

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

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

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 1 mg cisplatin.

1 injektionsflaska à 10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 10 mg cisplatin.
1 injektionsflaska à 20 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 20 mg cisplatin.
1 injektionsflaska à 50 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 50 mg cisplatin.
1 injektionsflaska à 100 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 100 mg cisplatin.

Hjälpämnen med känd effekt:

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

1 injektionsflaska à 10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 35 mg natrium.
1 injektionsflaska à 20 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 71 mg natrium.
1 injektionsflaska à 50 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 177 mg natrium.
1 injektionsflaska à 100 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 354 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.
Koncentratet är en klar och färglös till gulaktig lösning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Vid behandling av småcellig lungcancer.

Vid behandling av avancerad icke småcellig lungcancer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna och barn:

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

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

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

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

Innan den andra behandlingsomgången påbörjas, se avsnitt 4.4.

Hos patienter med nedsatt njurfunktion eller benmärgsdepression bör dosen reduceras.

Administreringssätt

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

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

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

Väsketillförsel ska pågå i 2 till 12 timmar innan administrering och i minst 6 timmar efter administrering av cisplatin. Hydrering är nödvändig för att åstadkomma tillräcklig diures under och efter behandlingen med cisplatin. Detta uppnås genom intravenös infusion av en av följande lösningar:

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

Hydrering före behandling med cisplatin:

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

Hydrering efter avslutad administrering med cisplatin:

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller andra platinainnehållande ämnen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- vid dehydrering (för att undvika allvarlig njurskada är hydrering före och efter behandling nödvändig).

- vid benmärgshämning.
- vid befintlig njurinsufficiens eller hörselnedsättning då cisplatin är nefrotoxiskt och njurtoxiskt (framför allt ototoxiskt). Dessa toxiciteter kan vara kumulativa vid befintliga sjukdomar av denna typ.
- vid amning (se avsnitt 4.6).
- i kombination med vaccin mot gula febern och fenytoin som ges profylaktiskt (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Cisplatin reagerar med metalliskt aluminium och bildar en svart platinafällning. Alla aluminiuminnehållande intravenösa aggregat, nålar, katetrar och sprutor ska undvikas.

Cisplatin måste administreras under noggrant överinseende av kvalificerad läkare som är specialiserad på användning av kemoterapeutika.

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

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

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

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

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

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

Nefrotoxicitet

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

Neurotoxicitet

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

Ototoxicitet

Ototoxicitet har observerats hos upp till 31 % av patienter som behandlats med en singeldos

av cisplatin på 50 mg/m². Ototoxicitet yttrar sig som tinnitus och/eller hörselförlust i hörfrekvensområdet (4 000 till 8 000 Hz). Nedsatt förmåga att höra samtalston kan ibland förekomma. Den ototoxiska effekten kan vara mer uttalad hos barn som får cisplatin. Hörselbortfallet kan vara ensidigt eller tvåsidigt och tenderar att bli mer frekvent och svårare vid upprepade dosering. Endast i sällsynta fall har dock dövhet rapporterats efter första dosen av cisplatin. Ototoxiciteten kan förstärkas av föregående, samtidig kranialbestrålning och kan ha samband med den maximala plasmakoncentrationen av cisplatin. Det är oklart om cisplatininducerad ototoxicitet är reversibel. Noggrann övervakning med audiometri ska ske innan behandlingen påbörjas och före de följande doserna av cisplatin. Vestibulär toxicitet har också rapporterats. (se avsnitt 4.8).

Allergiska reaktioner

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

Leverfunktion och hematologiska parametrar

De hematologiska parametrarna och leverfunktionen måste regelbundet kontrolleras.

Karcinogen potential

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

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

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället kan inträffa under administrering av cisplatin. På grund av risken för extravasation rekommenderas noggrann övervakning av infusionsstället med avseende på möjlig infiltration under läkemedelsadministreringen. Någon specifik behandling för extravasationsreaktioner är för närvarande inte känd.

Varning

Detta cytostatikum har mer uttalad toxicitet än vad som vanligtvis förekommer vid antineoplastisk kemoterapi.

Nefrotoxiciteten, som framförallt är kumulativ, är svår och kräver extra försiktighet vid administrationen (se avsnitt 4.2 och 4.8).

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

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

Den vätskeförlust som orsakas av kräkningar och diarré måste kompenseras.

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

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

Varning

Beredning av lösning för intravenös administrering

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Nefrotoxiska substanser:

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

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

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

Nefrotoxicitet orsakad av cisplatin kan förstärkas av samtidig behandling med blodtryckssänkande medel som innehåller furosemid, hydralazin, diazoxid eller propranolol. Dosen av allopurinol, kolkicin, probenecid och sulfinpyrazon kan behöva justeras om dessa

läkemedel används tillsammans med cisplatin eftersom cisplatin ökar serumkoncentrationen av urinsyra.

Samtidig användning av ifosfamid leder till ökad proteinutsöndring.

Ototoxiska substanser:

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

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

Försvagade levande vacciner:

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

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

Orala antikoagulantia:

Vid samtidig användning av orala antikoagulantia bör INR regelbundet kontrolleras.

Antihistaminer, fentiaziner med flera:

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

Antiepileptika:

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

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

Pyridoxin i kombination med altretamin:

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

Paklitaxel

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

Övriga

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

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

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

Kelerande medel som penicillamin kan minska cisplatinets effekt. Vid samtidig användning av cisplatin och ciklosporin ska den ökade immunsuppressionen med risk för lymfoproliferation beaktas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel till män och kvinnor

På grund av cisplatins genotoxiska potential (se avsnitt 5.3) måste fertila kvinnor använda effektiva preventivmedel och undvika att bli gravida under behandling med cisplatin och under 7 månader efter avslutad behandling. Män ska använda effektiva preventivmedel och ska uppmanas att inte avla barn under behandling med cisplatin och under 4 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 5.3).

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är dosberoende och kan vara kumulativa.

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

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

Denna lista är ordnad enligt organklass, MedDRA-term och frekvens enligt följande frekvenskategorier:

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

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

Infektioner och infestationer	
Vanliga	Sepsis
Ingen känd frekvens	Infektion ^a
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade	
Mindre vanliga	Akut leukemi
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga	Benmargssvikt, trombocytopeni, leukopeni, anemi
Ingen känd frekvens	Positivt Coombs test på hemolytisk anemi
Immunsystemet	
Mindre vanliga	Anafylaktoida ^b reaktioner
Endokrina systemet	
Ingen känd frekvens	Förhöjda amylasnivåer i blodet, otillräcklig sekretion av antidiuretiskt hormon
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Hyponatremi
Mindre vanliga	Hypomagnesemi
Sällsynta	Hyperkolesterolemi
Mycket sällsynta	Ökad mängd järn i blodet
Ingen känd frekvens	Dehydrering, hypokalemi, hypofosfatemi, hyperurikemi, hypokalcemi, tetani
Centrala och perifera nervsystemet	
Sällsynta	Kramper, perifer neuropati, leukoencefalopati, reversibelt bakre leukoencefalopatisyndrom
Ingen känd frekvens	Cerebrovaskulär händelse, hemorragisk stroke, ischemisk stroke, ageusi, cerebral arterit, Lhermittes tecken, myelopati, autonom neuropati
Ögon	
Ingen känd frekvens	Dimsyn, förvärvad färgblindhet, kortikal blindhet, optisk neurit, papillödem, retinal pigmentering
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Ototoxicitet
Ingen känd frekvens	Tinnitus, dövhet

Hjärtat	
Vanliga	Arytmi, bradykardi, takykardi
Sällsynta	Myokardinfarkt
Mycket sällsynta	Hjärtstillestånd
Ingen känd frekvens	Hjärtsjukdom
Blodkärl	
Vanliga	Venös tromboemboli
Ingen känd frekvens	Trombotisk mikroangiopati (hemolytiskt uremiskt syndrom), Raynauds fenomen
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	Dyspné, pneumoni och andningssvikt
Ingen känd frekvens	Lungemboli
Magtarmkanalen	
Mindre vanliga	Metallavlagring på tandköttet
Sällsynta	Stomatit
Ingen känd frekvens	Kräkningar, illamående, anorexi, hicka, diarré
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens	Förhöjda leverenzymmer, förhöjd bilirubinnivå i blodet
Hud och subkutan vävnad	
Ingen känd frekvens	Utslag, alopeci
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Ingen känd frekvens	Muskelspasmer
Njurar och urinvägar	
Ingen känd frekvens	Akut njursvikt, njursvikt ^c , renal tubulär störning
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	Onormal spermatogenes och ovulation, smärtsam gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Pyrexia
Ingen känd frekvens	Asteni, sjukdomskänsla, extravasering vid injektionsstället ^d

a: Infektionskomplikationer har lett till död hos vissa patienter.

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

FÖRSIKTIGHET ÄR VIKTIGT FÖR ATT UNDVIKA EN OAVSIKTLIG ÖVERDOSERING.

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

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

Behandlingen vid överdosering består av allmänna stödåtgärder.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Platinaföreningar ATC-kod: L01XA01

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

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

Cisplatin verkar inte vara cellcykelspecifikt.

Cisplatins cytotoxiska effekt orsakas av bindningen till samtliga DNA-baser, där guanins och adenosins N-7-position föredras.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

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

Metabolism

Mer än 90 % av totalt plasma-cisplatin är proteinbundet, möjligen irreversibelt, två timmar efter administrering. Den proteinbundna fraktionen har ingen antineoplastisk aktivitet.

Cisplatin har icke-linjär farmakokinetik. Cisplatin omvandlas icke-enzymatiskt till en eller flera metaboliter.

Eliminering

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

$t_{1/2}$ (distributionsfas): 10-60 minuter

$t_{1/2}$ (eliminationsfas): ungefär 2-5 dagar

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kronisk toxicitet

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

Mutagenicitet och karcinogenicitet

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

Reproduktionstoxicitet

Fertilitet: Gonadhämning som medför amenorré eller azoospermi, ibland t o m irreversibel infertilitet har observerats.

Graviditet: Cisplatin är embryotoxiskt och teratogent hos möss och råttor (missbildningar har rapporterats för båda djurslagen).

Amning: Cisplatin går över i bröstmjölk.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Saltsyra

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Cisplatin reagerar med metalliskt aluminium och bildar en svart platinafällning. Användning av intravenösa set, nålar, katetrar och injektionssprutor av aluminium ska undvikas.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6. Cisplatin 1 mg/ml får ej spädas med enbart glukoslösning 5 % eller manitollosning 5 % utan endast med de blandningar som även innehåller natriumklorid, som anges i avsnitt 6.6.

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

6.3 Hållbarhet

2 år.

Stabilitet efter första öppnande:

Injektionsflaskor med 10 mg/10 ml och 20 mg/20 ml

Endast för engångsbruk. Kassera allt oanvänt innehåll. Drag upp lösningen från injektionsflaskan omedelbart före användning.

Injektionsflaskor med 50 mg/50 ml och 100 mg/100 ml

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

Efter spädning (se avsnitt 6.6).

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

- natriumkloridlösning 0,9 mg/ml;
- blandning av natriumkloridlösning 0,9 mg/ml och glukoslösning 5 % (1:1);
- blandning av natriumkloridlösning 0,9 mg/ml och mannitolösning 5 % (1:1).

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Beredning av lösning ska ske under aseptiska förhållanden. För spädning av koncentrat kan en av följande lösningar användas:

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

Beredning av Cisplatin Ebewe infusionslösning:

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

Den utspädda lösningen ska administreras endast genom intravenös infusion (se avsnitt 4.2).

Endast klara och färglösa till gulaktiga lösningar utan synliga partiklar ska användas.

Det utspädda läkemedlet är endast för engångsbruk.

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

Se även lokala bestämmelser angående hantering av cytotoxiska ämnen.

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

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

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

17318

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2001-11-02
Datum för den senaste förnyelsen: 2007-05-14

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-10-18