste on laimennettava ennen käyttöä. Infuusionesteen käyttöönvalmistuksessa on vältettävä alumiinia sisältäviä välineitä, jotka voivat päästä kosketuksiin sisplatiinin kanssa (esim. infuusiolaitteistot, neulat, katetrit, ruiskut) (ks. kohta 6.2).

Infuusionesteen käyttöönvalmistuksen on tapahduttava aseptisesti.

Infuusiokonsentraatin laimennukseen tulee käyttää jotakin seuraavista liuksista:

- 0,9 % natriumkloridiliuos;
- 0,9 % natriumkloridiliuksen ja 5 % glukoosiliuksen seos (1:1) (lopulliset pitoisuudet: natriumkloridi 0,45 % ja glukoosi 2,5 %)
- jos potilaan nesteyttäminen ennen sisplatiinihoitoa ei ole mahdollista, voi konsentraatin laimentaa myös seuraavasti: 0,9 % natriumkloridiliuksen ja 5 % mannitoliliuksen seos (1:1) (lopulliset pitoisuudet: natriumkloridi 0,45 % ja mannitoli 2,5 %).

Sisplatiini-infusionesteen käyttöönvalmistus:

Potilaalle määrätyn sisplatiiniannoksen saamiseksi voidaan tarvita useampi kuin yksi injektiopullo. Haluttu määrä (annos) sisplatiinikonsentraattia 1 mg/ml laskettuna kohdan 4.2 ohjeiden mukaan vedetään aseptisesti sopivasta määrästä injektiopulloja käyttäen mitta-asteikollisia ruiskuja, joissa on neula, ja laimennetaan 1–2 litralla jollakin yllä mainituista liuksista.

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

Käytä vain kirkkaita, värittömiä tai kellertäviä liuksia, joissa ei ole näkyviä hiukkasia.

Laimennettu lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Vain solunsalpaajien turvalliseen käsittelyyn perehdytetyt työntekijät saavat käsitellä tätä valmistetta.

Käsiteltävä sytostaattien käsittelystä annettujen ohjeiden mukaisesti.

Kuten muidenkin solunsalpaajien, sisplatiinin käyttö vaatii äärimmäistä varovaisuutta: suojakäsineitä, kasvomaskia ja suojavaatteita on ehdottomasti käytettävä. Sisplatiinin käsittelyn on mahdollisuuksien mukaan tapahduttava vetokaapissa. Valmisteen pääsyä iholle ja/tai limakalvoille tulee välttää. Raskaana olevat työntekijät eivät saa käsitellä sisplatiinia.

Jos valmistetta pääsee iholle: Huuhtelee iho runsaalla vedellä. Jos iho kirvelee, käytä kosteusvoidetta. (Huom: Jotkut ihmiset ovat yliherkkiä platinalle, jolloin seurauksena voi olla ihoreaktioita.)

Jos valmistetta pääsee läikkymään, pue suojakäsineet ja pyyhi läikkynyt valmiste tarkoitukseen varatulla sienellä. Huuhtelee alue vedellä kahteen kertaan. Pane kaikki liukset ja sienet muovipussiin ja sinetöi se. Jos Cisplatin Ebewe - valmistetta pääsee läikkymään, kaikkien sen kanssa kosketuksiin joutuneiden esineiden käsittelyssä ja hävittämisessä on noudatettava solunsalpaajia koskevia paikallisia ohjeita.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

16566

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.4.2002 / 11.3.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.04.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Cisplatin Ebewe 1 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 1 mg cisplatin.

1 injektionsflaska à 10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 10 mg cisplatin.

1 injektionsflaska à 20 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 20 mg cisplatin.

1 injektionsflaska à 50 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 50 mg cisplatin.

1 injektionsflaska à 100 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 100 mg cisplatin.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje ml koncentrat till infusionsvätska innehåller 3,54 mg natrium.

1 injektionsflaska à 10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 35 mg natrium.

1 injektionsflaska à 20 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 71 mg natrium.

1 injektionsflaska à 50 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 177 mg natrium.

1 injektionsflaska à 100 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 354 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Koncentratet är en klar och färglös till gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Avancerad eller metastaserad tumörsjukdom som monoterapi eller i kombinationsbehandling med andra cytostatika: testikelcancer (palliativ och kurativ polykemoterapi), ovarialcancer (stadier III och IV) samt skivepitelcarcinom i huvud och nacke (palliativ behandling).

Vid behandling av småcellig lungcancer.

Vid behandling av avancerad icke småcellig lungcancer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och barn:

Cisplatin dosen avpassas beroende på primär sjukdom, förväntad reaktion och om cisplatin används som monoterapi eller i kombination med andra cytostatika. Doseringsanvisningarna gäller för både vuxna och barn. För doseringsrekommendationer baserade på diagnos och kliniskt tillstånd ska aktuell medicinsk litteratur användas.

För monoterapi rekommenderas följande behandlingsregimer: 50 till 120 mg/m² som singeldos intravenöst var 3:e till 4:e vecka, eller 15 till 20 mg/m² intravenöst dagligen i 5 dagar, var 3:e till 4:e vecka.

Om läkemedlet används i kombinationsterapi med andra cytostatika måste dosen reduceras. Vanlig cisplatindos är 20 mg/m² eller högre, var 3:e till 4:e vecka förutom vid kombinationsterapi av småcellig och icke småcellig lungcancer då vanlig dos är 80 mg/m².

Ytterligare dosrekommendationer ska baseras på aktuella medicinska rön från litteratur och/eller lämpliga arbetsgrupper.

Innan den andra behandlingsomgången påbörjas, se avsnitt 4.4.

Hos patienter med nedsatt njurfunktion eller benmärgsdepression bör dosen reduceras.

Administreringssätt

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Cisplatin Ebewe 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska ska spädas före användning (se avsnitt 6.6).

Den utspädda lösningen ska administreras som intravenös infusion (se nedan). Kontakt mellan infusionshjälpmedel (infusionsaggregat, nålar, katetrar, sprutor) som innehåller aluminium ska undvikas (se avsnitt 6.2).

Cisplatinlösning för infusion beredd enligt instruktioner (se avsnitt 6.6) bör ges som intravenös infusion under 6–8 timmar.

Väsketillförsel ska pågå i 2 till 12 timmar innan administrering och i minst 6 timmar efter administrering av cisplatin. Hydrering är nödvändig för att åstadkomma tillräcklig diures under och efter behandlingen med cisplatin.

Detta uppnås genom intravenös infusion av en av följande lösningar:

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

Hydrering före behandling med cisplatin:

- Intravenös infusion med 100 till 200 ml/timme under 6–12 timmar.

Hydrering efter avslutad administrering med cisplatin:

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

Om urinvolymen efter hydrering är mindre än 100–200 ml/timme, kan forcerad diures vara nödvändig. Detta kan uppnås genom intravenös administrering av 37,5 g mannitol som 10 % lösning (375 ml 10 % mannitolösning). Om njurfunktionen är normal kan diuretika ges. Administrering av mannitol eller diuretika krävs också innan tillförsel av cisplatindoser högre än 60 mg/m² kroppsytta.

Efter en cisplatininfusion bör patienten dricka rikligt under ytterligare 24 timmar för att säkerställa tillräcklig urinproduktion.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller andra platinainnehållande ämnen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- vid dehydrering (för att undvika allvarlig njurskada är hydrering före och efter behandling nödvändig)
- vid benmärgshämning
- vid befintlig njurinsufficiens eller hörselnedsättning då cisplatin är nefrotoxiskt och neurotoxiskt (framför allt ototoxiskt). Dessa toxiciteter kan vara kumulativa vid befintliga sjukdomar av denna typ.
- vid amning (se avsnitt 4.6)
- i kombination med vaccin mot gula febern och fenytoin som ges profylaktiskt (se avsnitt 4.5)

4.4 Varningar och försiktighet

Cisplatin reagerar med metalliskt aluminium och bildar en svart platinafällning. Alla aluminiuminnehållande intravenösa aggregat, nålar, katetrar och sprutor ska undvikas. Cisplatin måste administreras under noggrant överinseende av kvalificerad läkare som är specialiserad på användning av kemoterapeutika.

Lämplig övervakning och hantering av behandlingen och dess komplikationer är möjligt endast om adekvat diagnos och exakta behandlingsförhållanden finns tillgängliga.

Före, under och efter administrering av cisplatin måste följande parametrar och organfunktioner kontrolleras:

- njurfunktion
- leverfunktion
- hematopoetisk funktion (antal röda och vita blodkroppar samt trombocyter)
- serumelektrolyter (kalcium, natrium, kalium och magnesium).

Dessa undersökningar måste upprepas varje vecka under hela behandlingen med cisplatin.

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

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

Nefrotoxicitet

Cisplatin orsakar svår, kumulativ nefrotoxicitet som kan förstärkas av andra substanser (se avsnitt 4.5). En urinmängd på 100 ml/timme eller mer bidrar till att minimera cisplatins nefrotoxicitet. Detta kan åstadkommas genom hydrering med 2 liter av en lämplig intravenös lösning före och likartad hydrering efter administrering av cisplatin ($2\,500 \text{ ml/m}^2/24$ timmar rekommenderas). Om kraftig hydrering är otillräckligt för att upprätthålla tillräcklig urinproduktion kan ett osmotiskt diuretikum ges (t.ex. manitol).

Neuropatier

Svåra fall av neuropatier har rapporterats. Dessa neuropatier kan vara irreversibla och kan yttra sig som parestesier, areflexi, förlust av proprioception och en känsla av vibrationer. Det har också rapporterats förlust av motorisk funktion. Neurologiska undersökningar måste genomföras regelbundet.

Ototoxicitet

Ototoxicitet har observerats hos upp till 31 % av patienter som behandlats med en singeldos av cisplatin på 50 mg/m^2 . Ototoxicitet yttrar sig som tinnitus och/eller hörselörlust i hörfrekvensområdet (4 000 till 8 000 Hz). Nedsatt förmåga att höra samtals-ton kan ibland förekomma. Den ototoxiska effekten kan vara mer uttalad hos barn som får cisplatin. Hörselbortfallet kan vara ensidigt eller tvåsidigt och tenderar att bli mer frekvent och svårare vid upprepad dosering. Endast i sällsynta fall har dock dövhet rapporterats efter första dosen av cisplatin. Ototoxiciteten kan förstärkas av föregående, samtidig kranialbestrålning och kan ha samband med den maximala plasmakoncentrationen av cisplatin. Det är oklart om cisplatininducerad ototoxicitet är reversibel. Noggrann övervakning med audiometri ska ske innan behandlingen påbörjas och före de följande doserna av cisplatin. Vestibulär toxicitet har också rapporterats. (se avsnitt 4.8).

Allergiska reaktioner

Liksom med andra platinabaserade läkemedel kan överkänslighetsreaktioner förekomma, i de flesta fall under perfusionen, vilka kräver att perfusionen avbryts och att lämplig symptomatisk behandling ges. Korsreaktioner, ibland med dödlig utgång, har rapporterats med alla platinaföreningar (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Leverfunktion och hematologiska parametrar

De hematologiska parametrarna och leverfunktionen måste regelbundet kontrolleras.

Karcinogen potential

Hos människa har akut leukemi i sällsynta fall förekommit i samband med användning av cisplatin, som i allmänhet gavs i samband med andra leukemiframkallande medel.

Cisplatin är mutagen för bakterier och orsakar kromosomavvikelser i odlingar på djurceller. Karcinogenicitet är möjlig men har inte visats. Cisplatin är teratogen och embryotoxiskt hos möss.

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället kan inträffa under administrering av cisplatin. På grund av risken för extravasation rekommenderas noggrann övervakning av infusionsstället med avseende på möjlig infiltration under

läkemedelsadministreringen. Någon specifik behandling för extravasationsreaktioner är för närvarande inte känd.

Varning

Detta cytostatikum har mer uttalad toxicitet än vad som vanligtvis förekommer vid antineoplastisk kemoterapi. Nefrotoxiciteten, som framförallt är kumulativ, är svår och kräver extra försiktighet vid administrationen (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Illamående och kräkningar kan vara intensiva och kräver adekvat behandling med antiemetika.

Profylaktisk administrering av antiemetikum kan lindra eller förhindra illamående och kräkningar.

Den vätskeförlust som orsakas av kräkningar och diarré måste kompenseras.

Noggrann övervakning måste också göras i avseende på ototoxicitet, myelodepression och anafylaktiska reaktioner (se avsnitt 4.8).

Cisplatin har visat sig vara mutagent. Det kan också ha en negativ effekt på fertiliteten. Andra antineoplastiska substanser har visat sig vara karcinogena och denna risk måste beaktas vid långtidsanvändning av cisplatin.

Varning

Beredning av lösning för intravenös administrering

Liksom med alla andra potentiellt toxiska produkter är det mycket viktigt att vara försiktig när man hanterar cisplatinlösning. Hudskador är möjliga om man i misstag exponeras för produkten. Det rekommenderas att man använder handskar. I fall hud och slemhinnor kommer i kontakt med cisplatin ska huden och slemhinnorna tvättas noggrant med tvål och vatten.

Det rekommenderas att man följer gällande bestämmelser för hantering och destruering av cytostatika.

Innan lösningen ges till patienten ska man försäkra sig om att lösningen är klar och inte innehåller partiklar.

Detta läkemedel innehåller 35 mg natrium per 10 ml injektionsflaska, motsvarande 1,75 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 71 mg natrium per 20 ml injektionsflaska, motsvarande 3,55 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 177 mg natrium per 50 ml injektionsflaska, motsvarande 8,85 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 354 mg natrium per 100 ml injektionsflaska, motsvarande 17,7 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Nefrotoxiska substanser

Samtidig administrering av nefrotoxiska (t.ex. cefalosporiner, aminoglykosider eller amfotericin B eller kontrastmedel) eller ototoxiska (t.ex. aminoglykosider) läkemedel potentierar den njurtoxiska effekten av cisplatin. Under eller efter behandling med cisplatin bör försiktighet iaktas främst med substanser som utsöndras via njurarna, t.ex. cytostatika som bleomycin och metotrexat, eftersom renalt clearance kan minska.

Den njurtoxiska effekten av ifosfamid kan öka hos patienter som behandlas eller som tidigare har behandlats med cisplatin.

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

Nefrotoxicitet orsakad av cisplatin kan förstärkas av samtidig behandling med blodtryckssänkande medel som innehåller furosemid, hydralazin, diazoxid eller propranolol.

Dosen av allopurinol, kolkicin, probenecid och sulfipyrazon kan behöva justeras om dessa läkemedel används

tillsammans med cisplatin eftersom cisplatin ökar serumkoncentrationen av urinsyra. Samtidig användning av ifosfamid leder till ökad proteinutsöndring.

Ototoxiska substanser

Samtidig administrering av ototoxiska läkemedel (t.ex. aminoglykosider, loopdiuretika) potentierar cisplatinets toxiska effekt på hörseln. Med undantag för patienter som får högre cisplatin-doser än 60 mg/m², och vars urinproduktion är mindre än 1 000 ml per dygn, bör forcerad diures med loop-diuretika undvikas p.g.a. risken för njurtubuliskada och ototoxicitet.

Hörselbortfall orsakat av cisplatin kan öka vid samtidig användning av ifosfamid.

Försvagade levande vacciner

Vaccin mot gula febern är strängt kontraindicerat på grund av risken för fatal systemisk vaccinsjukdom (se avsnitt 4.3). På grund av risken för generaliserad sjukdom bör ett inaktivt vaccin användas om det finns.

Vaccination med levande virus rekommenderas inte under tre månader efter avslutad cisplatinbehandling.

Orala antikoagulantia

Vid samtidig användning av orala antikoagulantia bör INR regelbundet kontrolleras.

Antihistaminer, fentiaziner med flera

Samtidig administrering av antihistaminer, bukizin, cyklizin, loxapin, meklozin, fentiaziner, tioxantener eller trimetobensamider kan dölja ototoxicitetssymtom (t.ex. yrsel och tinnitus).

Antiepileptika

Serumkoncentrationerna av antiepileptika kan stanna på subterapeutiska nivåer under behandling med cisplatin.

Cisplatin kan minska absorptionen av fenytoin och leda till sämre anfallskontroll när läkemedlen ges samtidigt. Insättning av ny antiepileptisk behandling med fenytoin under cisplatinbehandling är strikt kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

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

Cisplatinbehandling före infusion av paklitaxel kan minska paklitaxel-clearance med 33 % och därmed förstärka neurotoxiciteten.

Övriga

Samtidig användning av myelosupprimerande läkemedel eller strålbehandling förstärker cisplatinets myelosupprimerande effekt.

Cisplatin givet i kombination med bleomycin och vinblastin kan leda till Raynauds fenomen.

I en studie på cancerpatienter med metastaserade eller framskridna tumörer inducerade docetaxel i kombination med cisplatin allvarligare neurotoxiska effekter (dosrelaterade och sensoriska) än respektive läkemedel givet separat i samma doser.

Kelerande medel som penicillamin kan minska cisplatinets effekt.

Vid samtidig användning av cisplatin och ciklosporin ska den ökade immunsuppressionen med risk för lymfoproliferation beaktas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel till män och kvinnor

På grund av cisplatinets genotoxiska potential (se avsnitt 5.3) måste fertila kvinnor använda effektiva preventivmedel och undvika att bli gravida under behandling med cisplatin och under 7 månader efter avslutad behandling. Män

ska använda effektiva preventivmedel och ska uppmanas att inte avla barn under behandling med cisplatin och under 4 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor saknas, men p.g.a. substansens farmakologiska egenskaper misstänks cisplatin orsaka allvarliga missbildningar. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet och transplacental karcinogenicitet (se avsnitt 5.3). Cisplatin ska endast användas under graviditet då tillståndet innebär att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med cisplatin.

Amning

Cisplatin passerar över i modersmjölk. Amning är därför kontraindicerat under behandlingstiden (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Genetisk konsultation rekommenderas om patienten önskar få barn efter avslutad behandling. Eftersom en behandling med cisplatin kan orsaka irreversibel infertilitet, rekommenderas att män som önskar bli fäder i framtiden, söker rådgivning angående frysförvaring av sperma före behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts. På grund av de potentiella biverkningarna (t.ex. nefrotoxicitet) har cisplatin mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som drabbats av sådana biverkningar (t ex. sömnhet eller kräkningar) ska undvika att framföra fordon och att använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är dosberoende och kan vara kumulativa.

De biverkningar som rapporteras mest frekvent (>10 %) är hematologiska (leukopeni, trombocytopeni och anemi), gastrointestinala (anorexi, illamående, kräkningar och diarré), hörselrubbningar (nedsatt hörsel), njurpåverkan (njursvikt, nefrotoxicitet, hyperurikemi) samt feber.

Allvarliga toxiska effekter på njurarna, benmärgen och öronen har rapporterats hos upp till en tredjedel av patienterna som fått en engångsdos av cisplatin. Effekterna är i allmänhet dosrelaterade och kumulativa. Ototoxiciteten kan vara mer allvarlig hos barn.

Denna lista är ordnad enligt organklass, MedDRA-term och frekvens enligt följande frekvenskategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell över biverkningar som rapporterats i kliniska studier eller efter marknadsintroduktion (MedDRA-terminologi)

Infektioner och infestationer	
Vanliga	Sepsis
Ingen känd frekvens	Infektion ^a
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade	
Mindre vanliga	Akut leukemi
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga	Benmärgssvikt, trombocytopeni, leukopeni, anemi
Ingen känd frekvens	Positivt Coombs test på hemolytisk anemi
Immunsystemet	
Mindre vanliga	Anafylaktoida ^b reaktioner
Endokrina systemet	
Ingen känd frekvens	Förhöjda amylasnivåer i blodet, otillräcklig sekretion av antidiuretiskt hormon
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Hyponatremi

Mindre vanliga	Hypomagnesemi
Sällsynta	Hyperkolesterolemi
Mycket sällsynta	Ökad mängd järn i blodet
Ingen känd frekvens	Dehydrering, hypokalemi, hypofosfateri, hyperurikemi, hypokalcemi, tetani
Centrala och perifera nervsystemet	
Sällsynta	Kramper, perifer neuropati, leukoencefalopati, reversibelt bakre leukoencefalopatisyndrom
Ingen känd frekvens	Cerebrovaskulär händelse, hemorragisk stroke, ischemisk stroke, ageusi, cerebral arterit, Lhermittes tecken, myelopati, autonom neuropati
Ögon	
Ingen känd frekvens	Dimsyn, förvärvad färgblindhet, kortikal blindhet, optisk neurit, papillödem, retinal pigmentering
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Ototoxicitet
Ingen känd frekvens	Tinnitus, dövhet
Hjärtat	
Vanliga	Arytmi, bradykardi, takykardi
Sällsynta	Myokardinfarkt
Mycket sällsynta	Hjärtstillestånd
Ingen känd frekvens	Hjärtsjukdom
Blodkärl	
Vanliga	Venös tromboemboli
Ingen känd frekvens	Trombotisk mikroangiopati (hemolytiskt uremiskt syndrom), Raynauds fenomen
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	Dyspné, pneumoni och andningssvikt
Ingen känd frekvens	Lungemboli
Magtarmkanalen	
Mindre vanliga	Metallavlagring på tandköttet
Sällsynta	Stomatit
Ingen känd frekvens	Kräkningar, illamående, anorexi, hicka, diarré
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens	Förhöjda leverenzymmer, förhöjd bilirubinnivå i blodet
Hud och subkutan vävnad	
Ingen känd frekvens	Utslag, alopeci
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Ingen känd frekvens	Muskelspasmer
Njurar och urinvägar	
Ingen känd frekvens	Akut njursvikt, njursvikt ^c , renal tubulär störning
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	Onormal spermatogenes och ovulation, smärtsam gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Pyrexia
Ingen känd frekvens	Asteni, sjukdomskänsla, extravasering vid injektionsstället ^d

a: Infektionskomplikationer har lett till död hos vissa patienter.

b: Symtom rapporterade för anafylaktoida reaktioner var bland annat ansiktsödem, väsande andning, bronkospasm, takykardi och hypotension i biverkningstabellen.

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

d: Lokala vävnadsskador inklusive vävnadscellulit, fibros och nekros (vanlig), smärta (vanlig), ödem (vanlig) och erytem (vanlig) som följd av extravasation.

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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

FÖRSIKTIGHET ÄR VIKTIGT FÖR ATT UNDVIKA EN OAVSIKTLIG ÖVERDOSERING.

En akut överdos av cisplatin kan leda till njursvikt, leversvikt, dövhet, okulär toxicitet (inklusive näthinneavlossning), betydande myelosuppression, icke behandlingsbart illamående och kräkningar och/eller neurit. En överdos kan vara dödlig.

Det finns ingen specifik antidot vid överdosering av cisplatin. Även om hemodialys påbörjas 4 timmar efter överdoseringen har den liten effekt på elimineringen av cisplatin från kroppen efter kraftig och snabb bindning av cisplatin till proteiner.

Behandlingen vid överdosering består av allmänna stödåtgärder.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Tumörer och rubbningar i immunsystemet, platinaföreningar ATC-kod: L01XA01

Verkningsmekanism

Cisplatin är en oorganisk tungmetall, cis-diammindikloroplatina (II). Läkemedlet hämmar DNA-syntesen genom att bilda tvärbindingar, mellan och inom kedjorna, i DNA. Protein- och RNA-syntes hämmas också i mindre grad.

Farmakodynamisk effekt

Även om cisplatin huvudsakliga verkningsmekanism verkar vara att hämma DNA-syntesen, kan andra mekanismer, inklusive förstärkt tumörimmunogenitet, vara inblandade i dess antineoplastiska aktivitet. Cisplatin's onkolytiska egenskaper är jämförbara med alkylterande medel. Cisplatin har också immunosupprimerande, strålsensibiliserande och antimikrobiella egenskaper.

Cisplatin verkar inte vara cellcykelspecifikt.

Cisplatin's cytotoxiska effekt orsakas av bindningen till samtliga DNA-baser, där guanin och adenosin N-7-position föredras.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Efter intravenös administrering distribueras cisplatin snabbt till alla vävnader. Efter cisplatin doser 20–120 mg/m² är koncentrationerna högst i lever, prostata och njurar och något lägre i urinblåsa, muskler, testiklar, pankreas och mjälte, lägst i tarm, binjuror, hjärta, lungor, storhjärna och lillhjärna.

Metabolism

Mer än 90 % av totalt plasma-cisplatin är proteinbundet, möjligen irreversibelt, två timmar efter administrering. Den proteinbundna fraktionen har ingen antineoplastisk aktivitet. Cisplatin har icke-linjär farmakokinetik. Cisplatin omvandlas icke-enzymatiskt till en eller flera metaboliter.

Eliminering

Efter intravenös bolusinjektion av 50–100 mg/m², elimineras cisplatin bifasiskt. Följande halveringstider rapporteras hos människa:

- $t_{1/2}$ (distributionsfas): 10–60 minuter
- $t_{1/2}$ (eliminationsfas): ungefär 2–5 dagar

Den höga proteinbindningsgraden av totalplatina leder till en förlängd eller ofullständig utsöndringsfas med en kumulativ urinutsöndring som uppgår till 27–45 % av den administrerade dosen under 84 till 120 timmar. Förlängd infusionstid leder till att en större fraktion av dosen utsöndras i urinen. Utsöndringen i feces är minimal med små påvisbara mängder platina i galla och tjocktarm. Halveringstiden i plasma förlängs vid nedsatt njurfunktion och kan teoretiskt sett öka vid ascites på grund av cisplatin's höga proteinbinding.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kronisk toxicitet:

I kroniska toxicitetsmodeller iaktogs tecken på njurskada, benmärgshämning, gastrointestinala rubbningar och ototoxicitet.

Mutagenicitet och karcinogenicitet:

Cisplatin är mutagen i ett flertal *in vitro* och *in vivo* tester (kromosomala aberrationer i djurceller, vävnadskultur och bakterietestsystem). Cisplatin har visat en karcinogen effekt i långtidsstudier på möss och råttor.

Reproduktionstoxicitet:

Fertilitet: Gonadhämning som medför amenorré eller azoospermi, ibland till och med irreversibel infertilitet har observerats.

Studier på råttor har visat att exponering under dräktighet orsakar tumörer hos avkommor som fullvuxna.

Graviditet och amning: Cisplatin är embryotoxiskt och teratogent hos möss och råttor och missbildningar har rapporterats för båda djurslagen. Cisplatin går över i bröstmjolk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Saltsyra, utspädd
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Cisplatin reagerar med metalliskt aluminium och bildar en svart platinafällning. Därför ska kontakt mellan hjälpmedel som innehåller aluminium (infusionsaggregat, nålar, katetrar, sprutor) undvikas.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

Cisplatin 1 mg/ml får ej spädas med enbart glukoslösning 5 % eller manitolösning 5 % utan endast med de blandningar som även innehåller natriumklorid, som anges i avsnitt 6.6.

Antioxidationsmedel (som natriumbisulfid), bikarbonat (natriumbikarbonat), sulfater, fluorouracil och paclitaxel kan inaktivera cisplatin i infusionsset.

6.3 Hållbarhet

På förpackningen:

2 år.

Stabilitet efter första öppning:

Injektionsflaskor med 10 ml och 20 ml

Endast för engångsbruk. Kassera allt oanvänt innehåll. Ta bort lösningen från injektionsflaskan omedelbart före användning.

Injektionsflaskor med 50 ml och 100 ml

Förvaras i skydd mot kyla. Kemisk och fysikalisk användarstabilitet har påvisats i 28 dagar när produkten förvaras i rumstemperatur med ljusskydd. Från mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart, såvida inte öppningsmetoden utesluter risken för mikrobiell kontaminering. Om den inte används omedelbart, är användningstid och förhållanden före användning användarens ansvar.

Efter spädning (se avsnitt 6.6).

Kemisk och fysikalisk användarstabilitet har påvisats i 48 timmar när de förvaras vid 2 °C till 8 °C och är skyddat från solljus för lösningar med en slutkoncentration på 0,1 mg/ml cisplatin, efter spädning av cisplatin 1 mg/ml koncentrat med en av följande lösningar:

- natriumkloridlösning 0,9 %
- blandning av natriumkloridlösning 0,9 % + glukoslösning 5 % (1:1)
- blandning av natriumkloridlösning 0,9 % + manitolösning 5 % (1:1)

Från mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är användningstid och förhållandena innan användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C-8 °C om inte rekonstitution/spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

På förpackningen:

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter första öppnandet och för det utspädda läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brun injektionsflaska av glas (typ I) med klorobutyl-gummipropp och aluminiumförsegling.

Injektionsflaskor 1, 5 eller 10 st finns i storlekar om 10 ml, 20 ml, 50 ml eller 100 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Injektionsflaskorna är förpackade med eller utan plastskydd (Onco-Safe eller skyddsfolie). ”Onco-Safe” och skyddsfolie är inte i kontakt med läkemedlet och ger ökad säkerhet för apoteks- och sjukvårdspersonal under transport.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Cisplatin Ebewe ska spädas före användning. Det är viktigt att administreringssystemet (nålar, katetrar, sprutor och infusionsset mm) som kommer i kontakt med cisplatin inte innehåller aluminium (se avsnitt 6.2).

Beredning av lösning ska ske under aseptiska förhållanden.

För spädning av koncentrat kan en av följande lösningar användas:

- natriumkloridlösning 0,9 %
- blandning av natriumklorid 0,9 % och glukoslösning 5 % (1:1) (resulterande i slutliga koncentrationer: natriumklorid 0,45 %, glukos 2,5 %).
- om hydrering före behandling med cisplatin är omöjlig, kan koncentratet spädas med: blandning av natriumkloridlösning 0,9 % och manitolösning 5 % (1:1) (resulterande i slutliga koncentrationer: natriumklorid 0,45 %, mannitol 2,5 %).

Beredning av cisplatin-infusionslösning:

Mer än en injektionsflaska kan behövas för att få den dos som krävs för patienten. Den önskade mängden (dosen) av cisplatin koncentrat 1 mg/ml beräknad enligt instruktioner i avsnitt 4.2 ska tas ut aseptiskt från lämpligt antal injektionsflaskor med hjälp av graderade sprutor försedda med en nål och spädas i 1–2 liter av ovan nämnda lösningar.

Den utspädda lösningen ska administreras endast genom intravenös infusion (se avsnitt 4.2). Endast klara och färglösa till gulaktiga lösningar utan synliga partiklar ska användas.

Det utspädda läkemedlet är endast för engångsbruk.

Cytotoxiska läkemedel bör endast förberedas för administrering av personal som har utbildats i säker hantering av läkemedlet.

Se även lokala bestämmelser angående hantering av cytotoxiska ämnen.

Liksom all cytotatika måste cisplatin hanteras med största försiktighet; handskar, ansiktsmask och skyddskläder måste bäras. Om möjligt bör cisplatin hanteras i dragskåp. Kontakt med hud eller slemhinnor måste undvikas. Gravid sjukhuspersonal ska inte hantera cisplatin.

Hudkontakt: Spola med stora mängder vatten. Applicera en hudkräm vid kortvarig sveda. (OBS: Vissa personer är känsliga för platina och hudreaktion kan uppträda).

I händelse av spill måste personalen ta på sig handskar och torka upp det spillda materialet med en svamp som ska finnas tillgänglig för detta ändamål. Tvätta området två gånger med vatten. Stoppa all vätska och alla svampar i en plastpåse och försegla den. Alla föremål som varit i kontakt med Cisplatin Ebewe ska hanteras och destrueras enligt lokala bestämmelser.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16566

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

29.4.2002 / 11.3.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.04.2024