

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Cisplatin Accord 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

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

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

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

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

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cisplatin är avsett för behandling av:

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna och pediatrik population

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

Doseringsanvisningarna gäller både för vuxna och barn.

För monoterapi rekommenderas följande dosering:

- En singeldos på 50–120 mg/m² kroppsytta var tredje till var fjärde vecka.
- 15-20 mg/m² per dag under en femdagarsperiod, var tredje till var fjärde vecka.

Dosen ska reduceras om cisplatin ingår i kombinationsterapi. En typisk dos är 20 mg/m² eller mer, en gång var tredje till var fjärde vecka.

Cisplatin används tillsammans med strålning eller andra kemoterapeutika för att behandla livmoderhalscancer. En vanlig dos är 40 mg/m² per vecka i sex veckor.

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

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

Administreringssätt

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

Hydrering

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

Natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %)

En blandning av natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) och glukoslösning 50 mg/ml (5 %) (1:1)

Hydrering före cisplatinbehandling:

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

Hydrering efter avslutad administrering av cisplatin:

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

Om urinvolymen efter hydrering är mindre än 100-200 ml/timme, kan forcerad diures vara nödvändig. Sådan kan uppnås genom intravenös administrering av 37,5 g mannitol som 10 % lösning (375 ml mannitol i 375 ml vatten) eller genom att ge diuretika om njurarna fungerar normalt. Mannitol (eller diuretika) ska också ges om tillförda cisplatindoser är högre än 60 mg/m² kroppsytta (body surface area/BSA).

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

Cisplatin 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, ska spädas före administrering. För instruktioner om spädning av produkten före administrering, se avsnitt 4.4 och 6.6.

Även om cisplatin vanligen ges intravenöst, har läkemedlet även getts som intraperitoneal administrering till patienter med intraperitoneala maligniteter (t.ex. äggstockstumörer).

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot cisplatin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller andra platinainnehållande ämnen.

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

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

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

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

Samtidig administration av vaccin mot gula febern är kontraindicerat.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Cisplatin reagerar med metalliskt aluminium och bildar en svart platinafällning. Intravenösa set, nålar, katetrar och injektionssprutor som innehåller aluminium måste undvikas. Kontrollera att lösningen är klar och fri från partiklar före administrering av lösningen till patienten.

Cisplatin-infusionslösningen får inte blandas med andra läkemedel eller tillsatser.

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

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

- njurfunktion
- leverfunktion
- hematopoetiska funktioner (antal röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar)
- elektrolytnivåer i serum (kalcium, natrium, kalium och magnesium).

Dessa tester ska upprepas varje vecka igenom hela cisplatinbehandlingen.

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

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

Nefrotoxicitet

Cisplatin framkallar svår kumulativ nefrotoxicitet, vilket kan potentieras av aminoglykosidantibiotika. Cisplatin ska inte ges oftare än en gång var 3-4:e vecka.

För att bevara urinproduktionen och reducera njurtoxiciteten rekommenderas det att cisplatin administreras som en intravenös infusion under 6 till 8 timmar (se avsnitt 4.2).

Upprepade kurer av cisplatin bör inte ges såvida inte nivån av serumkreatinin understiger 1,5 mg/100 ml ($130 \mu\text{mol/l}$) eller om blodurea understiger 25 mg/100 ml (9 mmol/l) och cirkulerande blodnivåer är på en acceptabel nivå. Eftersom nefrotoxiciteten hos cisplatin är kumulativ bör mätningar av BUN, serumkreatinin eller glomerulär filtrationshastighet (GFR)/ kreatininclearance-hastighet (CCr) utföras innan behandlingen påbörjas samt före varje efterföljande kur.

Adekvat förbehandling samt god hydrering under behandling ska säkerställas för att minimera riskerna för njurtoxicitet.

Nefrotoxiciteten kan minimeras med en urinproduktion på 100 ml/timme eller mer. Detta kan uppnås genom prehydrering med 2 liter av lämplig intravenös lösning och liknande hydrering efter behandling (rekommenderad mängd 2 500 ml/m² kroppsytta (body surface area/BSA)/24 timmar). Om riklig hydrering inte är tillräckligt för att upprätthålla adekvat urinproduktion kan ett osmotiskt diuretikum ges (t.ex. 10 % mannitolösning).

Särskild försiktighet måste tas när cisplatin-behandlade patienter ges samtidig behandling med andra potentiellt nefrotoxiska läkemedel (se avsnitt 4.5).

Benmärgsfunktion

Perifierat blodvärde ska övervakas frekvent i patienter som får cisplatin. Även om hematologisk toxicitet vanligen är moderat och reversibel kan allvarlig trombocytopeni och leukopeni uppkomma. Hos patienter som utvecklar trombocytopeni rekommenderas att särskild försiktighet iakttas: försiktighet vid utövande av invasiva procedurer; leta efter tecken på blödning eller blåmärken; provtagning av urin, avföring och kräkningar för ockult blödning; undvik aspirin (acetylsalicylsyra) och andra NSAIDs. Patienter som utvecklar leukopeni ska noga observeras för tecken på infektion och kan kräva stöttning med antibiotika och blodtransfusioner (se avsnitt 4.8)

Centrala nervsystemets funktion

Cisplatin är känt för att orsaka neurotoxicitet. Därför är regelbundna neurologiska undersökningar motiverat hos patienter som får en cisplatininnehållande behandling.

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

Ototoxicitet

Cisplatin kan orsaka kumulativ ototoxicitet, som med större sannolikhet sker med hög dosregim. Audiometri ska utföras före start av behandling och upprepade audiogram ska utföras när symtom på hörseln uppstår eller när kliniska hörselförändringar blir uppenbara. Kliniskt viktig försämring av hörselfunktionen kan kräva dosjustering eller att behandlingen avbryts. Vestibulär toxicitet har också rapporterats (se avsnitt 4.8).

Ototoxicitet har observerats hos upp till 31 % av patienter som behandlades med en singeldos cisplatin om 50 mg/m² och manifesterar sig som tinnitus och/eller hörselnedsättning i hörfrekvensområdet (4000 till 8000 Hz). En minskad förmåga att höra samtalstoner kan ibland förekomma. Ototoxicitet kan vara mer uttalad hos barn som tar cisplatin.

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

Noggrann övervakning måste också göras med hänsyn till ototoxicitet, myelodepression och anafylaktiska reaktioner (se avsnitt 4.8).

Allergiska reaktioner

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

Hepatisk funktion och hematologiska parametrar

Hematologiska parametrar och hepatisk funktion ska kontrolleras regelbundet.

Karcinogen potential

Enstaka fall av akut leukemi har rapporterats hos människa i samband med cisplatin-behandling, som då i allmänhet givits i kombination med andra leukemiframkallande medel.

Cisplatin är carcinogent hos möss och råttor (se avsnitt 5.3).

Reaktioner vid injektionsstället

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

Gastrointestinala effekter

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

Immunosupprimerande effekt/ Ökad mottaglighet för infektioner

Administrering av levande eller levande försvagat vaccin hos patienter som har försvagat immunförsvar från kemoterapeutika inklusive cisplatin, kan resultera i allvarliga eller dödliga infektioner. Vaccinering med levande vacciner ska undvikas hos patienter som får cisplatin. Dödade eller inaktiva vacciner kan administreras, dock kan svaret på dessa vacciner försvagas. Vaccin mot gula febern är strängt kontraindicerat på grund av risken för dödlig systemisk vaccinationssjukdom (se avsnitt 4.3).

Varning om hjälpämnen

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

Cisplatin kan beredas ytterligare med natrium-innehållande lösningar inför administrering (se avsnitt 6.6) och detta ska beaktas i förhållande till den totala mängden natrium som administreras till patienten, från alla källor.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Cisplatininducerad myelosuppression kommer att vara additiv till existerande supression eller till liknande toxicitet hos andra medel såsom cefaloridin, furosemid, aminoglykosider etc. som administreras samtidigt.

Nefrotoxiska substanser

Samtidig administrering av nefrotoxiska läkemedel (t.ex. cefalosporiner, aminoglykosider, amfotericin B eller kontrastmedel) förstärker cisplatinets toxiska effekt på njurarna. *Nefrotoxicitet* kan förvärras av aminoglykosid-antibiotika, som administreras samtidigt med cisplatin eller 1-2 veckor efter behandling med cisplatin. Samtidig användning av andra potentiellt nefrotoxiska läkemedel (t.ex. amfotericin B) rekommenderas inte under behandling med cisplatin.

Läkemedel som utsöndras via njurarna

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

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

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

Ototoxiska substanser

Samtidig och/eller efterföljande administrering av ototoxiska läkemedel (t.ex. aminoglykosier eller loop-diuretika) potentierar den toxiska effekten av cisplatin på hörseln, särskilt vid nedsatt njurfunktion. Med undantag för patienter som får högre cisplatindoser än 60 mg/m² BSA, och vars urinproduktion är mindre än 1 000 ml per dygn, bör forcerad diures med loop-diuretika undvikas p.g.a. risken för skada på njurvägarna samt ototoxicitet.

Ifosfamid kan öka hörselnedsättning orsakad av cisplatin.

Orala antikoagulantia

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

Antihistaminer, fentiaziner m.fl

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

Pyridoxin i kombination med altretamin

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

Paklitaxel

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

Antikonvulsiva substanser/Antiepileptika

Serumkoncentrationen av antikonvulsiva läkemedel kan kvarstå på subterapeutiska nivåer under cisplatinbehandling. Till exempel hos patienter som behandlas med cisplatin och fenytoin kan serumnivån av fenytoin reduceras. Detta beror troligen på en minskad absorption och/eller en ökad metabolism. Man bör övervaka nivåerna av fenytoin i plasma och justera dosen därefter.

Läkemedel mot gikt

Cisplatin kan höja koncentrationen av urinsyra i blodet. Hos patienter som samtidigt ges läkemedel mot gikt så som allopurinol, kolkicin, probenecid eller sulfinpyrazon, kan därför dosjustering av dessa läkemedel behövas för att kontrollera hyperurikemi och gikt.

Cisplatin kan interagera med aluminium (se avsnitt 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/ Preventivmetoder hos män och kvinnor

På grund av cisplatins genotoxiska potential (se avsnitt 5.3) skall fertila kvinnor använda effektiv preventivmetod under behandling med cisplatin och under 7 månader efter avslutad behandling. Män rekommenderas att använda effektiv preventivmetod och ska inte avla barn under behandling med cisplatin och under 4 månader efter avslutad behandling.

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

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

4.8 Biverkningar

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

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

Frekvenserna definieras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

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

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
<i>Infektioner och infestationer</i>		Infektioner ^a
		Sepsis
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Mycket vanliga	Benmärgssvikt, trombocytopeni, leukopeni, anemi
	Ingen känd frekvens	Positivt Coombs test (hemolytisk anemi)
<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</i>	Sällsynta	Akut leukemi
<i>Immunsystemet</i>	Mindre vanliga	Anafylaktoida reaktioner ^b
<i>Endokrina systemet</i>	Ingen känd frekvens	Ökning av amylas i blodet, abnorm insöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH).
<i>Metabolism och nutrition</i>	Ingen känd frekvens	Dehydrering, hypokalemi, hypofosfateremi, hyperurikemi, hypokalcemi, tetani
	Mindre vanliga	Hypomagnesemi
	Mycket vanliga	Hyponatraemia
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Ingen känd frekvens	Cerebrovaskulär sjukdom, hemorragisk stroke, ischemisk stroke, ageusi, cerebral arterit,

		Lhermittes symtom, myelopati, autonom neuropati
	Sällsynta	Kramper, perifer neuropati, leukoencefalopati, reversibel posterior leukoencefalopati syndrom (RPLS)
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	Ingen känd frekvens	Hjärtsjukdom
	Vanliga	Arytmi, bradykardi, takykardi
	Sällsynta	Myokardinfarkt
	Mycket sällsynta	Hjärtstillestånd
Blodkärll	Vanliga	Venös tromboembolism
	Ingen känd frekvens	Trombotisk microangiopati (hemolytiskt uremiskt syndrom), Raynauds fenomen
Magtarmkanalen	Ingen känd frekvens	Kräkning, illamående, anorexi, hicka, diarré
	Sällsynta	Stomatit
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Ökad mängd av leverenzym, förhöjda nivåer av bilirubin i blodet
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Ingen känd frekvens	Pulmonär emboli
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens	Hudutslag, alopeci
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Ingen känd frekvens	Muskelkramper
Njurar och urinvägar	Ingen känd frekvens	Akut njursvikt, njursvikt ^c , renal tubulär störning
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Abnormal spermatogenes
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ingen känd frekvens	Pyrexia (mycket vanlig), asteni, sjukdomskänsla, extravasering vid injektionsstället ^d

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

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

FÖRSIKTIGHET ÄR VIKTIGT FÖR ATT FÖREBYGGA EN OAVSIKTLIG ÖVERDOS.

Akut överdosering med cisplatin kan ge upphov till en förstärkning av dess förväntade toxiska effekter såsom njur- och leversvikt, allvarlig neurosensorisk toxicitet (dövhet), ögontoxicitet (inklusive näthinneavlossning), betydande benmärgshämning, svårbehandlat illamående och kräkning och/eller neurit. Dödsfall kan också inträffa.

Njurfunktion, kardiovaskulär funktion och blodvärden ska övervakas dagligen för att utreda potentiell toxicitet för dessa system. Serummagnesium och kalciumnivåer ska följas noggrant liksom symtom på och tecken på frivillig muskelirritation. Om symtomatisk stelkramp utvecklas, ska elektrolytsupplement ges. Leverenzymerna i serum och urinsyra ska också övervakas dagligen efter en akut överdos.

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

Behandling vid överdos består av generell understödande behandling.

Om feber uppträder under långvarig myelosuppression, ska lämpliga antibiotika sättas in efter att odlingsresultat erhållits.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

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

Cisplatin verkar inte vara cellcykel- eller fas-specifikt. Utöver tumörceller är målvävnader huvudsakligen de som karaktäriseras av snabb cellproliferation såsom benmärg, gastrointestinala slemhinnor och könskörtlar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Cisplatin administreras vanligen intravenöst, företrädesvis genom i.v infusion under 6-8 timmar. Under vedertagna i.v infusioner, ökar plasmanivåerna av totalt platina gradvis och toppar vid slutet av infusionen.

Brant koncentrationsgradient mellan intraperitoneala nivåer och plasmanivåer av läkemedel kan åstadkommas genom intraperitoneal administrering.

Distribution

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

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

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

Efter upprepade behandlingskuror, tycks platina ackumulera i kroppsvävnader och har detekterats i vissa vävnader upp till 6 månader efter sista dosen av läkemedlet.

Metabolism

Det metaboliska ödet för cisplatin har inte helt klarlagts. Biotransformering sker genom snabb icke-enzymatisk konvertering till inaktiva metaboliter som inte med säkerhet identifierats.

Eliminering

Eliminering av intakt läkemedel och olika platinainnehållande biotransformerade metaboliter sker via utsöndring i urinen. Cirka 15-25 % av administrerad platina utsöndras snabbt de första 2-4 timmarna efter administration av cisplatin. Denna tidiga utsöndring är mestadels av intakt cisplatin. Under de första 24 timmarna efter administrering utsöndras 20-80 %, resterande mängder läkemedel är bundet till vävnader eller plasmaprotein. Studier som syftar till att fastställa plasmas halveringstid för totalt platina har visat väldigt stora variationer mellan individer och mellan olika studier. De flesta studier rapporterade en halveringstid för totalt plasmplatina efter cisplatinbehandling på ungefär 5 dagar eller längre.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I icke-kliniska toxicitetsstudier med upprepad dosering har njurskada, benmärgssuppression, gastrointestinala störningar, ototoxicitet, neurotoxicitet och immunosuppression observerats vid exponeringsnivåer liknande kliniska exponeringsnivåer.

Icke-kliniska data tyder på att cisplatin är mutagen, genotoxiskt och cancerogen. Tymuslymfom, mammat adenokarcinom, fibröst liposarkom och lungadenom rapporterades från studier på möss med upprepad doser på upp till 19 veckor. Leukemi och njurfibrosarkom rapporterades från studier på råttor med upprepad doser på upp till 3 veckor.

Icke-kliniska studier på möss visade att cisplatin orsakade direkt skada på primordiala follikel-oocyter, vilket ledde till apoptos och utarmning av äggstockarna. Cisplatin orsakar testikelskador och minskat antal spermier hos möss, främst genom effekter på differentierad spermatogones. Dessa fynd tyder på potentiella kliniskt relevanta effekter på manlig och kvinnlig fertilitet som kan vara irreversibla.

Toxicitetsstudier under utvecklingen av läkemedlet tyder på att cisplatin är embryotoxiskt hos möss och råttor och teratogen hos båda arterna vid exponeringsnivåer liknande de kliniska.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

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

6.2 Inkompatibiliteter

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

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

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad förpackning

2 år

Efter spädning

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

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Före spädning

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

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

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

För 10 ml

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

För 25 ml

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

För 50 ml

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

För 100 ml

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning och hantering av produkten

Liksom med andra antineoplastiska medel är det viktigt att vara försiktig vid hantering av cisplatin. Produkten måste spädas före användning. Spädning ska endast ske under aseptiska förhållanden och utföras av utbildad personal på särskild plats avsedd för ändamålet. Bär skyddshandskar. Det är viktigt att vidta försiktighetsåtgärder för att undvika kontakt med hud och slemhinna. Om läkemedlet trots detta kommer i kontakt med huden ska huden omedelbart tvättas med tvål och vatten. Stickningar, brännsår och rodnad har noterats i samband med hudkontakt. Om medlet kommer i kontakt med slemhinnor ska dessa sköljas med stora mängder rinnande vatten. Dyspné, bröstsmärtor, halsirritation och illamående har rapporterats efter inandning.

Gravida kvinnor ska undvika att komma i kontakt med cytostatika.

Exkret och uppkastningar måste kasseras försiktigt.

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

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

Beredning av den intravenösa administrationen

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

- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %)
- En blandning av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) /glukos 50 mg/ml (5 %) (1:1) (som resulterar i de slutliga koncentrationerna: natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) och glukos 25 mg/ml (2,5%))
- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) och 1,875 % mannitol för injektioner
- Natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %), glukos 25 mg/ml (2,5 %) och 1,875 % mannitol för injektion.

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

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

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

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

Destruktion

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

41829

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2010-11-04/2015-06-03

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-07-09