

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cisplatin "Ebewe" 0,5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

Cisplatin "Ebewe" 1 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 0,5 mg või 1 mg tsisplatiini.

INN. *Cisplatinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: ravim sisaldab 3,5 mg naatriumi ühes viaalis

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Kontsentraat on selge, värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kaugelearenenud või metastaseerunud

- munandivähk
- munasarjavähk
- kusepõiekartsinoom
- pea ja kaela skvamoosrakuline kartsinoom
- mitte-väikerakk-kopsukartsinoom
- väikerakk-kopsukartsinoom.

Emakakaela kartsinoomi ravi kombinatsioonis radioteraapiaga.

Tsisplatiini võib kasutada monoterapiana ja kombineeritud ravis.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Cisplatin "Ebewe" 0,5 mg/ml või 1 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat tuleb enne manustamist lahjendada (vt lõik 6.6).

Lahjendatud lahust tohib manustada ainult veeniinfusiooni teel (vt allpool). Manustamisel tuleb vältida alumiiniumi sisaldavaid vahendeid, mis võiksid sattuda kontakti tsisplatiiniga (nt infusioonisüsteemid, nõelad, kateetrid, süstlad; vt lõik 6.2).

Annustamine

Täiskasvanud ja lapsed

Tsisplatiini annus sõltub haigusest, oodatavast ravitoimest, individuaalsest ravivastusest ja sellest, kas tsisplatiini kasutatakse monoterapiana või kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega.

Annustamise üldised juhised kehtivad enamusele täiskasvanutest ja lastest.

Tsisplatiini monoterapia korral soovitatakse kahte annustamisrežiimi:

- 50...120 mg/m² ühe annusena veeni iga 3...4 nädala järel;

- 15...20 mg/m²/päevas 5 päeva järjest iga 3...4 nädala järel.

Kombineeritud keemiaravi korral tuleb annuseid vähendada. Tsisplatiini tavaline annus on 20 mg/m² või rohkem iga 3...4 nädala järel.

Enne järgmise ravitsükli alustamist peab arvetama hoiatuste ja ettevaatusabinõusdega (vt lõik 4.4).

Annust tuleb vähendada neerufunktsiooni häirega ja luuüdi supressiooniga patsientidel.

Manustamisviis

Tsisplatiini lahus tuleb valmistada vastavalt juhistele (vt lõik 6.6) ja manustada veeniinfusioonina 6...8 tunni vältel.

2...12 tundi enne tsisplatiini manustamist ja vähemalt 6 tundi pärast seda tuleb tagada adekvaatne hüdreerimine. Ravieelne hüdreerimine on vajalik diureesi tagamiseks tsisplatiini manustamise ajal ja pärast manustamist. Hüdreerimiseks manustatakse veeniinfusioonina ühte järgmistest lahustest:

- 0,9% naatriumkloriid,
- 0,9% naatriumkloriidi ja 5% glükoosi segu (1:1).

Ravieelseks hüdreerimiseks manustatakse 100...200 ml/tunnis 2...12 tunni jooksul.

Ravijärgseks hüdreerimiseks manustatakse veel 2 liitrit infusioonikiirusega 100...200 ml/tunnis 6...12 tunni jooksul.

Kui pärast hüdreerimist on uriinieritus väiksem kui 100...200 ml/tunnis, tuleb diureesi forsseerida. Selleks manustatakse veeni 37,5 g mannitooli 10% lahusega (375 ml 10% mannitoolilahust). Normaalse neerufunktsiooni korral võib manustada ka diureetikumi. Mannitooli või diureetikumi manustamine on soovitatav ka juhul, kui tsisplatiini annus on suurem kui 60 mg/m².

Adekvaatse uriinierituse säilitamiseks peab patsient pärast tsisplatiini infusiooni jooma suurtes kogustes vedelikku veel vähemalt 24 tunni jooksul.

4.3 Vastunäidustused

Tsisplatiin on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb

- anamneesis ülitundlikkus toimeaine või teiste plaatinat sisaldavate preparaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes,
- neerukahjustus (tsisplatiin põhjustab kumulatiivset nefrotoksilisust),
- kuulmiskahjustus (tsisplatiin on kumulatiivselt neurotoksiline, eriti ototoksiline),
- müelosupressioon,
- dehüdratsioon.

Tsisplatiini saavad patsiendid ei tohi lapsele rinda anda (vt lõik 4.6).

Samaaegne kollapalaviku vaktsiini manustamine on vastunäidustatud.

Profülaktiliseks kasutamiseks on vastunäidustatud kombinatsioon fenütoiiniga (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tsisplatiin reageerib metallilise alumiiniumiga ja moodustab musta plaatina sademe. Kõiki alumiiniumi sisaldavaid intravenoosseid vahendeid, nõelu, kateetreid ja süstlaid tuleb vältida.

Tsisplatiini tohib manustada ainult vähivastases keemiaravis kogenud eriarsti järelevalve all.

Ravi ja selle tüsistuste asjakohane jälgimine ning ravi on võimalikud ainult juhul, kui on pandud õige diagnoos ja määratud täpsed ravitingimused.

Enne, ravi ajal ja pärast ravi tsisplatiiniga tuleb määrata järgmised organfunktsioonide parameetrid:

- neerufunktsioon;;
- maksafunktsioon;
- vere loome funktsioon (punaste ja valgete vereliblede ning trombotsüütide arv);
- seerumi elektrolüütide sisaldus (kaltsium, naatrium, kaalium, magneesium).

Neid uuringuid tuleb teha igal nädalal kogu tsisplatiinravi vältel.

Tsisplatiini korduv manustamine tuleb edasi lükata seni, kuni järgmised parameetrid on saavutanud normväärtuse:

- seerumi kreatiniinisaldus vastavalt $\leq 130 \mu\text{mol/l}$ (1,5 mg/dl);
- ureasisaldus $< 25 \text{ mg/dl}$;
- valgete vereliblede arv vastavalt $> 4000/\mu\text{l}$ ($> 4,0 \times 10^9/\text{l}$);
- trombotsüütide arv vastavalt $> 100\,000/\mu\text{l}$ ($> 100 \times 10^9/\text{l}$);
- audiogrammi tulemus normi piires.

Nefrotoksilisus

Tsisplatiin põhjustab raskekujulist kumulatiivset nefrotoksilisust mida võib võimendada aminoglükosiidantibootikumide manustamine. Tsisplatiini nefrotoksilisust võib vähendada uriinieritus 100 ml/tunnis või üle selle. Seda aitab saavutada eelnev hüdratsioon 2 l sobiva lahuse intravenoosse infusiooniga ning samuti pärast tsisplatiini manustamist (soovitav 2500 ml/m²/24 h). Kui tugev hüdratsioon ei taga uriini eritumistpiisaval määral, võib manustada osmootset diureetikumi (nt mannitool).

Neuropaatiad

On teatud raskekujulise neuropaatia juhtudest. Selline neuropaatia võib olla pöördumatu ja avalduda paresteesiana, arefleksiana ning propriotseptiivse ja vibratsioonitundlikkuse kaona. Teatud on ka motoorika kadumisest. Regulaarselt tuleb teha neuroloogiline läbivaatus.

Ototoksilisus

31% patsientidest, kellele manustati ühekordselt tsisplatiini annuses 50 mg/m², täheldati ototoksilisust, mis väljendus tinnituse ja/või kuulmiskaona kõrgetel sagedustel (4000...8000 Hz). Üksikjuhtudel võib väheneda kuulmisvõime tavakõne sagedusvahemikus. Tsisplatiiniga ravitavatel lastel võib ototoksiline toime olla tugevam. Kuulmiskadu võib olla ühe- või kahepoolne ning korduval manustamisel sageneb ja muutub raskekujulisemaks. Kurtuse teket on pärast tsisplatiini esmast annust täheldatud siiski harva. Ototoksilisust võib võimendada samaaegne peapiirkonna kiiritusravi ja see võib olla seotud tsisplatiini maksimaalse kontsentratsiooniga vereplasmas. Ei ole teada kas tsisplatiini põhjustatud ototoksilisus on pöörduv. Enne ravi alustamist tsisplatiiniga ja enne iga ravitsükli algust tuleb hoolikalt kontrollida kuulmist audiomeetriliselt. Teatud on ka vestibulaarsest toksilisusest (vt lõik 4.8).

Allergiline reaktsioon

Sarnaselt teiste platinat sisaldavate ravimitega tekivad ülitundlikkusreaktsioonid enamasti manustamise ajal ja vajavad manustamise katkestamist ning vastavat sümptomaatilist ravi. Kõikide platinat sisaldavate preparaatidega on täheldatud ristreaktsioone, mis mõnikord on fataalsed (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Maksafunktsioon ja hematoloogilised näitajad

Regulaarselt tuleb kontrollida vere rakulist koostist ja maksatalitluse laboratuurseid näitajaid.

Kantserogeensus

Harvadel juhtudel on tsisplatiini manustamisel inimesele tekkinud äge leukeemia, üldiselt seoses teiste leukeemiat põhjustavate ainetega.

Tsisplatiin on bakteriaalne mutageen ja põhjustab kromosoommutatsioone loomrakkude kultuurides. Kartsinogeenne toime on võimalik, kuid ei ole tõestatud. Hiirtel on tsisplatiin teratogeenne ja embrüotoksiline.

Süstekohta reaktsioonid

Tsisplatiini manustamise ajal võivad ilmned süstekoha reaktsioonid. Ekstravasatsiooni ohu tõttu on soovitatav ravimi manustamise ajal hoolikalt jälgida võimaliku infiltratsiooni teket süsteakohtas. Ekstravasatsioonireaktsiooni spetsiifilist ravi praeguseks ei tunta.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes viaalis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

Hoiatus

Tsisplatiin on märkimisväärselt toksilisem kui kasvavavastane keemiaravi üldiselt. Neerutoksilisus, mis on eelkõige kumulatiivne, on tõsine ja vajab erilist ettevaatust manustamise ajal (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Tsisplatiini manustamise järel esineb sageli iiveldust, oksendamist ja kõhulahtisust (vt lõik 4.8). Enamikul patsientidel kaovad need sümptomid 24 tunni möödumisel. Vähem tõsine iiveldus ja isupuudus võivad kesta kuni 7 päeva pärast ravi.

Iiveldus ja oksendamine võivad olla intensiivsed ja vajada adekvaatset antiemeetilist ravi. Iivelduse ja oksendamise leevendamiseks või ennetamiseks võib olla efektiivne oksendamisvastaste ravimite profülaktiline manustamine. Oksendamisest ja kõhulahtisusest tingitud vedelikukaotust tuleb kompenseerida.

Ototoksilisuse, müelodepressiooni ja anafülaktiliste reaktsioonide tõttu on vajalik hoolikas jälgimine (vt lõik 4.8).

Tsisplatiinil on näidatud mutageenset toimet. Sellel võib olla ka fertiilsust kahjustav toime. Teistel antineoplastilisel ühenditel on kantserogeenne toime ja seda tuleb tsisplatiini pikaajalisel kasutamisel meeles pidada.

Hoiatus

Intravenoosse lahuse valmistamine

Nagu teiste potentsiaalselt toksiliste ravimite puhul, peab ka tsisplatiini käsitsemisel olema ettevaatlik. Juhuslikul kokkupuutel tootega on võimalik nahakahjustus. Soovitav on kanda kindaid. Kui tsisplatiini lahus puutub kokku naha või limaskestadega, tuleb nahka ja limaskesti pesta rohke seebi ja veega. Soovitav on järgida asjakohaseid tsütostaatikumide käsitsemise ja hävitamise protseduure.

Enne patsiendile manustamist tuleb veenduda, et lahus on selge ega sisalda osakesi.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Nefrotoksilised ained

Samaaegne manustamine koos nefrotoksiliste (nt tsefalosporiinid, aminoglükosiidid, amfoteritsiin B või kontrastained) või ototoksiliste ravimitega võimendab tsisplatiini toksilist toimet neerudele. Ravi ajal tsisplatiiniga ja pärast seda on peamiselt renaalselt erituvate ainete, nt tsütostaatikumide nagu bleomütsiini ja metotreksaadi puhul vajalik ettevaatus, sest on võimalik nende eliminatsiooni vähenemine neerude kaudu.

Ifosfamiidi nefrotoksiline toime võib suureneada samaaegsel manustamisel tsisplatiiniga või patsientidel, kellele on varasemalt manustatud tsisplatiini.

Mõnel juhtul on pärast ravi tsisplatiiniga kombinatsioonis bleomütsiini ja etoposiidiga täheldatud liitiumisisalduse langust veres. Seetõttu on soovitatav jälgida liitiumi taset veres.

Tsisplatiinist põhjustatud nefrotoksilisust võib suurendada samaaegne ravi hüpertensioonivastaste ravimitega, mis sisaldavad furosemiidi, hüdralasiini, diasoksiidi ja propanooli.

Allopurinooli, kolhitsiini, probenetsiidi või sulfiinpürasooli annuse kohandamine võib olla vajalik, kui neid manustatakse koos tsisplatiiniga, sest tsisplatiin suurendab seerumi kusihappe kontsentratsiooni. Samaaegne ifosfamiidi kasutamine suurendab valkude eritumist.

Ototoksilised ained

Ototoksiliste ravimite (nt aminoglükosiidid, lingudiureetikumid) samaaegne manustamine võimendab tsisplatiini toksilist toimet kuulmisfunktsioonile. Võimaliku neerude või kuulmiskahjustuse tõttu ei tohi diureesi lingudiureetikumidega forsseerida, välja arvatud patsientidel, kellele manustatakse tsisplatiini annuses üle 60 mg/m² ning forsseeritud diurees on alla 1000 ml 24 tunni jooksul.

Ifosfamiid võib suurendada tsisplatiinist tingitud kuulmiskadu.

Nõrgestatud elusvaktsiinid

Kollapalaviku vaktsiini kasutamine on vastunäidustatud letaalse süsteemse vaktsiinihaiguse tekkeriski tõttu (vt lõik 4.3 „Vastunäidustused”). Võimalusel kasutada inaktiveeritud vaktsiine üldhaigestumise tekkeriski tõttu.

Kolme kuu jooksul pärast tsisplatiinravi lõppu ei ole soovitatav kasutada elusvaktsiine viiruste vastu.

Suukaudsed antikoagulandid

Samaaegsel kasutamisel suukaudsete antikoagulantidega on soovitatav jälgida rahvusvahelist normaliseeritud suhtarvu.

Antihistamiinikumid, fenotiasiinid ja muud ravimid

Samaaegne antihistamiinikumide, bukliisiini, tsükliisiini, loksapiini, meklosiini, fenotiasiinide, tioksanteenide või trimetobensamiidide kasutamine võib varjata ototoksilisuse sümptomeid (nt peapööritus ja *tinnitus*).

Krambivastased ained

Ravi ajal tsisplatiiniga võib krambivastaste ainete kontsentratsioon vereseerumis jääda allapoole terapeutilist taset.

Tsisplatiin võib vähendada fenütoiini imendumist ja selle tulemuseks võib olla epilepsia vähenenud kontroll, kui ravimina manustatakse fenütoiini. Tsisplatiinravi ajal on uue krambivastase ravina rangelt vastunäidustatud fenütoiini kasutamise alustamine (vt lõik 4.3).

Kombinatsioon püridoksiini ja altretamiiniga

Kaugelearenenud munasarjavähi ravi randomiseeritud uuringus oli tsisplatiini kasutamisel kombinatsioonis püridoksiini ja altretamiiniga (heksametüülmelamiin) ebasoodne mõju ravivastuse saavutamiseks kulunud ajale.

Paklitakseel

Ravi tsisplatiiniga enne paklitakseeli infusiooni võib aeglustada paklitakseeli kliirensit 33% võrra ning võimendada neurotoksilisust.

Muu

Samaaegne müelosupressantide või radiatsiooni kasutamine tugevdab tsisplatiini müelosupresseerivat toimet. Tsisplatiini manustamine koos bleomütsiini ja vinblastiiniga võib põhjustada Raynaud' fenomeni. Metastaatilise või kaugelearenenud vähiga patsientidel läbi viidud uuringus põhjustas dotsetakseeli ja tsisplatiini kombinatsioon raskemaid neurotoksilisi toimeid (annusest sõltuv ja sensoorne) kui kumbki ravim eraldi, kui neid manustati sarnases annuses. Kelaativad ained, nagu penitsillamiin, võivad vähendada tsisplatiini efektiivsust. Samaaegsel tsisplatiini ja tsüklosporiini kasutamisel tuleb arvestada liigse immunosupressiooniga, millega kaasneb lümfoproliferaatsiooni risk.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Raseduse ajal kasutatuna võib tsisplatiin olla lootetoksiline.

Raseduse ajal tohib tsisplatiini kasutada ainult äärmise vajaduse korral.

Ravi ajal tsisplatiiniga ja vähemalt 6 kuud pärast seda peavad mõlemast soost patsiendid kasutama efektiivseid kontratseptsioonivahendeid.

Imetamine

Tsisplatiin eritub rinnapiima. Tsisplatiinravi ajal ei tohi imetada.

Fertiilsus

Kui tsisplatiiniga ravitud patsient soovib last saada, on soovitatav geneetiline konsultatsioon.

Tsisplatiin võib põhjustada püsivat viljatust, mistõttu on tulevikus last eostada plaanivatel meestel soovitatav enne ravi alustamist kaaluda sperma krüokonserveerimist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Siiski võib (nt nefrotoksilisus) kõrvaltoimete profiil avaldada toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Patsiendid, kellel tekivad need toimed (nt unisus või oksendamine), peavad vältima autojuhtimist ja masinate käsitlemist.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on annusest sõltuvad ja võivad olla kumulatiivsed.

Tsisplatiini kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed (>10%) olid hematoloogilised (leukopeenia, trombotsütopeenia ja aneemia), seedetrakti häired (isutus, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus), kõrva kahjustused (kuulmiskahjustus), neerude häired (neerupuudulikkus, nefrotoksilisus, hüperurikeemia) ja palavik.

Tõsistest toksilistest toimetest neerudele, luudile ja kõrvadele on teatatud kuni ühel kolmandikul patsientidest, kellel manustati tsisplatiini ühekordses annuses; toimed on üldiselt annusest sõltuvad ja kumulatiivsed. Ototoksilisus võib olla raskem lastel.

Kõrvaltoimed on esinemissageduse alusel kokkuleppeliselt rühmitatud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $\leq 1/1000$); väga harv ($\leq 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kliiniliste uuringutes või turustamisjärgselt esinenud kõrvaltoimete tabel (MedDRA terminoloogia)

<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	
Sage	sepsis
Teadmata	infektsioon ^a
<i>Veri ja lümfisüsteemi häired</i>	
Väga sage	luuüdi puudulikkus, trombotsütopeenia, leukopeenia, aneemia
Teadmata	positiivne Coombs'i test hemolüütilise aneemia kohta
<i>Hea-, pahaloomilised ja täpsustamata kasvajad</i>	
Harv	äge leukeemia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt	anafülaktilised reaktsioonid ^b
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>	
Teadmata	amülaasi aktiivsuse tõus veres, antidiureetilise hormooni liignõristus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Väga sage	hüponatreemia
Aeg-ajalt	hüpomagneseemia
Harv	hüperkolesteroleemia
Väga harv	suurenenud rauasisaldus veres
Teadmata	dehüdratsioon, hüpokaleemia, hüpofosfateemia, hüperurikeemia, hüpokaltseemia, tetaania
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Harv	krambid, perifeerne neuropaatia, leukoentsefalopaatia, pöörduv leukoentsefalopaatia sündroom
Teadmata	ajuvereringe häire, hemorraagiline insult, isheemiline insult, ageusia, tserebraalne arteriit,

	Lhermitte näht, müelopaatia, autonoomne neuropaatia
<i>Silma kahjustused</i>	
Teadmata	hägune nägemine, omandatud värvipimedus, kortikaalne nägemisekaotus, nägemisnärvine neuriit, papilli turse, reetina pigmenteerumine
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	
Aeg-ajalt	ototoksilisus
Teadmata	<i>tinnitus</i> , kurtus
<i>Südame häired</i>	
Sage	arütmia, bradükardia, tahhükardia
Harv	müokardi infarkt
Väga harv	südame seiskus
Teadmata	südamehäire
<i>Vaskulaarsed häired</i>	
Sage	venoosne trombemboolia
Teadmata	trombootiline mikroangiopaatia (hemolüütilis-ureemiline sündroom), Raynaud'i näht
<i>Seedetrakti häired</i>	
Harv	stomatiit
Teadmata	oksendamise, iiveldus, anoreksia, luksumine, kõhulahtisus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Teadmata	maksaensüümide sisalduse suurenemine, bilirubiini sisalduse suurenemine veres
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	
Teadmata	kopsuemboolia
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Teadmata	lööve, alopeetsia
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	
Teadmata	lihaskrambid
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
Teadmata	äge neerupuudulikkus, neerupuudulikkus ^c , neerutorukete kahjustus
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	
Aeg-ajalt	spermatogeneesi muutused
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Väga sage	palavik
Teadmata	asteenia, väsimus, ekstravasatsioon süstekohal ^d

^a Mõnel patsiendil on infektsioossed tüsistused lõppenud surmaga.

^b Anafülaktoidsete reaktsioonide kohta teatatud sümptomid, nagu näoturse (PT-näoturse), vilistav hingamine, bronhospasm, tahhükardia ja hüpotensioon, lisatakse kõrvaltoimete esinemissageduse tabelis anafülaktoidsete reaktsioonide juurde sulgudes.

^c Vere ureaalämmastiku ja kreatiniinisalduse suurenemine, seerumi kusihappesisaldus ja/või kreatiniini kliirensi vähenemine on liigitatud neerupuudulikkuse/-kahjustuse alla.

^d **Ekstravasatsiooni tulemusena tekib paikne pehmete kudede toksilisus, sealhulgas tselluliit, fibroos ja nekroos (sage), valu (sage), turse (sage) ja erüteem (sage).**

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tahtmatu üleannustamise vältimiseks on vajalik ettevaatus.

Tsisplatiini ägeda üleannustamise korral võivad ilmned neerupuudulikkus, maksapuudulikkus, kurtus, silmade toksilisus (sh reetina irdumine), väljendunud müelosupressioon, ravile allumatu iiveldus ja oksendamine ja/või neuroit. Üleannustamine võib lõppeda surmaga.

Tsisplatiini üleannustamise puhuks ei ole tõestatud toimega antidooti. Hemolüüsi mõju on vähene isegi kui seda alustada 4 tundi pärast üleannustamist, sest tsisplatiin seondub kiiresti ja tugevalt vereplasma valkudega.

Üleannustamise ravis kasutatakse üldisi toetavaid meetmeid.

5.1 FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised kasvajavastased ained, plaatinaühendid, ATC-kood: L01XA01

Tsisplatiin on anorgaaniline raskemetall, mis sisaldab cis-diamiindikloroplaatina. Ravim inhibeerib DNA sünteesi tekitades DNA-siseseid ja -vahelisi sidemeid. Vähemal määral inhibeerib valgu ja RNA sünteesi.

Kuigi tsisplatiini peamine toimemehhanism on DNA sünteesi inhibeerimine, võivad antineoplastilises aktiivsuses mängida rolli ka teised mehhanismid, nt tuumori immunogeensuse suurendamine. Tsisplatiini onkolüütilised omadused on sarnased alküleerivatele ainetele. Tsisplatiinil on ka immuunsupressiivsed, kiirituse suhtes tundlikkust suurendavad ja antimikroobsed omadused.

Tsisplatiin toimib rakupooldumise tsüklisse mittespetsiifiliselt.

Tsisplatiini tsütotoksiline toime on seotud kõigi DNA aluspaaridega seondumisega, eelistatud seondub guaniini ja adenosini N-7-asenditega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast intravenooset manustamist jaotub tsisplatiin kiirelt kõigis kudedes. Pärast tsisplatiini manustamist annuses 20...120 mg/m² tekivad plaatina kõrgeimad kontsentratsioonid maksas, eesnäärmes ja neerudes, mõnevõrra väiksemad kontsentratsioonid põies, lihastes, testistes, pankreases ja põrnas, ning väikseimad kontsentratsioonid sooles, neerupealistes, südames, kopsudes, ajus ja väikeajus. 2 tundi pärast manustamist on üle 90% vereplasmas olevast tsisplatiinist seotud proteiinidega, võimalik et pöördumatult. Proteiinidega seotud osal puudub antineoplastiline aktiivsus. Tsisplatiini farmakokineetika ei ole lineaarne. Tsisplatiin transformeerub mitteensümaatiliselts üheks või enamateks metaboliitideks. Pärast tsisplatiini manustamist 50...100 mg/m² intravenoosse boolussüstina on eliminatsioon plasmas kahefaasiline.

Inimestel on poolväärtusajad järgmised:

- t $\frac{1}{2}$ (jaotumise poolväärtusaeg): 10...60 minutit;
- t $\frac{1}{2}$ (terminaalne poolväärtusaeg): umbes 2...5 päeva.

Plaatina ulatuslik seondumine valkudega põhjustab pikenenud või mittetäieliku ekskretoorse faasi (84...120 tundi) koos kumulatiivse eritumisega uriini, moodustades 27%...45% manustatud annusest. Pikaajalisema infusiooni korral eritub uriiniga suurem osa annusest. Eritumine väljaheitega on minimaalne, sapis ja jämesooles on määratavad plaatina väikesed kogused. Poolväärtusaeg plasmas pikeneb neerufunktsiooni häire korral ning võib teoreetiliselt pikeneda ka astsiidi korral, sest tsisplatiin seondub ulatuslikult plasmavalkudega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Krooniline toksilisus

Kroonilise toksilisuse mudelis ilmnesid neerukahjustus, luuüdi supressioon, seedetrakti häired ja ototoksilisus.

Mutageensus ja kartsinogeensus

Tsisplatiin osutus mitmetes *in vitro* ja *in vivo* testides mutageenseks (bakteriaalsed testsüsteemid ja kromosomaalsed defektid loomsetel raku- ja koekultuuridel). Pikaajalistes uuringutes hiirte ja rottidel ilmnes kartsinogeenne toime.

Reproduktsoonitoksilisus

Fertiilsus: gonadaalne supressioon põhjustab amenorröad ja azoospermiat. See võib olla pöördumatu ja põhjustada püsivat infertiilsust.

Rasedus ja imetamine: tsisplatiin on embrüotoksiline ja teratogeenne hiirtel ja rottidel, arenguhäireid on täheldatud mõlemal liigil. Tsisplatiin eritub rinnapiima.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid, vesinikkloriidhape 10% *m/m*, süstevesi.

6.2 Sobimatus

Tsisplatiin reageerib alumiiniumiga ning tekib plaatina must sade. Kõigi alumiiniumi sisaldavate intravenoossete süsteemide, nõelade, kateetrite ja süstalde kasutamist tuleb vältida.

Infusioonilahust ei tohi segada teiste ravimite ja lahustega, välja arvatud nendega, mis on nimetatud lõigus 6.6.

Tsisplatiini kontsentrati ei tohi lahjendada ainult 5% glükoosilahusega või 5% mannitoolilahusega. Lahjendamiseks tohib kasutada ainult selliseid lahuseid, mis sisaldavad lisaks naatriumkloriidi (vt lõik 6.6)

Tsisplatiin võib inaktiveeruda infusioonisüsteemides, manustatuna koos antioksidantide (nt naatriummetabisulfit), bikarbonaatide (naatriumbikarbonaat), sulfaatide, fluorouratsiili ja paklitakseliga.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast lahjendamist

Keemiline ja füüsikaline stabiilsus 24 tunni jooksul on tõestatud temperatuuril alla 25 °C lahustatuna soovitatavate intravenoossete vedelikega (vt lõik 6.6).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine/ manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Hoida infusioonilahus kaitstuna valguse eest.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Lahust ei tohi külmutada (mitte hoida külmikus või sügavkülmas). Valguse eest kaitsmiseks tuleb viaale hoida välispakendis.

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Merevaikkollane I tüüpi klaasviaal (20 ml, 50 ml, 100 ml) klorobutüülkummist korgiga, millel on alumiiniumist kate. Viaal on koos plastist kaitsega („Onco-Safe“ või „Sleeving“) või ilma. „Onco-Safe“ ja „Sleeving“ ei ole kokkupuutes ravimiga ja on täiendav kaitse transportimisel ning lisab ohutust meditsiini- ja apteegipersonalile.

0,5 mg/ml infusioonilahuse kontsentratsioon: üks 20 ml, 50 ml või 100 ml klaasviaal.

1 mg/ml infusioonilahuse kontsentratsioon: üks 100 ml klaasviaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Tsisplatiin reageerib metallilise alumiiniumiga, moodustades musta värvi plaatinasademe. Alumiiniumit sisaldavaid infusioonisüsteeme, nõelu, kateetreid ja süstlaid ei tohi kasutada.

Cisplatin „Ebewe“ intravenoosse infusioonilahuse kontsentratsioon tuleb enne kasutamist lahjendada. Lahuse valmistamisel ei tohi manustamisvahendid (nt infusioonisüsteemid, nõelad, kateetrid, süstlad) sisaldada alumiiniumi (vt lõik 6.2).

Lahuse valmistamine peab toimuma aseptilistes tingimustes.

Kontsentratsiooni lahjendamiseks tohib kasutada vaid ühte järgnevatest lahustest:

- 0,9% naatriumkloriidilahus;
- 0,9% naatriumkloriidilahuse ja 5% glükoosilahuse segu (1:1; lahuse lõplik kontsentratsioon on 0,45% naatriumkloriidi ja 2,5% glükoosi).

Kui enne tsisplatiiniravi ei ole võimalik patsienti hüdreerida, siis võib lahust lahjendada:

- 0,9% naatriumkloriidilahuse ja 5% mannitoolilahuse seguga (1:1; lahuse lõplik kontsentratsioon on 0,45% naatriumkloriidi ja 2,5% mannitooli).

Tsisplatiini infusioonilahuse valmistamine:

Tsisplatiini 1 mg/ml või 0,5 mg/ml infusioonilahuse kontsentratsiooni vajalik kogus (annus) tuleb arvutada vastavalt juhiste (vt lõik 4.2) ja lahjendada 1...2 liitris eelnimetatud lahuses.

Lahjendatud lahus tuleb manustada intravenoosse infusioonina (vt lõik 4.2).

Kasutada tohib ainult selget ja värvitut lahust, milles ei ole nähtavaid osiseid.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Nagu kõiki tsütostaatikume, nii peab ka tsisplatiini käsitlema erilise ettevaatusega; kanda tuleb kindaid, näomaski ja kaitseriietust. Võimalusel tuleks tsisplatiini käsitseda tõmbekapis. Vältida tuleb aine kontakti naha ja/või limaskestadega. Rasedad ei tohi tsisplatiiniga kokku puutuda.

Kontakt nahaga: Tsisplatiini kokkupuutel nahaga tuleb nahka pesta suure koguse veega. Kerge ärrituse tekkimisel manustada kreemi. (NB! Mõned isikud võivad plaatina suhtes olla ülitundlikud, neil võivad tekkida nahareaktsioonid).

Aine hävitamine: Kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada vastavalt kohalikele juhenditele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Cisplatin „Ebewe“, 0,5 mg/ml infusioonilahuse kontsentratsioon: 120095

Cisplatin "Ebewe", 1 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat: 436704

9. MÜÜGILOA ESMASE VÄLJASTAMISE/UUENDAMISE KUUPÄEV

Cisplatin "Ebewe", 0,5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat:

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21.12.2000

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.09.2010

Cisplatin "Ebewe", 1 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat:

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.03.2004

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.03.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuni 2021