

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cisplatin Accord 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 1 mg cisplatin.

10 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 10 mg cisplatin

25 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 25 mg cisplatin

50 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 50 mg cisplatin

100 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 100 mg cisplatin

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: Hver ml oppløsning inneholder 3,5 mg natrium. For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs til lysegul oppløsning i et gult hetteglass, tilnærmet fritt for partikler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Cisplatin er til behandling av:

- avansert eller metastatisk testikkelkreft
- avansert eller metastatisk eggstokkreft
- avansert eller metastatisk blærekarsinom
- avansert eller metastatisk skvamøst cellekarsinom i hode og nakke
- avansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekarsinom
- avansert eller metastatisk småcellet lungekarsinom.
- Cisplatin er indisert ved behandling av cervikalt karsinom i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske midler eller radioterapi.
- Cisplatin kan brukes som monoterapi og i kombinasjonsterapi

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og pediatrik populasjon

Cisplatin-dosen avhenger av den primære sykdommen, forventet reaksjon, og hvorvidt cisplatin brukes som monoterapi eller som en komponent i kombinert kjemoterapi. Anvisningene for dosering gjelder for både voksne og barn.

Ved monoterapi anbefales følgende to doseringer:

- Enkel dose med 50 til 120 mg/m² kroppsoverflate hver 3. til 4. uke;
- 15 til 20 mg/m²/dag i fem dager, hver 3. til 4. uke.

Hvis cisplatin brukes ved kombinert terapi, må cisplatin-dosen reduseres, En normal dose er 20 mg/m² eller mer én gang hver 3. til 4. uke.

Ved behandling av livmorhalskreft brukes cisplatin i kombinasjon med radioterapi eller andre kjemoterapeutika. En normal dose er 40 mg/m² ukentlig i 6 uker.

For advarsler og forholdsregler som bør tas i betraktning før start av neste behandlingssyklus, se pkt. 4.4.

Hos pasienter med renal dysfunksjon eller bemærksdepresjon, bør dosen reduseres adekvat (se pkt. 4.3).

Administrasjonsmåte

Cisplatin infusjonsvæske tilberedt i henhold til anvisningene (se pkt. 6.6) skal administreres via intravenøs infusjon i løpet av 6 til 8 timer.

Hydrering

Adekvat hydrering må opprettholdes fra 2 til 12 timer før administrasjon til minst 6 timer etter administrasjon av cisplatin. Hydrering er nødvendig for å sikre tilstrekkelig diurese under og etter behandling med cisplatin. Dette oppnås ved hjelp av intravenøs infusjon av en av følgende oppløsninger:

- natriumkloridoppløsning 0,9 %
- blanding av natriumkloridoppløsning 0,9 % og glukoseoppløsning 5 % (1:1).

Hydrering før behandling med cisplatin:

Intravenøs infusjon av 100 til 200 ml/time i løpet av 6 til 12 timer, med et totalt volum på minst 1 liter.

Hydrering etter avsluttet administrasjon av cisplatin:

Intravenøs infusjon av ytterligere 2 liter med en hastighet på 100 til 200 ml pr. time i løpet av 6 til 12 timer.

Tvungen diurese kan være nødvendig hvis utskillelsen av urin er mindre enn 100 til 200 ml/time etter hydrering. Tvungen diurese kan oppnås via intravenøs administrasjon av 37,5 g mannitol som en 10 % oppløsning (375 ml mannitol oppløsning 10 %), eller ved administrasjon av et diuretikum hvis nyrefunksjonen er normal.

Administrasjon av mannitol eller et diuretikum er også nødvendig når den administrerte cisplatin-dosen er høyere enn 60 mg/m² av BSA.

Pasienten må drikke store mengder væske i ett døgn etter infusjon med cisplatin for å sikre adekvat utskillelse av urin.

Cisplatin 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal tynnes ut før administrering. Se pkt. 4.4 og 6.6 for instruksjoner om fortynning av produktet før administrering.

Selv om cisplatin vanligvis administreres intravenøst, har legemidlet også blitt gitt ved intraperitoneal instillasjon hos pasienter med intraperitoneale maligniteter (f.eks. livmorsvulster).

Når det gjelder administrering, må utstyret som kan komme i kontakt med cisplatin, ikke inneholde aluminium.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor cisplatin eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller andre platinumforbindelser.

Cisplatin induserer nefrotoksisitet som er kumulativ. Bruk er derfor kontraindisert hos pasienter med eksisterende nedsatt nyrefunksjon.

Cisplatin er også vist å være nevrotoksisk (særlig ototoksisk) og burde ikke gis til pasienter med eksisterende nedsatt hørsel.

Cisplatin er også kontraindisert hos myelosuppressive pasienter og pasienter som er dehydrerte.

Pasienter som bruker cisplatin skal ikke amme (se pkt. 4.6)

Samtidig administrering av gulfeber vaksine er kontraindisert.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Cisplatin kan kun administreres under tilsyn av leger som er kvalifisert innen onkologi og under forhold som tilrettelegger for adekvat monitorering og overvåking. Egnert utstyr skal være tilgjengelig for å kontrollere anafylaktiske reaksjoner.

Cisplatin reagerer med metallisk aluminium og danner en svart platinautfelling. Alle IV-sett, nåler, katetere og sprøyter som inneholder aluminium, må unngås.

Før oppløsningen administreres til en pasient, må man kontrollere at oppløsningen er klar og uten partikler.

Cisplatin infusjonsvæsken skal ikke blandes med andre legemidler eller additiver.

Egnert overvåking og administrasjon av behandlingen og dens komplikasjoner er kun mulig dersom det er stilt en tilstrekkelig diagnose og egnede behandlingsforhold er tilgjengelig.

Vurder følgende parametre og organfunksjoner før, under og etter administrasjon av cisplatin:

- nyrefunksjon

- leverfunksjon
- hematopoietiske funksjoner (antall røde blodceller, hvite blodceller og trombocytter)
- elektrolyttnivåer i serum (kalsium, natrium, kalium, magnesium).

Disse prøvene bør gjentas hver uke i løpet av behandlingen med cisplatin.

Gjentatt administrering av cisplatin bør utsettes inntil normale verdier av følgende parametre er oppnådd:

- serumkreatinin ≤ 130 mikromol/liter (1,5 mg/100 ml)
- urea < 25 mg/dl
- hvite blodceller > 4000 /mikroliter ($> 4,0 \times 10^9/l$)
- trombocytter $> 100\ 000$ /mikroliter ($> 100 \times 10^9/l$)
- audiogram: resultater innenfor normalt område

Nefrotoksisitet

Cisplatin forårsaker alvorlig, kumulativ nefrotoksisitet. Dette kan potensières av aminoglykosid antibiotika. Cisplatin skal ikke gis oftere enn én gang hver 3-4 uke.

For å opprettholde urineringsmengde og redusere nyretoksisitet anbefales det at cisplatin administreres som en intravenøs infusjon i løpet av 6 til 8 timer (se pkt. 4.2).

Gjentatte regimer med cisplatin skal ikke gis med mindre nivåer av serumkreatinin er under 1,5 mg/100 ml (130 mikromol/liter) eller blodurea er under 55 mg/100 ml (9 mmol/l), og sirkulerende blodnivåer er på et akseptabelt nivå. Ettersom nyretoksisitet av cisplatin er kumulativt, skal BUN, serumkreatinin eller glomerulær filtreringshastighet (GFR) / kreatininclearancerate (CrCl) måles før oppstart av behandling og før hvert påfølgende regime.

Adekvat hydrering skal tilveiebringes før og under behandlingen og midler for å redusere risikoen av nyretoksisitet.

En urineringsmengde på 100 ml/time eller mer vil kunne minimere nefrotoksisiteten til cisplatin. Dette kan oppnås ved prehydrering med 2 liter av en egnet intravenøs løsning og lignende hydreringsbehandling etter at cisplatin er gitt (anbefalt mengde er 2 500 ml/m² BSA/24 timer). Dersom kraftig hydrering er utilstrekkelig til å opprettholde tilstrekkelig urineringsmengde, kan et osmotisk diuretikum gis (f.eks. 10 % mannitoloppløsning).

Forsiktighet bør ivaretas når pasienter som behandles med cisplatin, gis samtidige behandlinger med andre potensielt nefrotoksiske legemidler (se pkt. 4.5).

Benmargsfunksjon

Perifere blodtellingar bør overvåkes med jevne mellomrom hos pasienter som får cisplatin. Selv om hematologisk toksisitet vanligvis er moderat og reversibel, kan alvorlig trombocytopeni og leukopeni forekomme. Hos pasienter som utvikler trombocytopeni, anbefales det å følge spesielle forholdsregler; forsiktighet ved bruk av invasive prosedyrer; oppmerksomhet på tegn på blødning eller blåmerker; prøver av urin, avføring og oppkast for eventuelt okkult blod; unngå aspirin og andre NSAID-er. Pasienter som har utviklet leukopeni, bør observeres nøye for tegn på infeksjon og kan eventuelt trenge antibiotika og blodprodukttransfusjon (se pkt. 4.8).

Sentralnervesystemfunksjon

Cisplatin er kjent for å indusere nevrotoksisitet. Nevrologiske undersøkelser ved jevne mellomrom er derfor forsvarlig hos pasienter som får behandling som inneholder cisplatin.

Det er rapportert om alvorlige tilfeller av nevropatier.

Disse nevropatiene kan være irreversible og kan manifesteres ved parestesi, arefleksi, propioseptiv tap og en følelse av vibrasjoner. Det har også vært rapportert om tap av motorisk funksjon.

Ototoksisitet

Cisplatin kan produsere kumulativ ototoksisitet, som er mer sannsynlig ved høydoseregimer. Audiometri bør foretas før behandlingsstart og gjentatte audiogrammer bør foretas når hørselssymptomer oppstår eller kliniske endringer i hørsel er tydelig. Klinisk viktig nedgang i hørselsfunksjonen kan kreve doseendringer eller seponering av behandling. Vestibulær toksisitet har også vært rapportert (se pkt. 4.8).

Ototoksisitet har vært observert hos opptil 31 % av pasientene som er behandlet med en enkeltdose cisplatin 50 mg/m^2 og manifesteres ved tinnitus og/eller hørselstap i høyfrekvensområdet (4000 til 8000 Hz). Redusert evne til å høre konversasjonstoner kan oppstå av og til. Ototoksisk effekt kan være mer uttalt hos barn som får cisplatin. Hørselstap kan være uni- eller bilateralt og oppstår gjerne oftere og i mer alvorlig grad ved gjentatte doser. I sjeldne tilfeller er det rapportert om døvhets etter startdose med cisplatin. Ototoksisitet kan forsterkes ved tidligere samtidig kraniestråling og kan være relatert til maksimale plasmakonsentrasjoner av cisplatin. Det er uklart om cisplatinindusert ototoksisitet er reversibelt.

Nøye overvåking må også foretas med tanke på ototoksisitet, myelodepresjon og anafylaktiske reaksjoner (se pkt. 4.8).

Allergisk fenomen

Som for andre platinabaserte produkter kan det oppstå overfølsomhetsreaksjoner, for det meste under perfusjon, som nødvendiggjør at perfusjonen stanses, og at det gis egnet symptomatisk behandling. Det har vært rapportert om kryssreaksjoner, noen ganger dødelige, for alle platinaforbindelser (se pkt 4.3 og 4.8)

Leverfunksjon og hematologisk formulering

Den hematologiske formuleringen og leverfunksjonen må overvåkes med jevne mellomrom.

Karsinogent potensial

Hos mennesker har i sjeldne tilfeller forekomst av akutt leukemi sammenfalt med bruk av cisplatin, som vanligvis har vært forbundet med andre leukemogene legemidler.

Cisplatin er karsinogent hos mus og rotter (se pkt. 5.3).

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Reaksjoner kan oppstå på injeksjonsstedet under administrasjon av cisplatin. Gitt muligheten for ekstravasasjon anbefales det å nøye overvåke infusjonsstedet for mulig infiltrering under administrasjon av legemidlet. Det finnes ingen kjent, spesifikk behandling for ekstravasasjonsreaksjoner.

Gastrointestinale effekter

Kvalme og oppkast kan være intenst og adekvat antiemetisk behandling kan være nødvendig.

Immunosuppressive effekter / økt infeksjonsrisiko

Administrering av levende eller levende svekkede vaksiner hos pasienter som er immunkompromitterte på grunn av kjemoterapeutika kan resultere i alvorlige eller fatale infeksjoner. Vaksiner med en levende svekket vaksine bør unngås hos pasienter som får cisplatin. Drepte eller inaktiverede vaksiner kan gis, responsen kan imidlertid være redusert. Gulfebervaksine er sterkt kontraindisert på grunn av risikoen for fatal systemisk vaksinasjonssykdom (se pkt. 4.3).

Advarsel om hjelpestoff(er)

Dette legemidlet inneholder 3,5 mg natrium per ml. Dette tilsvarer 0,18 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Cisplatin kan tilberedes ytterligere for administrasjon med natriumholdige oppløsninger (se pkt. 6.6). Dette bør vurderes i forhold til totalt natrium fra alle kilder som vil bli administrert til pasienten.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Cisplatin kan brukes i kombinasjon med andre cytostatika med tilsvarende virkningsmekanismer. Additiv toksisitet kan forekomme i slike tilfeller.

Myelosuppresjon induisert av cisplatin vil være additiv til eksisterende nedsettelse eller til lignende toksisitet av andre midler som cefaloridin, furosemid, aminoglykosider osv. som administreres samtidig.

Nefrotoksiske stoffer:

Samtidig administrasjon av nefrotoksiske (f.eks. cefalosporiner, aminoglykosider, amfotericin B eller kontrastmidler) legemidler forsterker den toksiske effekten av cisplatin på nyrene. *Nefrotoksitet* kan forverres av aminoglykosidantibiotika administrert samtidig eller 1–2 uker etter behandling med cisplatin. Samtidig bruk av andre potensielt nefrotoksiske legemidler (f.eks. amfotericin B) er ikke anbefalt under behandling med cisplatin.

Legemidler som skilles ut renalt:

Under eller etter behandling med cisplatin, bør man utvise forsiktighet med substanser som hovedsakelig elimineres i nyrene, f.eks. cytostatika som bleomycin og metotreksat, på grunn av den potensielt reduserte nyreelimineringen.

Nyretoksisiteten til ifosfamid kan være større når midlet brukes sammen med cisplatin eller hos pasienter som tidligere har fått cisplatin.

Det oppsto reduksjon i blodets litiumverdier i noen få tilfeller etter behandling med cisplatin kombinert med bleomycin og etoposid. Derfor anbefales det å overvåke litiumverdiene.

Ototoksiske stoffer:

Samtidig og/eller sekvensiell administrasjon av ototoksiske legemidler (f.eks. aminoglykosider, loop-diuretika) vil potensierte den toksiske effekten av cisplatin på hørselsfunksjonen, spesielt ved nedsatt nyrefunksjon. Bortsett fra hos pasienter som får doser av cisplatin over 60 mg/m² BSA, med urinsekresjon under 1000 ml per 24 timer, må ingen tvunget diurese med loopdiuretika brukes med tanke på mulig skade av nyreveiene og ototoksisitet.

Ifosfamid kan øke hørselstapet på grunn av cisplatin.

Orale antikoagulanter:

Ved samtidig bruk av orale antikoagulanter bør INR kontrolleres regelmessig.

Antihistaminer, fenotiaziner og andre:

Samtidig bruk av antihistaminer, buclizin, cyclizin, loksapin, meclozin, fenotiaziner, tioksantener eller trimetobenzamider kan maskere ototoksisitetssymptomer (som svimmelhet og tinnitus).

Kombinasjon av pyridoksin + altretamin:

Ved en randomisert studie av behandling av avansert ovarialkreft ble responstiden negativt påvirket når pyroksidin ble brukt sammen med altretamin (heksametylamin) og cisplatin.

Paclitaxel:

Behandling med cisplatin før en infusjon med paclitaxel kan redusere clearance av paclitaxel med 33 %, og kan derfor intensivere nevrotoksisitet.

Antikonvulsiva/antiepileptika:

Serumkonsentrasjoner av antikonvulsiva kan finnes i kroppen i subterapeutiske nivåer under behandling med cisplatin. For eksempel: Ved samtidig bruk av cisplatin og fenytoin kan serumkonsentrasjonen av fenytoin bli redusert. Dette er sannsynligvis forårsaket av redusert absorpsjon og/eller økt metabolisme. Det bør foretas plasmakonsentrasjonsmålinger av feytoin, og dosen må justeres etter disse målingene.

Giktmidler:

Cisplatin kan øke konsentrasjonen av urinsyre i blodet, og derfor kan det være nødvendig å justere dosen hos pasienter som samtidig tar giktmidler som allopurinol, kolkisin, probenecid eller sulfinpyrazon, for å kontrollere hyperurikemi og gikt.

Cisplatin kan ha interaksjon med aluminium (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ikke tilstrekkelige data på bruken av cisplatin hos gravide kvinner, men basert på de farmakologiske egenskapene antas det at cisplatin kan forårsake alvorlige fødselsdefekter. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se punkt 5.3). Cisplatin skal ikke brukes under graviditet med mindre legen vurderer risikoen for den enkelte pasient å være berettiget.

Fertile kvinner / Prevensjon hos menn og kvinner

Under behandling med cisplatin og i minst de påfølgende 6 månedene må egnede tiltak treffes for å unngå svangerskap, dette gjelder pasienter av begge kjønn.

Genetisk konsultasjon anbefales hvis pasienter ønsker å få barn etter avsluttet behandling.

Amming

Cisplatin utskilles i morsmelk. Cisplatin er kontraindisert hos de som ammer (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Fordi behandling med cisplatin kan forårsake irreversibel infertilitet, anbefales det at menn som ønsker å få barn i fremtiden, ber om veiledning angående kryokonservering av sæd før behandlingen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Bivirkningsprofilen til cisplatin (som nevrotoksisitet) kan imidlertid påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De oftest rapporterte bivirkningene med cisplatin var hematologiske (leukopeni, trombocytopeni og anemi), gastrointestinale (anoreksi, kvalme, brekninger og diaré), øresykdommer (nedsatt hørsel), nyresykdommer (nyresvikt, nefrotoksisitet, hyperurikemi) og feber.

Alvorlige toksiske effekter på nyrer, benmarg og ører er rapportert i opptil en tredjedel av pasienter som fikk en enkel dose med cisplatin. Effektene er som regel doserelaterte og kumulative. Ototoksisitet kan være mer alvorlig hos barn.

Frekvenser angis ved bruk av følgende konvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $\leq 1/1\ 000$), svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell over bivirkninger som er rapportert ved klinisk erfaring eller etter markedsføring

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	Ikke kjent	Infeksjon ^a
	Vanlige	Sepsis
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Svært vanlige	Benmargssvikt, trombocytopeni, leukopeni, anemi
	Ikke kjent	Coombs positiv hemolytisk anemi
<i>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</i>	Sjeldne	Akutt leukemi
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Mindre vanlige	Anafylaktoide ^b reaksjoner
<i>Endokrine sykdommer</i>	Ikke kjent	Økt blodamylase, unormal utskilling av antidiuretisk hormon (SIADH)
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Ikke kjent	Dehydrering, hypokalemi, hypofosfatemi, hyperurisemi, hypokalsemi, tetani
	Mindre vanlige	Hypomagnesemi
	Svært vanlige	Hyponatremi
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Ikke kjent	Cerebrovaskulære hendelser, hemoragisk slag, iskemisk slag, ageusi, cerebral arteritt, Lhermittes tegn, myelopati, autonom nevropati
	Sjeldne	Konvulsjoner, perifer nevropati, leukoencefalopati, reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom
<i>Øyesykdommer</i>	Ikke kjent	Uklart syn, ervervet fargeblindhet, kortikal blindhet, optisk nevritt, papillødem, retinal pigmentering
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>	Mindre vanlige	Ototoksisitet
	Ikke kjent	Tinnitus, døvhhet
<i>Hjertesykdommer</i>	Ikke kjent	Hjertelidelse
	Vanlige	Arytmi, bradykardi, takykardi
	Sjeldne	Myokardinfarkt
	Svært sjeldne	Hjertestans
<i>Karsykdommer</i>	Vanlige	Venøs tromboembolisme
	Ikke kjent	Trombotisk mikroangiopati (hemolytisk uremisk syndrom), Raynauds fenomen
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Ikke kjent	Oppkast, kvalme, anoreksi, hikke, diaré
	Sjeldne	Stomatitt
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	Ikke kjent	Økte leverenzymer, økt bilirubinnivå i blodet
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	Ikke kjent	Lungeemboli
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Ikke kjent	Utslett, alopesi

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ikke kjent	Muskelspasmer
Sykdommer i nyre- og urinveier	Ikke kjent	Akutt nyresvikt, nyresvikt ^c , lidelser i nyretubuli
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Unormal spermatogenese
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ikke kjent	Pyreksi (svært vanlig), asteni, ubehag, ekstravasasjoner på injeksjonsstedet ^d

a: Infeksiøse komplikasjoner har ført til dødsfall hos noen pasienter.

b: Symptomer inkluderer ansiktsødem, rødme, trangpustethet, bronkospasme, takykardi og hypotensjon blir tatt med i parentes for anafylaktoid reaksjon i tabellen over bivirkningsfrekvens.

c: Forhøyninger i BUN og kreatinin, serumurinsyre og/eller en reduksjon i kreatininclearance er tatt med under nyreinsuffisens/-svikt.

d: Lokal mykvevstoksisitet inkludert vevscellulitt, fibrose og nekrose (vanlig), smerte (vanlig), ødem (vanlig) og erytem (vanlig) som resultatet av ekstravasasjon.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk:

www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

FORSIKTIGHET ER NØDVENDIG FOR Å FORHINDRE UTILSIKTET OVERDOSE.

Akutt overdose av cisplatin kan føre til en økning i dets forventede toksiske effekter, slik som nyresvikt, leversvikt, alvorlig nevrosensorisk toksisiteter (døvhets), okulær toksisitet (inkludert løsning av retina), signifikant myelosuppresjon, ikke-behandlingsbar kvalme og oppkast og/eller nevratt. Død kan også forekomme. Nyrefunksjon, kardiovaskulær funksjon og blodpanel bør overvåkes daglig for å vurdere potensiell toksisitet i disse systemene. Serumnivåer av magnesium og kalsium skal overvåkes nøye, i tillegg til symptomer og tegn på frivillig muskelirritabilitet. Hvis det oppstår symptomer på tetani, skal elektrolytt-supplementer administreres. Leverenzymene og urinsyre i serum skal også overvåkes daglig etter akutt overdosering.

Det finnes ingen spesifikk antidot ved overdosering av cisplatin. Hemodialyse er kun effektiv, og selv da delvis, i opptil 3 timer etter administrering. Hvis hemodialyse igangsettes 4 timer etter overdosen, har den liten effekt på elimineringen av cisplatin fra kroppen på grunn av rask og omfattende binding av platinum til plasmaproteiner.

Behandling ved en overdose består av generelle støttetiltak.

Hvis feber utvikles under langvarig myelosuppresjon, skal egnet antibiotikadekning igangsettes presumptivt etter innhenting av kulturer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antineoplastiske legemidler, platinasammensetninger, ATC-kode: L01XA01

Cisplatin er et antineoplastisk middel som inneholder platinum. Cisplatin har biokjemiske egenskaper som ligner bifunksjonelle alkyliserende midler. Legemidler hemmer DNA-syntese ved å danne krysskoblinger innad og mellom DNA. Protein og RNA syntese hemmes også i mindre grad.

Selv om hoved virkningsmekanismen ser ut til å være hemming av DNA-syntese, kan andre mekanismer, inkludert den økte tumorimmuniteten, bidra til den cisplatinets antineoplastiske aktivitet. Cisplatin har også immunsuppressive, strålesensibiliserende og antimikrobielle egenskaper. Cisplatin ser ikke ut til å være spesifikt for celledyklusser eller faser. Bortsett fra svulstceller er målvevene hovedsakelig de som karakteriseres av en rask celledyplifisering, som benmarg, gastrointestinal slimhinne og kjønnskirtler.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Cisplatin administreres vanligvis intravenøst, og en IV-infusjon over 6-8 timer foretrekkes. Under vanlige IV-infusjoner øker totalt platinumnivå i plasma gradvis og når toppen på slutten av infusjonen.

En bratt konsentrasjonsstigning mellom intraperitoneale og legemiddelnivåer i plasma kan oppnås ved hjelp av intraperitoneal administrering.

Distribusjon

Cisplatin absorberes godt av nyrer, lever, prostata og tarmen. Mer enn 90 % av de platinumholdige stoffene som finnes i blodet er bundet (muligens irreversibelt) til plasmaproteiner.

Penetrering til cerebrospinalvæsken (CSF) er dårlig selv om betydelige mengder av cisplatin kan detekteres i cerebrale tumorer.

Total clearance av platinum fra plasma er rask i løpet av de første fire timene etter intravenøs administrasjon. Etter dette blir den langsommere grunnet kovalent binding til serumproteiner. Nivåer av ubundet platinum faller med en halveringstid på 20 minutter til 1 time avhengig av raten til infusjonen.

Etter gjentatte behandlingsregimer ser det ut til at platinum akkumuleres i kroppsvev og har vært registrert i vev i opptil 6 måneder etter den siste dosen av legemidlet.

Biotransformasjon

Den metabolske skjebnen til cisplatin er ikke fullstendig kartlagt. Biotransformasjon oppstår ved hurtig ikke-enzymatisk konvertering til inaktive metabolitter, som enda ikke er fullstendig identifiserte.

Eliminasjon

Eliminasjon av intakt legemiddel og ulike platinuminnholdende biotransformerte produkter er via urinen. Omtrent 15-25 % av administrert platinim blir raskt utskilt i løpet av de første 2-4 timene etter administrasjon av cisplatin. Denne tidlige eliminasjonen er hovedsakelig intakt cisplatin. I løpet av de første 24 timene etter administrasjon er 20-80 % eliminert, og den gjenværende bestanddelen representerer legemiddel som er bundet i vev eller til plasmaproteiner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier av toksisitet ved gjentatt dosering er nyreskade, benmargsdepresjon, gastrointestinale sykdommer, ototoksitet, nevrotoksitet og immunsuppresjon observert ved nivåer lignende kliniske eksponeringsnivåer.

Prekliniske data indikerer at cisplatin er mutagent, gentoksisk og karsinogent. Lymfom i thymus, mammært adenokarsinom, fibro-liposarkom og lungeadenom ble rapportert i studier av gjentatt dosering med opptil 19 ukers varighet hos mus. Leukemi og renalt fibrosarkom ble rapportert fra studier med gjentatt dosering på opptil 3 uker hos rotter.

Prekliniske studier av mus viste at cisplatin forårsaket direkte skade på oocytter i primordiale follikler, med resulterende apoptose og ovarialdeplesjon. Cisplatin forårsaker testikkelskade og reduserte spermietall hos mus, primært via effekter på differensiert spermatogoni. Disse funnene antyder potensielt klinisk relevante effekter på mannlig og kvinnelig fertilitet som kan være irreversible.

Studier av utviklingstoksitet indikerer at cisplatin er embryotoksisk hos mus og rotter, og teratogent i begge arter ved eksponeringsnivåer lignende kliniske eksponeringsnivåer.

Studier av gnagere har vist at eksponering under drektighet kan forårsake tumorer hos avkom i voksen alder.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæske

6.2 Uforlikeligheter

Må ikke komme i kontakt med aluminium. Cisplatin kan reagere med metallisk aluminium og danne svart bunnfall av platina. Alle IV-sett, kanyler, katetere og sprøyter som inneholder aluminium bør unngås. Cisplatin brytes ned ved oppløsning i midler med lavt kloridinnhold. Kloridkonsentrasjonen bør minst tilsvare 0,45 % natriumklorid.

I mangel på undersøkelser av forlikelighet, må ikke dette legemidlet blandes med andre legemidler. Antioksidanter (for eksempel natriummetabisulfitt), bikarbonater (natriumbikarbonat), sulfater, fluorouracil og paklitaksel kan inaktivere cisplatin i infusjonssystemer.

Cisplatin bør kun brukes med fortynningsmidlene angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Før åpning

3 år

Etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet etter fortynning med infusjonsvæske, beskrevet i pkt. 6.6, angir at etter fortynning med anbefalt intravenøs væske, er cisplatin injeksjon stabil i 24 timer ved 20–25 °C romtemperatur. Den fortynnede oppløsningen bør beskyttes mot lys. Fortynnede oppløsninger bør ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Fra et mikrobiologisk ståsted, bør den fortynnede oppløsningen brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og -betingelser før bruk brukerens ansvar, og fortynning bør utføres i kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ufortynnet oppløsning:

Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Krystall eller bunnfall kan dannes som følge av eksponering for lave temperaturer. Hvis en uklar oppløsning (dvs. bunnfall eller krystall) observeres i hetteglasset, se pkt. 6.6.

For oppbevaringsbetingelser for det fortynnede legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

For 10 ml

10 ml gult hetteglass av type I med en grå propp av klorobutyl, forseglet med en avtakbar gjennomsiktig hvit forsegling av aluminium/20 mm avtakbar gjennomsiktig forsegling.

For 25 ml

30 ml gult hetteglass av type I med en grå propp av klorobutyl, forseglet med en avtakbar gjennomsiktig hvit forsegling av aluminium/20 mm avtakbar gjennomsiktig forsegling.

For 50 ml

50 ml gult hetteglass av type I med en grå propp av klorobutyl, forseglet med en avtakbar gjennomsiktig hvit forsegling av aluminium/20 mm avtakbar gjennomsiktig forsegling.

For 100 ml

100 ml gult hetteglass av type I med, en 20 mm, S127 – 4432/50 grå gummipropp, forseglet med 20 mm avtakbar gjennomsiktig hvit forsegling av aluminium/20 mm avtakbar gjennomsiktig forsegling.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for bruk, destruksjon og annen håndtering

Tilberedning og håndtering av legemidlet

Som med alle antineoplastiske legemidler, må man være påpasselig ved behandling av cisplatin. Må fortynnes før bruk. Fortynning bør utføres under aseptiske forhold av opplært personell i et område spesielt avsatt til dette. Beskyttende hansker bør brukes. Forholdsregler bør tas for å unngå kontakt med hud og slimhinner. Hvis hudkontakt likevel skulle inntreffe, bør huden vaskes med såpe og vann omgående. Prikking, svie og rødhet er observert ved hudkontakt. Ved kontakt med slimhinner bør det skylles med rikelige mengder vann. Dyspné, brystmerter, halsirritasjon og kvalme er rapportert etter innånding.

Gravide kvinner må unngå kontakt med cytostatika.

Avfallsstoffer fra kroppen og oppkast bør kasseres med omhu.

Hvis oppløsningen er uklar eller har uoppløselig bunnfall, bør flasken kastes.

En skadet flaske må betraktes og behandles med samme forsiktighet som kontaminert avfall. Kontaminert avfall må lagres i avfallsbeholdere merket spesifikt for dette. Se avsnittet "Destruksjon".

Tilberedning av den intravenøse administrasjonen

Ta det nødvendige oppløsningsvolumet fra flasken, og fortynn med minst 1 liter av følgende oppløsninger:

- natriumklorid 0,9 %
- blanding av natriumklorid 0,9 % / glukose 5 % (1:1), (resulterende endelige konsentrasjoner: natriumklorid 0,45 %, glukose 2,5 %)
- natriumklorid 0,9 % og 1,875 % mannitol til injeksjonsvæske
- natriumklorid 0,45 %, glukose 2,5 % og 1,875 % mannitol til injeksjonsvæske

Undersøk alltid injeksjonsvæsken før bruk. Hvis oppløsningen er uklar eller har uoppløselig bunnfall, må den ikke brukes. Oppløsningen skal kun administreres hvis den er klar og fri for partikler.

Hvis bunnfall eller krystall observeres i hetteglasset, skal det oppbevares i romtemperatur (20–25 °C) til oppløsningen er klar. Uåpnede beholdere skal beskyttes mot lys. Produktet skal kasseres hvis oppløsningen ikke blir klar etter kraftig rysting.

Må IKKE komme i kontakt med injeksjonsmateriale som inneholder aluminium.
Må IKKE administreres ufortynnet.

Vedrørende mikrobiologisk, kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk av ufortynnede oppløsninger, se pkt. 6.3.

Destruksjon

Alt materiale som er brukt til klargjøring og administrasjon, eller som har vært i kontakt med cisplatin på noen måte, må destrueres i samsvar med lokale cytotoksiske retningslinjer.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

08-6418

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20.10.2010
Dato for siste fornyelse: 03.06.2015

10. OPPDATERINGSDATO

01.06.2023