

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CISPLATIN PFIZER 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusiokonsentraattia sisältää 1 mg sisplatiinia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Valmisteen kuvaus: Kirkas liuos, jonka väri vaihtelee värittömästä vaaleankeltaiseen ja jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Metastasoiva ei-seminoomaperäinen kivessyöpä, keuhkosityöpä, pitkälle edennyt refraktaarinen munasarjasyöpä, pitkälle edennyt refraktaarinen rakkosyöpä, pään ja kaulan alueen refraktaarinen levyepiteelikarsinoma.

Sisplatiinia voi käyttää yksinään tai yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Sisplatiinin saa antaa vain laskimonsisäisenä infuusiona.

Normaaliannos aikuisten ja lasten monoterapiassa

50 - 100 mg/m² 6 - 8 tunnin kertainfuusiona laskimoon 3 - 4 viikon välein tai 15 - 20 mg/m² hitaana laskimoinfuusiona kerran vuorokaudessa viiden päivän ajan 3 - 4 viikon välein. Annostusta on pienennettävä potilailla, joiden luuydintoiminta on heikentynyt.

Yhdistelmähoito

Sisplatiinia käytetään yleensä yhdessä seuraavien solunsalpaajien kanssa: syklofosfamidi, doksorubisiini (adriamysiini), paklitakseli, 5-fluorourasiili, metotreksaatti, etoposidi, bleomysiini, vinblastiini, vinkristiini.

Jatkohoito

Hoidon saa uusia vasta, kun seerumin kreatiniini on alle 140 mikromol/l ja/tai plasman ureapitoisuus on alle 9 mmol/l ja verisolujen määrä on hyväksyttävällä tasolla (verihiutaleita vähintään $100 \times 10^9/l$, valkosoluja vähintään $4 \times 10^9/l$).

Potilaan kuulo on mitattava audiometrillä ennen hoitoa ja potilasta on seurattava aika ajoin mahdollisen kuulon heikkenemisen toteamiseksi (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Ihmisellä tehdyissä tutkimuksissa sisplatiinin on todettu kertyvän suurina pitoisuuksina maksaan. ASAT-arvon ja alkalisen fosfataasin suurenemista sekä näihin liittyviä kliinisiä maksatoksisuuden

merkkejä on raportoitu. Varovaisuutta on noudatettava sisplatiinin käytössä potilailla, joilla on maksan toimintahäiriöitä.

Munuaisten vajaatoiminta

Sisplatiini kertyy suurina pitoisuuksina munuaiskudokseen ja aiheuttaa annoksesta riippuvaista ja kumulatiivista munuaistoksisuutta. Sisplatiini kulkeutuu pääasiassa virtsaan. Sen puoliintumisaika plasmassa on pitkä, ja munuaisten vajaatoiminnassa pitoisuudet plasmassa suurenevat huomattaviksi; siksi sisplatiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Sisplatiini on vasta-aiheinen potilailla, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus on yli 200 mikromol/l. Hoitokuuria ei pidä uusia, ennen kuin seerumin kreatiniini on alle 140 mikromol/l ja/tai veren ureapitoisuus alle 9 mmol/l. Riittävä virtsamäärä (vähintään 100 ml/h) vähentää sisplatiinin munuaistoksisuutta. Potilaan riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava ennen hoitoa ja 24 tunnin ajan sisplatiinin annon jälkeen riittävän diureesin varmistamiseksi ja munuaistoksisuuden minimoimiseksi.

Nesteytys ennen hoitoa

Potilas voidaan nesteyttää infusoimalla laskimoon 2 - 4 tunnin aikana kaksi litraa liuosta, jossa on 5-prosenttista glukoosiliuosta ja fysiologista keittosuolaliuosta.

Laimentaminen

Infuusiokonsentraatti on sekoitettava yhteen litraan keittosuolaliuosta ja infusoitava halutun ajan kuluessa.

Nesteytys hoidon jälkeen

Infuusion jälkeen on tärkeää huolehtia riittävästä nesteytyksestä (suositus 2 500 ml/m²/24 h) ja diureesista 24 tunnin ajan. Jos voimakas nesteytys ei varmista riittävää virtsamäärää, voidaan antaa osmoottista diureettia (esim. mannitolia).

4.3 Vasta-aiheet

Sisplatiini on vasta-aiheista, jos potilaalla on aikaisemmin esiintynyt allergisia reaktioita sisplatiinille, muille platinayhdisteille tai jollekin muulle valmisteen sisältämälle aineelle.

Sisplatiini on vasta-aiheista kuivuneille potilaille tai potilaille, joilla on myelosuppressio, munuaisten vajaatoiminta tai kuulonvaja, koska sisplatiini on nefrotoksista ja neurotoksista (erityisesti ototoksista). Nämä toksisuudet voivat kumuloitua, jos potilaalla on jo aikaisemmin ollut tämältyypisiä sairauksia.

Sisplatiinia ei saa käyttää raskauden eikä imetyksen aikana.

Sisplatiinin anto on vasta-aiheista samanaikaisesti keltakuumerokotteen kanssa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sisplatiinia saa antaa vain syöpätauteihin perehtyneiden erikoislääkäreiden määräyksellä ja vain silloin, kun hoidon mahdollinen hyöty on suurempi kuin siihen mahdollisesti liittyvät riskit. Hoidon aikana on oltava riittävä valmius mahdollisten komplikaatioiden hoitoon.

Varoitukset

Munuaistoksisuus

Sisplatiinin tärkein annostusta rajoittava toksisuus on kumulatiivinen ja annoksesta riippuva munuaisten vajaatoiminta. Tavallisimmat muutokset ovat glomerulussuodatuksen heikkeneminen (ilmenee seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemisena) ja munuaisten efektiivisen plasmavirtauksen väheneminen. Nesteytys ennen hoitoa ja sen jälkeen voi vähentää munuaistoksisuutta (ks. kohta 4.2). Uutta annosta ei saa antaa, ennen kuin munuaistoiminta on normalisoitunut.

Luuydinsuppressio

Myös hematotoksiset vaikutukset ovat annoksesta riippuvaisia ja kumulatiivisia. Kiertävien verihiutaleiden ja valkosolujen määrät ovat yleensä pienimmillään 18 - 23 päivän kuluttua hoidosta (vaihteluväli 7,3 - 45 vrk). Useimmilla potilailla luuydin toipuu 39 päivän kuluttua hoidosta (vaihteluväli 13 - 62 vrk). Valkosolujen ja verihiutaleiden niukkuus on suurempaa silloin, jos annos on yli 50 mg/m². Uutta sisplatiinikuuria ei pidä aloittaa, ennen kuin verihiutaleiden määrä on yli 100 x 10⁹/l ja valkosolujen määrä yli 4 x 10⁹/l.

Anemia

Suurella osalla potilaista esiintyy anemiasia (hemoglobiinipitoisuus pienentynyt yli 20 g/l), yleensä usean hoitokuurin jälkeen. Vaikeassa anemiassa punasolusiirrot voivat olla tarpeen. Sisplatiinin käytön yhteydessä on raportoitu Coombsin kokeessa positiivisen tuloksen antavaa hemolyyttistä anemiasia. Sisplatiinille herkistyneillä potilailla hoidon uusiminen voi lisätä hemolyyttisyyttä.

Oksentelu ja pahoinvointi

Lähes kaikilla sisplatiinihoitoa saavilla potilailla esiintyy pahoinvointia ja oksentelua. Nämä oireet ovat toisinaan niin vaikeita, että annostusta on pienennettävä tai hoito keskeytettävä.

Ototoksisuus

Ototoksisuutta on raportoitu jopa 31 %:lla potilaista, joita on hoidettu sisplatiinin kerta-annoksella 50 mg/m². Usein todettuja merkkejä ototoksisuudesta ovat tinnitus ja/tai kuulonvajausta korkealla taajuusalueella (4000–8000 Hz). Myös puhekuulon ajoittaista heikkenemistä voi esiintyä. Ototoksisuus voi olla selvempää sisplatiinia saavilla lapsilla. Kuulonvajausta voi olla tois- tai molemminpuoleista. Toistuvat hoitokurit lisäävät kuulohäiriöiden esiintyvyyttä ja vaikeusastetta. Kuuroutta on kuitenkin raportoitu harvoin sisplatiinin aloitusannoksen jälkeen. Ototoksisuus voi lisääntyä, jos kallon alueelle on samanaikaisesti annettu sädehoitoa, ja se voi liittyä sisplatiinin huippupitoisuuteen plasmassa. Tiedossa ei ole, onko sisplatiinin aiheuttama ototoksisuus palautuvaa. Potilaan kuulo on tutkittava huolellisesti ennen hoidon aloittamista ja ennen seuraavien sisplatiiniannosten antoa. Myös tasapainoastiin kohdistuvaa toksisuutta on raportoitu (ks. kohta 4.8).

Hypomagnesemia ja hypokalsemia

Hypomagnesemia on yleistä ja johtuu todennäköisesti munuaistiehyiden vauriosta, joka aiheuttaa magnesiumionikatoa. Sekundaarista hypokalsemiasia ja siitä aiheutuvaa tetaniasia voi esiintyä. Elektrolyyttitasapainoa on tarkkailtava.

Neurotoksisuus

Vakavia neuropatiatapauksia on raportoitu. Neuropatia voi olla pysyvää ja se voi ilmetä parestesiana, refleksien puuttumisena, asento- ja liikeaistin menetyksenä ja värinäaistimuksena. Liiketoimintojen menetystä on myös raportoitu. Neurologinen tutkimus on tehtävä säännöllisin väliajoin. Perifeeristä neuropatiasia, posturaalista hypotoniasia, myasteniasioireita, kouristuskohtauksia ja näönmenetystä voi esiintyä varsinkin pitkäaikaisen sisplatiinihoidon jälkeen. Jos näitä oireita esiintyy, suositellaan sisplatiinihoidon lopettamista.

Allergiset reaktiot

Kuten muillakin platinapohjaisilla valmisteilla yliherkkyyssreaktioita voi esiintyä ja ne ilmenevät useimmiten infuusion aikana. Tällöin infuusio on lopetettava ja annettava sopivaa oireenmukaista hoitoa. Kaikkien platinayhdisteiden käytön yhteydessä on raportoitu ristireaktioita, jotka ovat joissakin tapauksissa olleet kuolemaanjohtavia (ks. kohta 4.3 ja 4.8).

Anafylaksi

Sisplatiinihoidon on raportoitu aiheuttavan silloin tällöin anafylaktisia reaktioita. Riskiryhmään kuuluvat potilaat, joiden suvussa esiintyy atopiasia.

Varotoimet

Tämä sytostaatti on tavanomaista antineoplastista solunsalpaajahoitoa toksisempaa.

Sisplatiinin aiheuttama munuaistoksisuus on vaikeaa ja kumuloituvaa, joten lääkkeen anto vaatii erityisiä varotoimenpiteitä (ks. kohta 4.2 ja 4.8). Munuaistoksisuusriskin minimoimiseksi potilaan riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava ennen hoitoa, hoidon aikana ja sen jälkeen (ks. kohta 4.2). Pahoinvointi ja oksentelu voi olla voimakasta ja vaatia sopivan antiemeettisen hoidon antamista.

Seuraavat parametrit on mitattava sekä ennen ensimmäistä hoitokuuria että ennen jokaista uutta kuuria: munuaistoiminta (mukaan lukien glomerulussuodatus), seerumin kreatiniini ja kreatiniinipuhdistuma, elektrolyytit hypomagnesemian ja hypokalsemian toteamiseksi, kuulo, punasolut, valkosolut ja verihiutaleet, maksan toiminta ja neurologinen status.

Sisplatiinin annon aikana voi ilmetä reaktioita injektiokohdassa. Ekstravasaation riskin vuoksi injektiokohdan tarkkaa seuranta suositellaan, jotta liuoksen mahdollinen tunkeutuminen ympäröivään kudokseen havaitaan. Mitään erityistä hoitoa ekstravasaatiosta aiheutuviin reaktioihin ei tiedetä.

Sisplatiinia saavia potilaita on seurattava huolellisesti ototoksisuuden, luuydinlaman ja mahdollisten anafylaktistyyppisten reaktioiden varalta (ks. kohta 4.8). Reaktioiden hoitoon tarvittavat välineet ja lääkkeet on pidettävä saatavilla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Munuaistoksiset lääkeaineet

Sisplatiinin munuaistoksinen vaikutus voimistuu, kun sitä annetaan samanaikaisesti munuaistoksisten (esim. kefalosporiinien, aminoglykosidien, amfoterisiini B:n tai varjoaineiden) tai ototoksisten (esim. aminoglykosidien) lääkevalmisteiden kanssa. Sisplatiinihoidon aikana tai sen jälkeen varovaisuutta on noudatettava käytettäessä pääasiassa munuaisten kautta eliminoituvien lääkeaineita, kuten sytostaatteja (esim. bleomysiinia ja metotreksaattia), koska munuaispuhdistuma voi pienentyä.

Ifosfamidin munuaistoksisuus voi lisääntyä käytettäessä sitä sisplatiinin kanssa tai aikaisemmin sisplatiinia saaneille potilaille.

Muutamassa tapauksessa havaittiin litiumpitoisuuden laskua veressä sen jälkeen, kun potilas oli saanut sisplatiinia yhdessä bleomysiiniin tai etoposidin kanssa. Siksi litiumpitoisuuden seuranta suositellaan.

Ototoksiset lääkeaineet

Sisplatiinin toksinen vaikutus kuuloon voimistuu, jos sitä käytetään yhdessä ototoksisten (esim. aminoglykosidien tai loop-diureettien kanssa). Loop-diureetteja ei saa käyttää virtsanerityksen lisäämiseen mahdollisen munuaisvaurion ja ototoksisuuden vuoksi paitsi potilaille, jotka saavat sisplatiinia yli 60 mg/m² ja joiden virtsaneritys on vähemmän kuin 1000 ml/24 h.

Ifosfamidi voi voimistaa sisplatiinin aiheuttamaa kuulonvajausta.

Elävät heikennetyt rokotteet

Keltakuumerokotteen anto on ehdottomasti vasta-aiheista, koska tällöin on olemassa rokotteesta johtuvan yleisen kuolemaan johtavan sairauden riski (ks. kohta 4.3). Yleistyneen sairauden riskin vuoksi on suositeltavaa käyttää inaktivoitua rokotetta, jos sellainen on saatavilla.

Oraaliset antikoagulatit

Jos antikoagulantteja käytetään samanaikaisesti sisplatiinin kanssa, on suositeltavaa seurata säännöllisesti INR-arvoa.

Antihistamiinit, fenotiatsiinit ja muut

Samanaikainen antihistamiinien, buklitsiinin, sykliitsiinin, loksapiinin, meklotsiinin, fenotiatsiinien, tioksanteenien tai trimetobentsamidien käyttö voi peittää ototoksisuusoireita (kuten heitehuimausta ja tinnitusta).

Antikonvulsiiiviset lääkeaineet

Antikonvulsiiivisten lääkkeiden pitoisuudet seerumissa voivat pysyä alle terapeuttisen tason sisplatiinihoidon aikana.

Pyridoksiinin ja altretamiinin yhdistelmä

Satunnaistetussa tutkimuksessa (pitkälle edennyt munasarjasyöpä) pyridoksiinin käyttö samanaikaisesti altretamiinin ja sisplatiinin yhdistelmähoidon kanssa vaikutti vasteen kestoon haitallisesti.

Paklitakseli

Sisplatiinihoito ennen paklitakseli-infuusiota voi pienentää paklitakselin puhdistumaa 33 % ja siksi voimistaa neurotoksisuutta.

Sisplatiini reagoi alumiinin kanssa muodostaen mustaa sakkaa. Sisplatiinin annostuksessa ei saa käyttää alumiinia sisältäviä injektioneuloja, ruiskuja, katetreja eikä infuusiövälineitä.

4.6 Raskaus ja imetys

Sisplatiini on osoitettu mutageeniseksi bakteeriviljelmissä. Eläinsolujen kudosiselmissä se aiheuttaa kromosomipoikkeavuuksia. Sisplatiini voi olla toksista sikiölle, jos sitä annetaan raskaana olevalle naiselle.

Sekä nais- että miespotilaiden on huolehdittava asianmukaisesta ehkäisystä sisplatiinihoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan sen jälkeen.

Perinnöllisyysneuvonta on suositeltavaa, jos potilas toivoo saavansa lapsia hoidon päätyttyä.

Sisplatiinihoito voi aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä. Siksi ennen hoidon aloittamista on suositeltavaa antaa siittiöiden pakastamista koskevaa neuvontaa miehille, jotka toivovat saavansa myöhemmin lapsia.

Imetys

Sisplatiini erittyy rintamaitoon. Sisplatiinilla hoidettujen naisten ei pidä imettää.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Lääkkeen haittavaikutukset (kuten munuaistoksisuus) voivat kuitenkin haitata ajokykyä ja laitteiden käyttökykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset ovat annoksesta riippuvaisia ja ne voivat olla kumulatiivisia.

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

Hyperurikemiaa voi esiintyä varsinkin silloin, kun annokset ovat yli 50 mg/m². Huippupitoisuudet esiintyvät 3 - 5 päivää lääkkeen antamisen jälkeen. Seerumin virtsahappopitoisuutta voidaan pienentää antamalla allopurinolia.

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.

Ihmisillä on harvinaisissa tapauksissa raportoitu akuuttia leukemiaa samanaikaisesti sisplatiiniin käytön kanssa. Yleensä tapauksiin liittyy toisen leukemiaa aiheuttavan aineen käyttö.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavaa luokitusta käyttäen: Hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($\leq 1/10\,000$), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1. Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittatapahtumat MedDRA-termejä käyttäen

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	MedDRA-termi
<i>Infektiot</i>	Tuntematon	Infektio ^a
	Yleinen	Sepsis
<i>Veri ja imukudos</i>	Hyvin yleinen	Luuytimen häiriö, trombosytopenia, leukopenia, anemia
	Tuntematon	Coombs-positiivinen hemolyyttinen anemia
<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet</i>	Harvinainen	Akuutti leukemia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Melko harvinainen	Anafylaksin kaltainen reaktio (esim. kasvojen turvotus, hengityksen vinkuminen, bronkospasmi, takykardia ja hypotensio)
<i>Umpieritys</i>	Tuntematon	Amylaasipitoisuuden nousu veressä, antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Tuntematon	Dehydraatio, hypokalemia, hypofosfatemia, hyperurikemia, hypokalsemia, tetania
	Melko harvinainen	Hypomagnesemia
	Hyvin yleinen	Hyponatremia
<i>Hermosto</i>	Tuntematon	Aivoverisuonitapahtuma, hemorraginen aivohalvaus, iskeeminen aivohalvaus, makuuistin puute, aivovaltimotulehdus, Lhermitten oire, myelopatia, autonominen neuropatia
	Harvinainen	Kouristukset, perifeerinen neuropatia, leukoenkefalopatia, posteriorinen reversiibeli leukoenkefalopatia -oireyhtymä
<i>Silmät</i>	Tuntematon	Hämärtynyt näkö, hankinnainen värisokeus, kortikaalinen sokeus, optikusneuriitti, papilledema, verkkokalvon pigmentaatio
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	Melko harvinainen	Ototoksisuus
	Tuntematon	Tinnitus, kuurous
<i>Sydän</i>	Tuntematon	Sydänsairaus

	Yleinen	Arytmia, bradykardia, takykardia
	Harvinainen	Sydäninfarkti
	Hyvin harvinainen	Sydämenpysähdys
<i>Verisuonisto</i>	Tuntematon	Tromboottinen mikroangiopatia (hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä), Raynaud'n oireyhtymä
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Tuntematon	Oksentelu, pahoinvointi, ruokahaluttomuus, hikka, ripuli
	Harvinainen	Stomatiitti
<i>Maksa ja sappi</i>	Tuntematon	Maksaentymien pitoisuuden nousu, bilirubiinipitoisuuden nousu veressä
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Tuntematon	Keuhkoembolia
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	Tuntematon	Ihottuma, alopesia
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Tuntematon	Lihaskouristukset
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Tuntematon	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta ^b , renaalinen tubulaarinen sairaus
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Melko harvinainen	Epänormaali siittiöiden muodostuminen
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Tuntematon	Kuume (hyvin yleinen), astenia, huonovointisuus, ekstrasvastaatio pistoskohdassa ^c

a: Infektioiden komplikaatiot ovat johtaneet joidenkin potilaiden kuolemaan.

b: Veren ureatypen ja kreatiniinin nousu, virtsahapon pitoisuuden nousu seerumissa ja/tai kreatiniinipuhdistuman pieneneminen on sisällytetty munuaisten vajaatoiminnan alle.

c: Paikallinen ekstrasvastaatiosta johtuva pehmytkudostoksisuus mukaan lukien ihonalaisen kudoksen selluliitti, fibroosi ja nekroosi (yleisiä), kipu (yleinen), edeema (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

Sisplatiinin akuutti yliannostus voi johtaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaan, kuurouteen, silmätoksisuuteen (mukaan lukien verkkokalvon irtoaminen), merkittävään myelosuppressioon, pahoinvointiin ja oksenteluun, joihin hoito ei auta, ja/tai neuriittiin. Yliannostus voi olla kuolemaanjohtava.

Sisplatiinin yliannostukseen ei ole olemassa erityistä vasta-ainetta. Jopa hemodialyysin aloittaminen 4

tuntia yliannostuksen jälkeen vaikuttaa vain vähän sisplatiinin eliminoitumiseen elimistöstä, koska siplatiini sitoutuu nopeasti ja voimakkaasti proteiineihin. Yliannostustapauksissa on annettava yleistä elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastinen lääke, ATC-koodi: L01XA01

Vaikutusmekanismi: Sisplatiini on platinajohdos, jossa vain *cis*-isomeeri on aktiivinen. Se muodostaa DNA-ketjujen sisällä ja välillä ristisidoksia, jotka muuttavat DNA:n rakennetta ja estävät DNA-synteesiä. Lisäksi sisplatiini estää vähäisemmässä määrin proteiini- ja RNA-synteesiä. Sen vaikutus solusykliin ei ole faasispesifinen.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Sisplatiini kertyy maksaan, munuaisiin, ohutsuoleen ja kiveksiin. Se ei läpäise veri-aivoestettä eikä siis pääse merkittävässä määrin aivo-selkäydinnesteeseen. Pitoisuudet aivo-selkäydinnesteessä ovat pieniä, vaikka aivojensisäisistä kasvaimista on mitattavissa merkittäviä pitoisuuksia. Eläinkokeissa sisplatiinin on todettu kertyvän hyvin munasarja- ja kohtukudoksiin.

Metabolia ja erittyminen

Laskimonsisäisen injektion jälkeen eliminoituminen plasmasta tapahtuu kahdessa vaiheessa. Nopeassa alkuvaiheessa puoliintumisaika on 25 - 49 minuuttia, sitten seuraa hitaampi eliminoituminen, jossa puoliintumisaika on 2 - 4 päivää. Pitkä eliminoitumisaika johtuu todennäköisesti sisplatiinin voimakkaasta sitoutumisesta proteiiniin. Tavallisesti sisplatiini sitoutuu plasman proteiineihin yli 90-prosenttisesti, mutta hitaassa infuusiassa sitoutuminen voi olla suurempaakin. Lääke erittyy pääasiassa munuaisten kautta. Noin 15 - 25 % annoksesta erittyy nopeasti pääasiassa muuttumattomana lääkeaineena, joka on sitoutunut kudoksiin ja plasman proteiineihin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

Sisplatiini on osoitettu mutageeniseksi bakteeriviljelmissä. Eläinsolujen kudosviljelmissä se aiheuttaa kromosomipoikkeavuuksia. On mahdollista, että sisplatiini on karsinogeenista, mutta sitä ei ole osoitettu. Sisplatiini on teratogeenista ja embryotoksista hiirillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli, natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, kloorivetyhappo, väkevä natriumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Sisplatiini reagoi alumiinin kanssa muodostaen mustaa sakkaa. Alumiinia sisältävien injektioneulojen, ruiskujen, katetrien ja infuusiövälineiden käyttöä on vältettävä saostumisriskien vuoksi.

6.3 Kestoaika

Avaamaton pakkaus 50 ml ja 100 ml: 24 kuukautta. 10 ml: 22 kuukautta.

Infuusiokonsentraatti ei sisällä säilytysaineita eikä bakteriostaattisia aineita, joten injektiopullot ovat vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämättä jäänyt sisältö on hävitettävä.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen

Valmiste ja siitä valmistetut liuokset eivät sisällä bakteriostaattisia aineita. Mikrobiologisen säilyvyyden varmistamiseksi valmiste olisi laimennettava vasta juuri ennen käyttöä ja infuusio aloitettava mahdollisimman pian tämän jälkeen. Infuusio on lopetettava 24 tunnin kuluessa valmistuksesta ja jäljelle jäänyt liuos hävitettävä.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C). Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Suojattava valolta, myös laskimoinfuusion aikana. Älä säilytä kylmässä. Kiteytyy alhaisessa lämpötilassa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10 ml, 50 ml, 100 ml. Polypropyleeninen injektiopullo, jossa on halogenoidusta butyylikumista valmistettu suljin.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Laimentaminen

Infuusiokonsentraatti on sekoitettava yhteen litraan keittosuolaliuosta ja infusoitava halutun ajan kuluessa. Käyttövalmis liuos on kirkas liuos, jonka väri vaihtelee värittömästä vaaleankeltaiseen ja jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

Infuusiokonsentraatti ja siitä valmistetut liuokset eivät sisällä säilytysainetta eivätkä bakteriostaattisia aineita, joten injektiopullot ja valmistetut liuokset ovat vain yhtä käyttökertaa varten. Mikrobiologisen säilyvyyden varmistamiseksi valmiste olisi laimennettava vasta juuri ennen käyttöä ja infuusio aloitettava mahdollisimman pian tämän jälkeen. Infuusio on lopetettava 24 tunnin kuluessa valmistuksesta ja jäljelle jäänyt liuos hävitettävä.

Koska sisplatiini on sytotoksinen lääke, noudata sitä käsitellessä asianmukaisia varotoimia. Cisplatin Pfizer -infuusiokonsentraatin saa laimentaa vain tehtävään perehtynyt henkilökunta.

Laimenna valmiste tähän tarkoitukseen erikseen varatussa luokan II suojakaapissa.

Käytä sisplatiinia käsitellessäsi suojatakia, kasv suojausta, suojakäsineitä ja asianmukaisia suojalaseja.

Jos liuosta joutuu vahingossa iholle tai limakalvolle, pese saastunut kohta heti perusteellisesti vedellä ja saippualla ja hakeudu lääkäriin. Iholeesiöt ovat mahdollisia, jos valmistetta joutuu iholle. Jos liuosta joutuu silmiin, huuhto silmät vedellä tai keittosuolaliuoksella ja hakeudu lääkäriin. Jos nautit lääkettä vahingossa suun kautta tai hengität sitä, hakeudu heti lääkäriin.

Raskauden aikana ei suositella sytotoksisten lääkeaineiden, kuten sisplatiinin, käsittelyä.

Valmisteen antoon suositellaan luer-lock-liittimellä varustettuja ruiskuja ja suurilumenista neulaa paineen ja mahdollisen aerosolimuodostuksen minimoimiseksi.

Sulje sisplatiinin laimentamiseen käytetyt ja elimistön eritteiden kanssa kosketuksiin joutuneet välineet polyeteenipussiin ja tuhkaa pussi 1 100 °C:ssa.

Roiskeet ja hävittäminen

Jos pakkaus vuotaa, eristä alue.

Käytä kaksia (lateksikumisia) suojakäsineitä päällekkäin, hengityssuojainta sekä suojatakia ja lasia. Rajoita roiskeiden leviäminen imeyttämällä aine imukykyiseen materiaaliin, kuten paperiin. Roiskeita voi käsitellä 5-prosenttisella natriumhypokloriittiliuoksella.

Kerää käytetty imeytysmateriaali ja muu jäte ehjään muovisäiliöön ja kiinnitä siihen asianmukainen SYTOSTAATTIJÄTE-varoitustarra. Tuhkaa jätemateriaali 1 100 °C:ssa vähintään sekunnin ajan.

Puhdista alue lopuksi huolellisesti runsaalla vedellä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy, Tietokuja 4, 00330 Helsinki.

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

12244

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.1.1997 / 13.12.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.11.2015