



PRODUKTRESUMÉ

for

Cisplatin "Pfizer", koncentrat til infusionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
09915

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Cisplatin "Pfizer".

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Cisplatin 1 mg/ml.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Natrium: 35,4 mg pr. 10 ml hætteglas
177 mg pr. 50 ml hætteglas
354 mg pr. 100 ml hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Cisplatin er beregnet til behandling af

- fremskreden eller metastaserende testikelcancer.
- fremskreden eller metastaserende ovariecancer.
- fremskredent eller metastaserende blærekarinom.
- fremskredent eller metastaserende planocellulært karcinom i hoved og hals.
- fremskredent eller metastaserende ikke-småcellet lungekarinom.
- fremskredent eller metastaserende småcellet lungekarinom.
- Cisplatin er indiceret til behandling cervikalt karcinom i kombination med andre kemoterapeutika eller strålebehandling.
- Cisplatin kan både anvendes som monoterapi og i kombinationsterapi.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Cisplatin 1 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, skal fortyndes før administration. For instruktioner vedrørende fortynding af produktet før administration, se pkt. 6.6.

Den fortyndede opløsning bør kun administreres intravenøst ved infusion (se nedenfor).

Ved administration må der ikke benyttes instrumenter (intravenøse infusionsæt, kanyler, katetre, sprøjter), som indeholder aluminium, hvis disse kan komme i kontakt med cisplatin (se pkt. 6.2).

Voksne og børn

Cisplatin-dosen afhænger af den primære sygdom, den forventede reaktion og af, om cisplatin anvendes som monoterapi eller indgår i kombinationskemoterapi.

Retningslinjerne for dosering gælder både for voksne og børn

Ved monoterapi anbefales følgende to dosisregimer:

- En enkeltdosis på 50-120 mg/m² legemsoverflade hver 3.-4. uge.
- 15-20 mg/m²/dag i fem dage hver 3.-4. uge.

Hvis cisplatin anvendes i kombinationsbehandling, skal cisplatin-dosen nedsættes. En typisk dosis er 20 mg/m² eller mere én gang hver 3.-4. uge.

Til behandling af livmoderhalskræft anvendes cisplatin i kombination med strålebehandling. En typisk dosis er 40 mg/m² ugentligt i 6 uger.

Vedrørende advarsler og forholdsregler, som skal tages i betragtning inden påbegyndelsen af næste behandlingscyklus, se pkt. 4.4.

Ved patienter med nedsat nyrefunktion eller knoglemarvsdepression bør dosis reduceres passende (se pkt. 4.3).

Administration

Cisplatin-infusionsvæsken skal være præpareret i henhold til instruktionerne (se pkt. 6.6) og skal administreres ved intravenøs infusion over et tidsrum på 6-8 timer.

Der skal sikres tilstrækkelig hydrering i 2-12 timer før administration og indtil mindst 6 timer efter administration af cisplatin. Hydrering er nødvendig for at sikre tilstrækkelig diurese under og efter behandling med cisplatin. Dette opnås ved intravenøs infusion af en af følgende opløsninger:

0,9 % (9 mg/ml) natriumchloridopløsning.

En blanding af 0,9 % natriumchloridopløsning og 5 % glucoseopløsning (1:1).

Hydrering før behandling med cisplatin

Intravenøs infusion af 100-200 ml/time i en periode på 6-12 timer med en samlet mængde på mindst 1 liter.

Hydrering efter afslutning af administration af cisplatin

Intravenøs infusion af yderligere 2 liter i form af 100-200 ml pr. time i en periode på 6-12 timer.

Forceret diurese kan være nødvendig, hvis urinudskillelsen er mindre end 100-200 ml/time efter hydrering. Forceret diurese kan opnås ved intravenøs administration af 37,5 g mannitol som en 10 % opløsning (375 ml mannitolopløsning 10 %) eller ved administration af et diuretikum, hvis nyrefunktionen er normal.

Administrationen af mannitol eller et diuretikum er også påkrævet, hvis den administrerede dosis cisplatin er større end 60 mg/m² legemsoverflade.

Det er nødvendigt, at patienten drikker store mængder væske i 24 timer efter cisplatin-infusionen for at sikre tilstrækkelig urinudskillelse.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for cisplatin eller andre platinstoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Alvorlig nyrefunktionsnedsættelse.
- Knoglemarvssuppression.
- Dehydrering (præ- og posthydrering er nødvendig for at undgå alvorligt nedsat nyrefunktion).
- Nedsat hørelse.
- Neuropati forårsaget af cisplatin.
- Samtidig anvendelse med vaccine mod gul feber til profylaktisk anvendelse (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Al information om præparatet skal indeholde oplysninger om, at præparatet kun bør anvendes, når behandlingen forestås af læger med særligt kendskab til maligne lidelser og deres behandling.

Arbejdstilsynets regler om håndtering af cytostatika bør følges.

Dette cytostatikum har en mere udtalt toksicitet end anden antineoplastisk kemoterapi. Der forekommer svær renal toksicitet, som kræver særlige forsigtighedsregler under administrationen.

Der skal også udføres streng kontrol for ototoksicitet, myelodepression og anafylaktiske reaktioner (se pkt. 4.8).

Korrekt monitorering og håndtering af behandlingen og dens komplikationer er kun mulig, når der foreligger en korrekt diagnose og korrekte behandlingsbetingelser.

Cisplatin er kumulativt ototoksisk, nefrotoksisk og neurotoksisk. Samtidig anvendelse af stoffer, der er toksiske for disse organer eller systemer, kan virke forstærkende på cisplatins toksicitet.

Nefrotoksicitet

Cisplatin forårsager svær kumulativ nefrotoksicitet.

Samtidig anvendelse af aminoglykosid-antibiotika kan forstærke cisplatins nefrotoksiske virkning.

Der bør udvises forsigtighed hos dehydrerede patienter såvel som hos patienter i kombinationsbehandling med andre cytostatika, der kan være potentielt nefrotoksiske eller som nemt kumulerer ved nyreinsufficiens.

En diurese på mindst 100 ml/time vil minimere nefrotoksiciteten. Der skal derfor sikres passende hydrering før og under behandlingen med cisplatin. Det kan opnås med præhydrering med 2 l af en passende intravenøs opløsning og hydrering efter behandlingen med 2.500 ml/m²/24 time. Hvis intensiv hydrering ikke er tilstrækkelig, kan der gives et osmotisk diuretikum f.eks. mannitol.

Neuropati

Der er indberettet tilfælde med svær neuropati hos patienter, hvor der er anvendt regimer med højere doser Cisplatin "Pfizer", eller med hyppigere doseringsfrekvens, end de anbefalede. Neuropatierne kan vise sig som paræstesier, arefleksi, tab af proprioception og en fornemmelse af vibrationer. Der er også indberetninger om tab af motoriske funktioner. Neuropatierne kan være irreversible.

Ototoksicitet

Der er set ototoksicitet hos 31 % af de patienter, som fik en enkeltdosis cisplatin på 50 mg/m². Den viste sig som tinnitus og/eller høretab i højfrekvensområdet (4000-8000 Hz). Der kan af og til forekomme nedsat evne til at høre konversationelle toner.

Ototoksicitet kan være mere udtalt hos børn.

Tilfælde af forsinket høretab er blevet rapporteret hos børn. Langtidsopfølgning hos denne patientgruppe anbefales.

Høretabet kan være unilateralt eller bilateralt og synes at være hyppigere og sværere efter gentagne doser. Der er dog kun i sjældne tilfælde rapporteret om døvhed efter en initial dosis cisplatin. Ototoksiciteten kan forstærkes efter tidligere kranial bestråling og kan være relateret til cisplatin's peakplasmakoncentrationer. Det vides ikke om cisplatininduceret ototoksicitet er reversibel. Der er også indberetninger om vestibulær toksicitet.

Allergi

Som for andre platinbaserede lægemidler kan der forekomme hypersensitivitetsreaktioner, som regel under infusionen. De kræver afbrydelse af infusionen og passende symptomatisk behandling. Der er indberetninger om krydsreaktioner for alle platinholdige lægemidler (se pkt. 4.8 og pkt. 4.3).

Der er indberettet anafylaktoide reaktioner hos patienter, der tidligere har fået Cisplatin "Pfizer". Disse reaktioner er opstået inden for minutter efter administration og er lindret ved hjælp af administration af adrenalin, kortikosteroider og antihistaminer.

Understøttende udstyr og medicin skal være tilgængeligt til behandling af sådanne komplikationer.

Leverfunktion og hæmatologiske parametre

Leverfunktion og hæmatologiske parametre bør kontrolleres regelmæssigt.

Selvom hæmatologisk toksicitet sædvanligvis er moderat og reversibel, kan der forekomme svær trombocytopeni og leukopeni. Der skal ved invasiv behandling tages sikkerhedsmæssige forholdsregler for patienter der udvikler trombocytopeni. Det er ligeledes meget vigtigt at kontrollere for blødninger og kontrollere urin og fæces for blod samt at undgå administration af aspirin eller andet NSAID. Patienter der udvikler

leukopeni skal monitoreres for tegn/symptomer på infektion. De kan have behov for antibiotisk behandling eller blodtransfusion.

Carcinogent potentiale

Der er i sjældne tilfælde indberettet udvikling af akut leukæmi hos patienter, sammenfaldende med brug af Cisplatin "Pfizer". I disse tilfælde blev Cisplatin "Pfizer" sædvanligvis givet i kombination med andre leukæmogene stoffer.

Cisplatin er mutagent hos bakterier og forårsager kromosomaberrationer i dyrecellekulturer. Carcinogenicitet er mulig, men er ikke påvist. Cisplatin er teratogent og embryotoksisk hos mus.

Reaktioner på injektionsstedet

Der kan forekomme reaktioner på injektionsstedet under administration af cisplatin. Da der er en risiko for ekstravasation, bør infusionsstedet kontrolleres nøje for infiltration under administration af lægemidlet. På nuværende tidspunkt findes der ikke en specifik behandling af ekstravasale reaktioner.

I tilfælde af ekstravasation

- stands omgående infusionen af cisplatin.
- fjern ikke kanylen, opsug ekstravasatet fra vævet og skyl med natriumchloridopløsning 0,9 %.

Infektioner

Der bør udvises særlig forsigtighed hos patienter med akutte bakterielle eller virale infektioner.

Mave-tarm-kanalen

Kvalme, opkastning og diaré forekommer ofte efter administration af cisplatin (se pkt. 4.8). Profylaktisk administration af et antiemetikum kan være effektivt til lindring eller forebyggelse af kvalme og opkastning. Væsketabet som følge af opkastning og diaré skal kompenseres.

Fertilitet

Der er indberettet forstyrrelser i spermatogenesis og azoospermi. Selvom forstyrrelser i spermatogenesis kan være reversibel, bør patienter der behandles med cisplatin informeres om, hvordan dette kan påvirke fertiliteten.

Undersøgelser

Før, under og efter administration af cisplatin bør følgende parametre hhv. organfunktioner kontrolleres:

- Nyrefunktion.
- Leverfunktion.
- Perifere blodværdier.
- Serum-elektrolytter (kalcium, natrium, kalium, magnesium).

Disse undersøgelser skal gentages en gang om ugen under hele behandlingen med cisplatin.

Cisplatin bør ikke gives hyppigere end hver 3.-4. uge (se pkt. 4.8). En fornyet behandlingscyklus med cisplatin bør ikke påbegyndes, før der er opnået normalværdier for følgende parametre:

- Serum-creatinin <130 mikromol/l.

- Serum-carbamid <9 mmol/l.
- Leukocytter $\geq 4 \times 10^9/l$.
- Trombocytter $\geq 100 \times 10^9/l$.
- Hæmoglobinniveau er tilstrækkeligt.

Der bør tages et audiogram før behandling med cisplatin indledes og altid før ny behandlingscyklus påbegyndes. Resultatet skal ligge inden for normalområdet.

Før hver serie skal man sikre sig, at der ikke er symptomer på perifer neuropati. Der skal også foretages regelmæssig neurologisk undersøgelse (se pkt. 4.8).

Andre forholdsregler

Cisplatin kan interagere med aluminium og danne et sort udfældningsprodukt af platin. Alt aluminiumholdigt i.v. udstyr, kanyler, katetre og sprøjter skal undgås.

Proppen på hætteglasset indeholder naturgummi/latex, som kan medføre svære allergiske reaktioner.

Cisplatin "Pfizer" indeholder natrium

Cisplatin "Pfizer" (10 ml hætteglas)

Dette lægemiddel indeholder 35,4 mg natrium pr. 10 ml hætteglas, svarende til 1,8 % af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Cisplatin "Pfizer" (50 ml hætteglas)

Dette lægemiddel indeholder 177 mg natrium pr. 50 ml hætteglas, svarende til 8,9 % af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Cisplatin "Pfizer" (100 ml hætteglas)

Dette lægemiddel indeholder 354 mg natrium pr. 100 ml hætteglas, svarende til 17,7 % af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Cisplatin "Pfizer" bliver eventuelt yderligere klargjort til administration med opløsninger, der indeholder natrium (se pkt. 6.6), og dette bør tages med i betragtning, når man ser på den totale mængde natrium, som patienten får.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Cisplatin kombineres sædvanligvis med andre cytostatika med en tilsvarende virkningsmekanisme. Additiv toksicitet kan forekomme i sådanne situationer. Samtidig anvendelse af knoglemarvssuppressiva eller strålebehandling vil forstærke cisplatins knoglemarvssuppressive virkning.

Nefrotoksiske stoffer

Samtidig administration eller administration 1-2 uger efter behandling med cisplatin og nefrotoksiske stoffer (f.eks. cephalosporiner, aminoglykosider, amphotericin B eller kontrastmidler), vil forstærke cisplatins nefrotoksiske virkning. Cisplatin kan måske reducere nyreudskillelsen af stoffer, som overvejende udskilles renalt, f.eks. bleomycin og methotrexat (sandsynligvis på grund af cisplatininduceret nefrotoksicitet), og dermed øge toksiciteten af disse stoffer. Der skal derfor iagttages forsigtighed med disse stoffer under og efter behandling med cisplatin.

Ifosfamids renale toksicitet kan forøges, hvis det gives sammen med cisplatin eller til patienter, som tidligere har fået cisplatin.

Forekomsten af nefrotoksicitet forårsaget af cisplatin kan øges ved samtidig behandling med antihypertensiva indeholdende furosemid og ved samtidig behandling med propranolol.

Lægemidler, som udskilles via nyrerne

Der er i nogle få tilfælde set reduktion af lithiumniveauet efter behandling med cisplatin i kombination med bleomycin og etoposid. Det anbefales derfor at overvåge serumlithium-niveauet ved denne type behandling.

Ototoksiske stoffer

Samtidig behandling med ototoksiske stoffer, som aminoglykosid-antibiotika (f.eks. gentamicin) eller loop-diuretika (f.eks. furosemid) kan øge den ototoksiske virkning af cisplatin, specielt ved nyrefunktionsnedsættelse. Med undtagelse af patienter, som modtager en cisplatindosis, der overstiger 60 mg/m², og hvis urinsekretion er under 1000 ml pr. døgn, bør der ikke gennemføres en forceret diurese med loopdiuretika på grund af mulighed for urinvejsskader og ototoksicitet.

Ototoksicitet kan forstærkes af tidligere samtidig kranieel bestråling og kan være relateret til peak-plasmakoncentrationen af cisplatin.

Samtidig anvendelse af ifosfamid medfører forøget proteinuri. Ototoksiciteten forårsaget af cisplatin var forøget ved samtidig anvendelse af ifosfamid, som ikke er ototoksisk, hvis det gives alene.

Ifosfamid kan forøge det cisplatininducerede høretab.

Svækkede levende vacciner

Anvendelse af levende virusvacciner bør ikke bruges inden for de første 3 måneder efter afslutningen af cisplatinbehandlingen.

Gul feber vaccine er absolut kontraindiceret på grund af risikoen for fatal systemisk vaccinesygdom (se pkt. 4.3). På grund af risikoen for generaliseret sygdom bør der om muligt bruges en inaktiv vaccine.

Orale antikoagulantia

Muligheden for interaktion mellem orale antikoagulantia, som f.eks. coumariner/warfarin og cytostatika og den høje intraindividuelle variation i koagulationsevne under sygdom nødvendiggør en regelmæssig INR-monitorering (protrombintid).

Antihistaminer, phenothiaziner og lignende stoffer

Samtidig anvendelse af antihistaminer (buclizin, cyclizin, loxapin, meclozin), phenothiaziner, thioxantherer eller trimethobenzamider kan maskere symptomer på ototoksicitet (som f.eks. svimmelhed og tinnitus).

Antikonvulsiva

Hos patienter i behandling med cisplatin og antikonvulsiva kan plasmaniveauer af antikonvulsiva (f.eks. phenytoin) nedsættes og potentielt blive subterapeutisk. Dette skyldes formentlig nedsat absorption og/eller øget metabolisme. Hos disse patienter skal

serumniveauer af antikonvulsiva monitoreres, og dosisjusteringer skal foretages, hvis nødvendigt.

Pyridoxin i kombination med altretamin

I et randomiseret forsøg om behandling af fremskreden ovariecancer blev responstiden påvirket ugunstigt, hvis pyridoxin blev brugt i kombination med altretamin (hexametylmelamin) og cisplatin.

Paclitaxel og docetaxel

Hos patienter behandlet med cisplatin inden infusion med paclitaxel, kan paclitaxel-clearance blive nedsat med 33 %, og neurotoksicitet kan dermed intensiveres.

I et forsøg med cancerpatienter med metastaserende eller fremskredne tumorer inducerede docetaxel i kombination med cisplatin mere alvorlige neurotoksiske virkninger (dosisrelaterede og sensoriske) end stofferne enkeltvis i tilsvarende doser.

Allopurinol og probenecid

Cisplatin kan øge urinsyrekoncentrationen i blodet. Hos patienter der behandles for arthritis urica med f.eks. allopurinol eller probenecid, kan dosisjustering være nødvendig for at kontrollere hyperurikæmi og sygdomsmanifestationer.

Bleomycin og vinblastin

Cisplatin givet i kombination med bleomycin og vinblastin kan medføre Raynauds syndrom.

Chelaterende stoffer

Chelaterende stoffer som f.eks. penicillamin kan nedsætte virkningen af cisplatin.

Ciclosporin

Ved samtidig anvendelse af cisplatin og ciclosporin bør der tages højde for den udtalte immunsuppression med risiko for lymfoproliferativ sygdom.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Kvinder

Baseret på ikke-kliniske (pkt. 5.3) og kliniske fund kan den kvindelige fertilitet blive påvirket af behandling med cisplatin. Brug af cisplatin har været forbundet med kumulativ dosis-afhængigt ovariesvigt, præmatur menopause og nedsat fertilitet.

Mænd

Cisplatin kan påvirke den mandlige fertilitet. Nedsat spermatogenese og azoospermi er blevet rapporteret (pkt. 4.8). Selv om nedsat spermatogenese kan være reversibel, bør mænd, som behandles med cisplatin, advares om den mulige negative virkning på mandlig fertilitet.

Både mænd og kvinder skal søge rådgivning om muligheden for nedfrysning af sæd og æg forud for behandlingen.

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker prævention under behandling med cisplatin og i mindst 29 uger (mindst 7 måneder) efter sidste dosis. Mænd med kvindelige partnere i den fertile alder skal rådes til at anvende sikker prævention under behandling med cisplatin og i mindst 17 uger (mindst 4 måneder) efter sidste dosis.

Graviditet

Bør ikke anvendes. Data for anvendelse af cisplatin til gravide kvinder er utilstrækkelige, men på baggrund af dets farmakologiske egenskaber forventes det, at cisplatin kan medføre alvorlige medfødte misdannelser. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet og transplacental karcinogenicitet (se pkt. 5.3).

Amning

Begrænsede data fra publiceret litteratur rapporterer om tilstedeværelse af cisplatin i modermælken. Kvinder bør ikke amme, mens de er i behandling med cisplatin, og i 4 uger efter sidste dosis med cisplatin.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

Cisplatin "Pfizer" kan på grund af bivirkninger (f.eks. kvalme, opkastning eller neurotoksicitet) påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindre eller moderat grad.

4.8 Bivirkninger

Behandling med Cisplatin "Pfizer" kan være forbundet med en høj forekomst af alvorlige bivirkninger. Nedsat nyrefunktion er en dosisbegrænsende bivirkning.

De hyppigst indberettede bivirkninger efter cisplatin (> 10 %) var hæmatologiske (leukopeni, trombocytopeni og anæmi), gastrointestinale (anoreksi, kvalme, opkastning og diare), øresygdomme (nedsat hørelse), nyresygdomme (nyresvigt, nefrotoksicitet, hyperurikæmi og feber).

Der er indberetninger om toksiske nyre-, knoglemarvs- og øreskader hos op til en tredjedel af patienterne efter en enkeltdosis cisplatin. Bivirkningerne er generelt dosisrelaterede og kumulative. Ototoksicitet kan være mere alvorlig hos børn.

Følgende bivirkninger er set i de kliniske forsøg med Cisplatin "Pfizer" og efter markedsføringen. Hyppigheden er defineret som følger: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $\leq 1/1.000$), meget sjælden ($\leq 1/10.000$) og frekvens ukendt (kan ikke beregnes ud fra de foreliggende data).

Undersøgelser	
Sjælden	Forhøjet serumamylase, reducerede albuminniveauer.
Meget sjælden	Forhøjede jernkoncentrationer.
Hjerte	
Almindelig	Hjerterytmeforstyrrelser, herunder bradykardi og takykardi og andre EKG-forandringer f.eks. ST-

Sjælden	segmentforandringer, iskæmiske symptomer*.
Meget sjælden	Myokardieinfarkt.
Frekvens ukendt	Hjertestop.
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inklusive cyster og polypper)	Hjertesygdom.
Sjælden	Akut leukæmi.
Blod og lymfesystem	
Meget almindelig	Knoglemarvssvigt, trombocytopeni, leukopeni, anæmi.
Sjælden	Coombs positiv hæmolytisk anæmialvorlig knoglemarvssuppression (herunder agranulocytose, aplastisk anæmi).
Sjælden – meget sjælden	Trombotisk mikroangiopati (hæmolytisk-uræmisk syndrom).
Frekvens ukendt	Neutropeni.
Nervesystemet	
Almindelig	Neurotoksicitet karakteriseret ved bl.a. perifer neuropati (typisk bilateral og sensorisk).
Ikke almindelig	Neurotoksiske symptomer (tremor, muskelsvaghed, autonom neuropati, myelopati, Lhermittes symptom, optisk neurit, kramper).
Sjælden	Cerebrovaskulær hændelse, tab af følesans, tab af smagssans, cerebral arterit, encefalopati, okklusion af halspulsåren, cerebral dysfunktion (konfusion, utydelig tale, hukommelsestab, lammelser), leukoencefalopati og reversibelt posterior leukocephalopatisk syndrom.
Meget sjælden	Unilateral retrobulbær neurit med tab af synsskarphed.
Frekvens ukendt	Cerebral hæmoragi, tab af smagssans forårsaget af iskæmisk slagtilfælde.
Øjne	
Ikke almindelig	Erhvervet farveblindhed, papilødem.
Sjælden	Kortikal blindhed.
Sjælden – meget sjælden	Varierende grader af synstab.

Frekvens ukendt	Sløret syn, optisk neuritis, pigmentering af retina.
Øre og labyrint Meget almindelig	Ototoksitet, tinnitus, hørenedsættelse.
Almindelig	Døvhed, vestibulær toksicitet.
Mave-tarm-kanalen Meget almindelig	Opkastning, kvalme, appetitløshed, diaré.
Ikke almindelig	Metalaflejringer på tandkødet.
Sjælden	Oral mukositis, stomatitis.
Frekvens ukendt	Anoreksi, hikke.
Nyrer og urinveje Meget almindelig	Forstyrrelse af nyrefunktion.
Almindelig - meget almindelig	Tubulær nekrose.
Frekvens ukendt	Akut nyresvigt, nyresvigt (herunder stigning i blodurinstof og kreatinin, serumurinsyre og/eller fald i kreatininclearance), renal tubulær sygdom.
Hud og subkutane væv Ikke almindelig	Alopeci.
Frekvens ukendt	Udslæt.
Knogler, led, muskler og bindevæv Frekvens ukendt	Muskelkramper, myalgi.
Det endokrine system Ikke almindelig	Vasopressinhypersekretion (SIADH/Schwartz-Bartters syndrom).
Frekvens ukendt	Forhøjet amylase i blodet, uhensigtsmæssig sekretion af antidiuretisk hormon.
Metabolisme og ernæring Meget almindelig	Hyponatriæmi.
Almindelig - meget almindelig	Hyperurikæmi.
Ikke almindelig	Hypomagnesiæmi, hypokaliæmi, hypofosfatæmi, hypokalciæmi.

Sjælden	Tetani.
Frekvens ukendt	Dehydrering.
Infektioner og parasitære sygdomme Almindelig	Sepsis.
Frekvens ukendt	Infektioner (som kan være dødelige).
Vaskulære sygdomme Almindelig	Venøs tromboemboli.
Sjælden	Hypertension.
Sjælden – meget sjælden	Raynaud's syndrom.
Meget sjælden	Vaskulære forstyrrelser (cerebral- eller koronariskæmi, nedsættelse af den perifere cirkulation relateret til Raynauds syndrom).
Frekvens ukendt	Trombotisk mikroangiopati (hæmolytisk uræmisk syndrom).
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Meget almindelig	Feber.
Almindelig	Lokale ødemer, smerter og erytem, nekrose og sårddannelser i huden og flebit på injektionsstedet.
Sjælden – meget sjælden	Ekstravasation på administrationsstedet med bløddelsskader som cellulit og fibrose.
Frekvens ukendt	Træthed, utilpashed.
Immunsystemet Ikke almindelig	Allergiske reaktioner kan optræde som udslæt, urticaria, erytem eller pruritus. Anafylaktoide reaktioner (hypotension, takykardi, dyspnø, bronkospasmer, hvæsende vejrtrækning, ansigtsødemer og feber har været rapporteret).
Frekvens ukendt	Rødmen.
Lever- og galdeveje Almindelig	Reversibel nedsat leverfunktion med stigning i leverenzymmer og stigning i mængden af bilirubin i blodet.

Luftveje, thorax og mediastinum Frekvens ukendt	Lungeemboli, lungetoksicitet (i kombination med bleomycin eller 5-fluorouracil).
Det reproduktive system og mammae Ikke almindelig Frekvens ukendt	Forstyrrelser i spermatogenesisen, ovulationsforstyrrelser, smertefuld gynækomasti. Azoospermi.

* Er især rapporteret ved kombination med andre cytostatika.

Nefrotoksicitet

Dosisrelateret og kumulativ nyreinsufficiens, inklusive akut nyresvigt, er den primære dosisbegrænsende toksicitet for cisplatin og optræder 7-14 dage efter behandlingsstart, men kan være reversibel. Nefrotoksicitet kan forstærkes af aminoglykosid-antibiotika. Nefrotoksicitet, udtrykt som øgede niveauer af urinstof, creatinin og urinsyre samt reduceret creatinin-clearance, er en kraftigt begrænsende faktor for brugen af lægemidlet. Denne nefrotoksicitet kan være mere udtalt efter gentagen administration. Nyrefunktionsværdier skal være normaliserede inden der administreres yderligere doser. Tilstrækkelig hydrering reducerer grad og hyppighed af nyrekomplikationer.

Klinisk signifikant nefrotoksicitet er hyppigst forekommende ved hurtig infusion af enkeltdoser over 50 mg/m². Nyreskader svarer til forgiftning med tungmetaller, dvs. tubulær nekrose med tubulær degeneration og interstitielt ødem. Administration af Cisplatin "Pfizer", ved en 6-8 timers infusion med intravenøs hydrering, og mannitol er anvendt med henblik på at reducere nefrotoksicitet. Der kan dog fortsat forekomme nyretoksicitet ved disse procedurer.

Nyreinsufficiens er generelt mild til moderat og reversibel ved stoffets sædvanlige dosis (bedring optræder som regel indenfor 2-4 uger). Høje eller gentagne cisplatindoser kan øge sværhedsgrad og varighed af nyrefunktionsnedsættelse og kan medføre irreversibel nyreinsufficiens (i nogle tilfælde fatal). Nyresvigt er rapporteret også efter intraperitoneal indgift af stoffet.

Hyperurikæmi

Maksimal stigning i urinsyre finder sted 3-5 dage efter den givne dosis og er mere udtalt efter doser over 50 mg/m². Behandling med allopurinol reducerer effektivt urinsyreniveauer.

Hæmatotoksicitet

Maksimal knoglemarvssuppression opstår 18-23 dage efter administration. De hæmatologiske værdier normaliseres for de fleste patienter omkring dag 39 (13-62 dage). Knoglemarvssuppression kan gøre, at patienter der modtager Cisplatin "Pfizer" er mere følsomme over for infektion og pyreksi. Infektionskomplikationer har hos nogle patienter medført dødsfald.

Leukopeni og trombocytopeni er mere udtalt ved høje doser (>50 mg/m²).

Neutropeni og febril neutropeni kan forekomme.

Infektiøse komplikationer af knoglemarvs/hæmatologisk toksicitet kan omfatte feber og sepsis.

Der er sjældent rapporteret akutte myelogene leukæmier og forekomst af myelodysplastiske syndromer hos patienter, der er blevet behandlet med cisplatin, oftest når det er givet i kombination med potentielt leukæmogene stoffer.

Anæmi optræder med omtrent samme hyppighed og intervaller som leukopeni og trombocytopeni. Cisplatin er vist at sensitivere røde blodlegemer, hvilket kan medføre en direkte Coombs positiv hæmolytisk anæmia. Forekomst, sværhedsgrad og relativ betydning for denne effekt i forhold til anden hæmatologisk toksicitet er ikke fastlagt, men eventuel hæmolytisk proces skal overvejes hos patienter, der behandles med cisplatin og oplever et uforklaret fald i hæmoglobin. Den hæmolytiske proces er reversibel ved seponering af behandling.

En hyppig forekomst af alvorlig anæmi, som kræver transfusion med pakkede erythrocytter, er observeret hos patienter, der får kombinationskemoterapi inklusive cisplatin.

Gastrointestinale gener

Udtalt kvalme og opkastning forekommer hos næsten alle patienter behandlet med Cisplatin "Pfizer" og er indimellem så svær, at lægemidlet må seponeres.

Kvalme og opkastning indtræder sædvanligvis inden for 1 til 4 timer efter behandling og varer i op til 24 timer. Varierende grader af opkastning, kvalme og/eller anoreksi kan vedvare i adskillige dage efter behandling og kan i nogen grad lindres med profylaktisk antiemesis-behandling.

Ototoksicitet

Der er hos patienter behandlet med enkeltdoser af Cisplatin "Pfizer" $>50 \text{ mg/m}^2$ set ototoksiske bivirkninger. Ototoksicitet kan være mere udtalt hos børn. Hørenedsættelsen kan være unilateral eller bilateral og synes at være hyppigere og sværere ved gentagne doser; der er dog i sjældne tilfælde indberettet døvhed efter initial dosis af Cisplatin "Pfizer". Kranial bestråling før eller efter cisplatin-behandling kan forstærke ototoksiciteten. Den samlede incidens af audiogram abnormiteter er 24 %, men der eksisterer store variationer. Disse abnormiteter forekommer sædvanligvis indenfor 4 dage efter behandling og består af et tab på mindst 15 decibel indenfor tærsklen af rene toner.

Audiogram abnormiteter er mest almindelige i 4000-8000 Hz interval. Nedsat evne til at føre normal samtale forekommer i sjældne tilfælde. Det er uklart om ototoksicitet er reversibel. Tilfælde af forsinket høretab er blevet rapporteret hos børn (se pkt. 4.4). Tilfælde af forsinket høretab er også rapporteret måneder/år efter administration.

Neurotoksicitet

Neurotoksiske symptomer opstår som regel efter 4-7 måneders behandling; neurologiske symptomer er dog også blevet rapporteret efter en enkelt dosis. Selvom symptomer og tegn sædvanligvis udvikles under behandling, kan de i sjældne tilfælde opstå efter sidste dosis Cisplatin "Pfizer". Neuropati kan forværres efter behandlingsophør. Behandling med Cisplatin "Pfizer" skal seponeres straks ved symptomer på neurotoksicitet. Erfaring indtil nu tyder på, at perifer neuropati hos nogle patienter kan være irreversibel.

Der er indberettet pludseligt indsættende og kortvarige muskelkramper. Dette er sædvanligvis observeret hos patienter der har modtaget relativt høj, kumulativ Cisplatin "Pfizer"-dosis og som havde perifer neuropati i relativt fremskreden grad.

Serum-elektrolytforstyrrelser

Lave serum-elektrolytniveauer er sandsynligvis forbundet med tubulær skade. Der er indberettet tetani hos patienter med hypokalcæmi og hypomagnesiæmi. Serum-elektrolyt-

niveauer normaliseres sædvanligvis ved administration af supplerende elektrolytter og seponering af Cisplatin "Pfizer".

Okular toksicitet

Der er i sjældne tilfælde indberettet varierende grader af synstab i kombinationsbehandlinger, hvor cisplatin indgik i kombinationen. I de fleste tilfælde genoprettedes synet umiddelbart efter seponering af cisplatin. Synsforstyrrelser og ændret farveopfattelse er rapporteret efter anvendelse af regimer med højere doser cisplatin og hyppigere dosisfrekvens end den anbefalede.

Der er brugt steroider med eller uden mannitol; effekt er dog ikke dokumenteret.

Anafylaksi

Der er lejlighedsvist rapporteret reaktioner, som muligvis er sekundære til cisplatinbehandling, hos patienter, der tidligere har været behandlet med cisplatin. Patienter i særlig risiko er patienter med tidligere eller familiær anamnese med atopi. Ansigtsødem, hvæsen, takykardi, hypotension og hududslæt af urticariel ikke-specifik makulopapulær type kan forekomme indenfor få minutters administration. Alvorlige reaktioner synes at kunne kontrolleres med i.v. adrenalin, kortikosteroider eller antihistaminer.

Lungetoksicitet

Lungetoksicitet er rapporteret hos patienter, der er behandlet med cisplatin i kombination med bleomycin eller 5-fluorouracil.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer

Symptomerne svarer til anden nefrotoksisk behandling og kan resultere i nyresvigt, leversvigt, døvhed, okular toksicitet (inklusive retinaløsning), betydelig knoglemarvssuppression, behandlingsresistent kvalme og opkastning og/eller neuritis. Derudover kan der forekomme letalt forløbende nyreaplasti.

En overdosering ($\geq 200 \text{ mg/m}^2$) kan påvirke åndedrætscentret direkte og kan medføre fatal respiratorisk dysfunktion og forstyrrelser af syre/base-balancen som følge af passage af blod-hjerne-barrieren.

Behandling

Der er ingen specifik antidot mod overdosering med cisplatin. Tilstrækkelig væsketilførsel og osmotisk diurese kan medvirke til reduktion af cisplatins toksicitet, hvis behandlingen følger straks efter overdoseringen. På grund af cisplatins hurtige og omfattende proteinbinding, har hæmodialyse, selv ved initiering 4 timer efter overdosering, beskeden

effekt med hensyn til fjernelse af platin fra kroppen. Behandling af overdosis bør inkludere generel symptomatisk og understøttende behandling.

Kramper kan behandles med passende antikonvulsiva. Nyre- og kardiovaskulær funktion samt blodprøver skal monitoreres dagligt med henblik på vurdering af potentiel toksicitet på disse systemer. Serum magnesium og calcium skal omhyggeligt monitoreres så vel som symptomer og tegn på frivillig muskelirritation. Hvis der udvikles symptomer på tetani, skal der gives elektrolyttilskud. Serum leverenzymers og urinsyre skal også monitoreres dagligt efter en akut overdosering.

4.10 Udlevering

A

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, platinforbindelser. ATC-kode: L01XA01.

Cisplatin er et tungmetalkompleks, som består af et centralt platin-atom omgivet af to chlor-atomer og to ammoniak-molekyler i cis-stilling. Det tilhører en gruppe af platin-komplekser med cytotoxisk effekt. Cisplatin har biokemiske egenskaber, som ligner de alkylende præparater, og hæmmer DNA-syntesen, men det er ikke cellecyclusspecifikt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter bolusinjektion eller intravenøs infusion over 2-7 timer af doser på 50-100 mg/m² er plasmahalveringstiden for cisplatin ca. 30 minutter. Forholdet mellem cisplatin og totalt frit (ultrafiltrerbart) platin i plasma er 0,5-1,1 efter en dosis på 100 mg/m².

Reversibel proteinbinding med umiddelbar ligevægt mellem fri og bunden fraktion, som er karakteristisk for mange lægemidler, forekommer ikke med cisplatin. I stedet proteinbindes platin, som er frigjort fra cisplatin. Disse komplekser elimineres langsomt med en halveringstid på 5 dage eller længere.

Efter cisplatindoser på 20-120 mg/m² opnås de højeste platin-koncentrationer i lever, prostata og nyrer; noget lavere koncentrationer i urinblære, muskler, testikler, pancreas og milt samt lavest i tyktarmen, binyrer, hjerte, lunger, cerebrum og cerebellum. Platin er til stede i vævene op til 180 dage efter sidste administration. Med undtagelse af intracerebrale tumorer er platin-koncentrationen i tumorvæv generelt noget lavere end koncentrationen i det organ, hvor tumoren er lokaliseret. Metastaser med forskellig lokalisering hos samme patient kan have forskellige platin-koncentrationer. Levermetastaser har højeste platin-koncentration, men denne er i niveau med platin-koncentrationen i det normale levervæv.

For et bredt interval af dosisniveauer givet som bolusinjektion eller som infusion med op til 24 timers varighed, udskilles ca. 10-40 % af det administrerede platin i urinen i løbet af 24 timer. Platin genfindes i stort set samme gennemsnitlige fraktioner i urinen efter daglig administration i 5 på hinanden følgende dage. Størstedelen af det platin, som udskilles i urinen inden for en time efter administration, udgøres af intakt cisplatin. Renal clearance af cisplatin overstiger kreatininclearance. Også renal clearance af frit (ultrafiltrerbart) platin overstiger kreatininclearance. Den er ikke-lineær, men afhængig af dosis, urinflow-

hastighed og individuel variabilitet i tubulær sekretion og reabsorption. Der foreligger ingen tydelig korrelation mellem renal clearance af enten frit (ultrafiltrerbart) platin eller cisplatin og kreatininclearance. Der foreligger en vis risiko for akkumulation af frit (ultrafiltrerbart) platin i plasma, hvis cisplatin administreres dagligt, men ikke når det gives intermitterende.

Selv om små mængder af platin er til stede i galdeblæren og i tyktarmen efter administration af cisplatin, synes fækal ekskretion at være uden betydning.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I toksicitetsmodeller med gentagne doser er der set nyreskade, knoglemarvsdepression, gastrointestinale forstyrrelser, ototoksicitet, neurotoksicitet og immunsuppression.

Cisplatin er mutagent i talrige *in-vitro* og *in-vivo* tests. Langtidsforsøg med cisplatin i mus og rotter har vist karcinogen effekt.

Ikke-kliniske fund i mus viser, at cisplatin forårsager direkte skade på primordiale follikelocytter, som fører til apoptose og ovarieinsufficiens. Cisplatin forårsager testikelskade og nedsat spermatozotælling hos mus, primært ved virkning på differentieret spermatogoni. Disse fund tyder på mulig effekt på mandlig og kvindelig fertilitet.

Cisplatin er embryotoksisk hos mus og rotter ved klinisk relevante doser, og misdannelser er konstateret hos begge arter. Forsøg med gnavere viser, at eksponering under graviditet kan føre til tumorer hos det voksne afkom.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol
Natriumchlorid
Saltsyre
Natriumhydroxid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Aluminium i kontakt med opløst cisplatin giver udfældning af platin. Ved tilberedning og administrering må der derfor ikke anvendes utensilier indeholdende aluminium.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Må ikke opbevares koldt.
Opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsbetingelser efter rekonstitution

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstider og forhold forud for anvendelsen brugerens ansvar og må normalt ikke overstige 24 timer under 25 °C, med mindre fortyndingen har

fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Brugsfærdig infusionsvæske må ikke opbevares koldt. Ved opbevaring over 6 timer må infusionen beskyttes mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser
Hætteglas (brunt).

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering
Arbejdstilsynets regler om håndtering af cytostatika bør følges. Fremstillingen af brugsfærdig infusionsvæske bør foregå under aseptiske betingelser.

Som for andre potentielt toksiske præparater er det vigtigt at iagttage forsigtighed ved håndtering af cisplatinopløsningen. Der er en risiko for hudreaktioner, hvis huden ved et uheld udsættes for præparatet. Det tilrådes derfor at bære handsker.

Den beregnede mængde Cisplatin "Pfizer" koncentrat til infusionsvæske, opløsning tilsættes under sterile forhold til 1 liter natriumchlorid infusionsvæske 9 mg/ml. Chloridionerne i opløsningen stabiliserer cisplatinmolekylet. Aluminium i kontakt med cisplatin infusionsblanding giver udfældning af platin. Ved tilberedning og administration af Cisplatin "Pfizer" må aluminiumholdigt udstyr ikke anvendes.

Kontrollér, at opløsninger er klar og fri for urenheder, før den gives til patienten. Hvis infusionen løber ekstravasalt, skal denne omgående afbrydes. Køl direkte ned og hold kropsdelen i ro og nedkølet i 6-12 timer. Kontroller omhyggeligt området omkring infusionsstedet. Hvis der opstår tegn på nekrose, skal denne behandles som brandsår, og plastikkirurg skal kontaktes.

Hvis cisplatin kommer i kontakt med hud eller slimhinder, skal der skylles med store mængder rindende koldt vand og herefter vaskes omhyggeligt med sæbe og vand. I tilfælde af vedvarende gener, skal man opsøge læge. Hvis der kommer cisplatin i øjnene, skal der skylles meget omhyggeligt med store mængder koldt vand. Opsøg straks øjenlæge.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)
19442

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE
27. december 1999

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN
22. december 2022