

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cisplatin Accord 1 mg/ml, infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 1 mg tsisplatiini.

INN. *Cisplatinum*

10 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 10 mg tsisplatiini.

25 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 25 mg tsisplatiini.

50 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 50 mg tsisplatiini.

100 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 100 mg tsisplatiini.

Teadaolevat toimet omavad abiained: 1 ml lahust sisaldab 3,5 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge värvitu kuni kahvatukollane lahus merevaiguvärvi klaasviaalis, praktiliselt ilma nähtavate osakesteta.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kaugelearenenud või metastaseerunud

- munandivähk;
- munasarjavähk;
- kusepõiekarstiinoom;
- pea ja kaela lamerakk-karstiinoom;
- mitteväikerakk kopsukarstiinoom;
- väikerakk-kopsukarstiinoom.

Emakakaela karstiinoomi ravi kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega või kiiritusraviga.

Tsisplatiini võib kasutada monoterapijana ja kombineeritud ravis.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud ja lapsed

Tsisplatiini annus sõltub esmasest haigusest, oodatud reaktsioonist ja sellest, kas tsisplatiini kasutatakse monoterapijana või komponendina kombineeritud kemoterapiast. Annustamisjuhised kehtivad nii täiskasvanutele kui lastele.

Monoterapia korral on soovitatavad järgmised kaks annustamisrežiimi:

- Üksikannus 50...120 mg/m² kehapiina kohta iga 3...4 nädala järel;
- 15...20 mg/m²/ööpäevas 5 päeva järjest iga 3...4 nädala järel.

Kui tsisplatiini kasutatakse kombinatsioonravis, tuleb tsisplatiini annust vähendada. Tavaline annus on 20 mg/m² või rohkem iga 3...4 nädala järel.

Emakakaela vähi ravis kasutatakse tsisplatiini kombinatsioonis kiiritusraviga. Tavaline annus on 40 mg/m² nädalas 6 nädala jooksul.

Hoiatusi ja ettevaatusabinõusid, millega tuleb arvestada enne järgmise ravitsükli alustamist vt lõik 4.4.

Neerufunktsiooni häire või luuüdi supressiooniga patsientidel tuleb annust vastavalt vähendada (vt lõik 4.3).

Tsisplatiini infusioonilahus, mis on valmistatud vastavalt juhistele (vt lõik 6.6) tuleb manustada intravenoosel infusioonil 6...8 tunni jooksul.

Tagada tuleb adekvaatne hüdratsioon alates 2...12 tundi enne tsisplatiini manustamist kuni minimaalselt 6 tunniks pärast selle manustamist. Hüdratsioon on vajalik piisava diureesi tagamiseks tsisplatiinravi ajal ja pärast seda. Seda saab teostada, manustades intravenoosel infusioonil ühte järgmistest lahustest:

- 0,9% naatriumkloriidilahus.

Manustamisviis

Steriilne Cisplatin Accord 1 mg/ml kontsentratsioon tuleb enne manustamist lahjendada. Juhised ravimi lahjendamiseks enne manustamist vt lõik 6.6.

Lahjendatud lahust tohib manustada ainult intravenoosel infusioonil (vt ülal). Manustamisel tuleb vältida mistahes alumiiniumi sisaldavaid vahendeid (infusioonisüsteemid, nõelad, kateetrid, süstlad), mis võiksid sattuda kontakti tsisplatiiniga.

Hüdratsioon enne tsisplatiinravi:

Intravenoosne infusioon 100...200 ml/tunnis 6...12 tunni jooksul kogumahuga vähemalt 1 liiter.

Hüdratsioon pärast tsisplatiini manustamise lõppu:

Intravenoosne infusioon täiendava 2 liitriga infusiooni kiirusega 100...200 ml tunnis 6...12 tunni jooksul.

Kui pärast hüdratsiooni on uriinieritus väiksem kui 100...200 ml/tunnis, võib olla vajalik diureesi forsseerida. Forsseeritud diureesi võib teostada, manustades intravenooselt 37,5 g mannitooli 10% lahusega (375 ml 10% mannitoolilahust) või, normaalse neerufunktsiooni korral, manustades diureetikumi.

Mannitooli või diureetikumi manustamine on vajalik ka juhul, kui manustatud tsisplatiini annus on suurem kui 60 mg/m² kehapinna kohta.

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

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus tsisplatiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Tsisplatiin võib põhjustada mõnedel patsientidel allergilisi reaktsioone. Kasutamine on vastunäidustatud patsientidel, kellel on eelnevalt esinenud allergilisi reaktsioone tsisplatiini või teiste plaatinat sisaldavate preparaatide või ravimi mis tahes koostisainete suhtes.
- Tsisplatiin indutseerib nefrotoksilisust, mis on kumuleeruv. Seetõttu on see vastunäidustatud patsientidel, kellel on olemasolev neerukahjustus.
- On tõestatud, et tsisplatiin on kumuleeruvalt neurotoksiline (eeskätt ototoksiline) ja seda ei tohi manustada olemasoleva kuulmiskahjustusega patsientidele.
- Tsisplatiin on samuti vastunäidustatud müelosupressiooniga patsientidel ja patsientidel, kellel esineb dehüdratsioon.
- Patsiendid, kes saavad tsisplatiini ei tohi imetada (vt lõik 4.6).

- Samaaegne kollapalaviku vaktsiini manustamine on vastunäidustatud.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tsisplatiini tohib manustada ainult onkoloogi juhtimisel selleks spetsiaalselt ettenähtud raviüksustes, kus on võimalik asjakohane jälgimine ja järelevalve. Anafülaktilise reaktsiooni kontrollimiseks peavad toetavad seadmed olema kättesaadavad.

Tsisplatiin reageerib keemiliselt metall alumiiniumiga, nii et tekib must plaatinasade. Tuleb vältida kõiki alumiiniumisisaldusega i.v. süsteeme, nõelu, kateetreid ja süstlaid (vt lõik 6.2.).

Infusioonilahust ei tohi segada teiste ravimite või lisaainetega.

Ravi ja selle tüsistuste asjakohane jälgimine ja käsitus on võimalik ainult juhul, kui õige diagnoos ja täpsed ravitingimused on kättesaadavad.

1. Nefrotoksilisus

Tsisplatiin põhjustab rasket kumulatiivset nefrotoksilisust, mida võib vähendada aminoglükosiidantibootikumide manustamine. Enne ravi ja iga järgneva ravikuuri alustamist tuleb kontrollida seerumi kreatiniinisaldust, plasma ureasisaldust või kreatiniini kliirensit ja magneesiumi, naatriumi, kaaliumi ning kaltsiumi sisaldust. Tsisplatiini ei tohi manustada sagedamini, kui üks kord iga 3...4 nädala tagant.

Tsisplatiini nefrotoksilisust võib vähendada uriini väljavool 100 ml tunnis või rohkem. Selle võib saavutada, hüdreerides patsienti eelnevalt 2 liitri sobiva intravenoosse lahusega ning samasuguse tsisplatiini manustamise järgse hüdreerimisega (soovitavalt 2500 ml/m² 24 tunni kohta). Kui jõulisest hüdreerimisest ei piisa adekvaatse uriinierituse tagamiseks, võib manustada osmootset diureetikumi (nt mannitooli).

2. Neuropaatiad

On teatatud neuropaatia rasketest juhtudest.

Need neuropaatiad võivad olla pöördumatud ja väljenduda paresteesia, arefleksia ja tunnetuse vähenemisena ja vibratsiooni tunnetusena. Samuti on teatatud motoorse funktsiooni kadumisest. Regulaarsete intervallide järel tuleb teostada neuroloogilisi läbivaatusi.

Erilist ettevaatust tuleb rakendada patsientide puhul, kelle perifeerse neuropaatia põhjuseks ei ole tsisplatiin. Neurotoksilisus näib olevat kumulatiivne. Enne igat manustamist tuleb kindlaks määrata, et ei esine perifeerse neuropaatia sümptomeid.

3. Ototoksilisus

Kuni 31%-l patsientidest, kellele manustati tsisplatiini üksikannus 50 mg/m², on täheldatud ototoksilisust, mis väljendus tinnituse ja/või kuulmiskaona kõrgetel sagedustel (4000 kuni 8000 Hz). Aeg-ajalt on esinenud vestlushäälte kuulmisvõime vähenemist. Tsisplatiini saanud lastel võib ototoksiline toime tugevamalt väljenduda. Kuulmiskadu võib olla ühe- või mõlemapoolne ja kaldub esinema sagedamini ja raskemini pärast korduvate annuste manustamist; siiski on harva teatatud ka kurtusest, mis on tekkinud pärast tsisplatiini algannuse manustamist. Ototoksiline toime võib olla tugevam, kui eelnevalt on toimunud samaaegne kraniaalpiirkonna kiiritus ning see võib olla seotud tsisplatiini maksimaalse kontsentratsiooniga plasmas. On ebaselge, kas tsisplatiini poolt põhjustatud ototoksilisus on pöörduv. Enne ravi alustamist ja enne iga järgnevat tsisplatiini annustamist peab teostama hoolika audiomeetrilise uuringu. Samuti on teatatud vestibulaartoksilisusest (vt lõik 4.8).

4. Allergiline fenomen

Teatatud on anafülaktiliste reaktsioonide sarnastest reaktsioonidest tsisplatiini suhtes. Eelnevalt tsisplatiini saanud patsientidel esinesid need reaktsioonid mõne minuti jooksul pärast manustamist ja neid aitas leevendada adrenaliini, steroidide ja antihistamiinikumide manustamine.

Sarnaselt teistele plaatinaühendite preparaatidele võivad tekkida ülitundlikkusreaktsioonid, mis avalduvad enamikul juhtudel perfusiooni jooksul, ning nõuda perfusiooni katkestamist ja vastavat sümptomaatilist ravi. Kõigi plaatinaühendite puhul on teatatud ristuvatest reaktsioonidest, mis mõnikord on lõppenud surmaga (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

5. Maksafunktsioon ja verepilt

Verepilti ja maksafunktsiooni tuleb kontrollida regulaarsete intervallide järel.

6. Kartsinogeenne potentsiaal

Harvadel juhtudel on inimestel samaaegselt tsisplatiini kasutamisega tekkinud äge leukeemia, mis seostus üldjuhul teiste leukemogeensete ainetega.

Tsisplatiin on bakteriaalne mutageen ja põhjustab loomarakkude kultuurides kromosoomide aberratsioone. Kartsinogeensus on võimalik, kuid tõestamata. Tsisplatiin on hiirtele teratogeenne ja embrüotoksiline.

7. Süstekoha reaktsioonid

Tsisplatiini manustamise ajal võivad tekkida süstekoha reaktsioonid. Arvestades ekstravasatsiooni võimalust, on soovitatav ravimi manustamise ajal hoolikalt jälgida infusioonikohta võimaliku infiltreerumise suhtes. Siiani puudub ekstravasatsioonireaktsioonide spetsiifiline ravi.

HOIATUS

Selle tsütostaatikumi toksilisus on märkimisväärselt suurem kui tavalise kasvavastase ravi puhul.

Neerutoksilisus, mis on eelkõige kumulatiivne, on raske ja nõuab manustamisel erilisi ettevaatusabinõusid (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Iiveldus ja oksendamine võivad olla tugevad ja nõuda piisavat antiemeetilist ravi.

Samuti tuleb teostada hoolikat järelevalvet ototoksilisuse, müelosupressiooni ja anafülaktiliste reaktsioonide suhtes (vt lõik 4.8).

Intravenoosse lahuse ettevalmistamine

Hoiatus

Sarnaselt kõigi teiste potentsiaalselt toksiliste preparaatidega on ka tsisplatiini lahuse käsitlemisel hädavajalik rakendada ettevaatust. Juhuslikul kokkupuutel preparaadiga on võimalikud nahakahjustused. Soovitatav on kanda kindaid. Juhul kui tsisplatiini lahus peaks sattuma nahale või limaskestadele, peske nahka või limaskesta väga hoolikalt seebi ja veega.

Soovitatav on kinni pidada protseduurireeglitest, mis kehtivad tsütostaatiliste ainete käsitlemisele ja hävitamisele.

Enne lahuse manustamist patsiendile kontrollida, et lahus oleks selge ja ei sisaldaks võõrosakesi.

See ravim sisaldab 3,5 mg naatriumi ühe ml kohta, mis võrdub 38,3% WHO soovitatatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Nefrotoksilised ained:

Samaaegne manustamine koos nefrotoksiliste (nt tsefalosporiinid, aminoglükosiidid või amfoteritsiin B või kontrastained) või ototoksiliste (nt aminoglükosiidid) ravimitega potentseerib tsisplatiini toksilist toimet neerudele. Tsisplatiinravi ajal ja pärast seda on peamiselt renaalselt erituvate ainete, nt tsütostaatikumide bleomütsiini ja metotreksaadi puhul soovitatav rakendada ettevaatust, sest nende eliminatsioon neerude kaudu võib väheneda.

Ifosfamiidi toksilisus võib olla suurem, kui seda kasutatakse koos tsisplatiiniga või patsientidel, kes on varem saanud tsisplatiini.

Mõnedel juhtudel täheldati vere liitiumitaseme vähenemist pärast tsisplatiini kombineeritud ravi koos bleomütsiini ja etoposiidiga. Seetõttu on soovitatav jälgida liitiumi taset.

Ototoksilised ained:

Ototoksiliste ravimite (nt aminogükosiidid, lingudiureetikumid) samaaegne manustamine tugevdab tsisplatiini toksilist toimet kuulmisfunktsioonile. Võimaliku kuseteede ja ototoksilise kahjustuse tõttu ei tohi diureesi forsseerimiseks kasutada lingudiureetikume, välja arvatud patsientidel, kes saavad tsisplatiini annuseid üle 60 mg/m² ja kelle uriinieritus on vähem kui 1000 ml 24 tunni kohta.

Ifosfamiid võib tugevdada tsisplatiini poolt põhjustatud kuulmiskaotust.

Nõrgestatud elusvaktsiinid:

Kollapalaviku vaktsiini kasutamine on rangelt vastunäidustatud letaalse süsteemse vaktsiinihaiguse tekke riski tõttu (vt lõik 4.3). Generaliseerunud haiguse riski tõttu on soovitatav kasutada kättesaadavat inaktiveeritud vaktsiini.

Suukaudsed antikoagulandid:

Samaaegsel kasutamisel suukaudsete antikoagulantidega on soovitatav regulaarselt kontrollida INR väärtust.

Antihistamiinikumid, fenotiasiinid jt:

Antihistamiinikumide, bukliisiini, tsükliisiini, loksapiini, meklosiini, fenotiasiinide, tioksanteenide või trimetobensamiinide samaaegne kasutamine võib varjata ototoksilisuse sümptomeid (nagu pearinglus ja tinnitus).

Krambivastased ained:

Tsisplatiinravi jooksul võivad krambivastaste ravimite kontsentratsioonid seerumis jääda subterapeutilisele tasemele.

Püroksidiin + altretamiin kombinatsioon:

Kaugelearenenud munasarjavähi ravi randomiseeritud uuringus oli ravivastuseni kulunud ajale ebasoodne mõju, kui püroksidiini kasutati kombinatsioonis altretamiini (heksametüülmelamiin) ja tsisplatiiniga.

Paklitakseel:

Paklitakseeli infusiooni eelne ravi tsisplatiiniga võib paklitakseeli kliirensit vähendada 33% võrra ning seega tugevdada neurotoksilisust.

Epilepsiavastased ravimid:

Tsisplatiini ja fenütoiini saavatel patsientidel võib fenütoiini sisaldus seerumis väheneda. See on tõenäoliselt põhjustatud imendumise vähenemisest ja/või ainevahetuse kiirenemisest. Sellistel patsientidel tuleb jälgida plasma fenütoiini tasemeid ja kohandada annust vastavalt.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Tsisplatiini manustamine rasedale naisele võib olla lootele toksiline. Tsisplatiini ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui arst leiab, et risk on konkreetse patsiendi puhul kliiniliselt õigustatud.

Tsisplatiinravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast seda tuleb kasutada sobivaid rasestumisvastaseid meetmeid. See kehtib mõlemast soost patsientide kohta.

Imetamine

Tsisplatiin eritub rinnapiima. Patsiendid, kes saavad raviks tsisplatiini, ei tohi last rinnaga toita.

Fertiilsus

Kui patsient soovib saada pärast ravi lõpetamist lapsi, on soovitatav pakkuda geneetilist konsultatsiooni.

Kuna ravi tsisplatiiniga võib põhjustada pöördumatut viljatust, on soovitatav, et mehed, kes soovivad tulevikus isaks saada, saaksid enne ravi konsulteerida sperma krüokonserveerimise suhtes.

Kontratsepsioon meestel ja naistel

Mees- ja naispatsiendid peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast ravi tsisplatiiniga.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Sellest hoolimata võib (nefrotoksilisus) kõrvaltoimete profiil mõjutada sõiduvahendite juhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

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, luuüdile ja kõrvadele on teatatud kuni ühel kolmandikul patsientidest, kellel manustati tsisplatiini ühekordses annuses; toimed olid üldiselt annusest sõltuvad ja kumulatiivsed. Ototoksilisus võib olla raskem lastel.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on defineeritud, kasutades järgmist konventsiooni:

Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $\leq 1/1000$); väga harv ($\leq 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse kasutamise käigus teatatud ravimi kõrvaltoimed (MedDRA terminid).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	MedDRA termin
Infektsioonid ja infestatsioonid	Teadmata	Infektsioon ^a
	Sage	Sepsis
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Luuüdipuudulikkus, trombotsütopeenia, leukopeenia, aneemia
	Teadmata	Coombs-positiivne hemolüütiline aneemia
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja	Harv	Äge leukeemia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Anafülaktoidne ^b reaktsioon
Endokriinsüsteemi häired	Teadmata	Amülaasisalduse suurenemine veres, antidiureetilise hormooni liignõristus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Teadmata	Dehüdratsioon, hüpokaleemia, hüpofosfateemia, hüperurikeemia, hüpokaltseemia, tetaania
	Aeg-ajalt	Hüpomagneseemia
	Väga sage	Hüponatreemia
Närvisüsteemi häired	Teadmata	Ajuvereringe häire, hemorraagiline insult, isheemiline insult, ageusia, tserebraalne arteriit, Lhermitte näht, müelopaatia, autonoomne neuropaatia

	Harv	Krambid, perifeerne neuropaatia, leukoentsefalopaatia, pöörduv posterioorne leukoentsefalopaatia sündroom
Silma kahjustused	Teadmata	Hägune nägemine, omandatud värvipimedus, kortikaalne nägemiskaotus, nägemisnärvide neuriit, papillödeem, reetina pigmentatsioon
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Ototoksilisus
	Teadmata	Tinnitus, kurtus
Südame häired	Teadmata	Südamehäire
	Sage	Arütmia, bradükardia, tahhükardia
	Harv	Müokardi infarkt
	Väga harv	Südameseiskus
Vaskulaarsed häired	Sage	Venoosne trombemboolia
	Teadmata	Trombootiline mikroangiopaatia (hemolüütilis-ureemiline sündroom), Raynaud' fenomen
Seedetrakti häired	Teadmata	Oksendamine, iiveldus, anoreksia, luksumine, kõhulahtisus
	Harv	Stomatiit
Maksa ja sapiteede häired	Teadmata	Maksaensüümide aktiivsuse tõus, bilirubiini sisalduse suurenemine veres
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Teadmata	Kopsuemboolia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Teadmata	Lööve, alopeetsia
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Teadmata	Lihasspasmid
Neerude ja kuseteede häired	Teadmata	Äge neerupuudulikkus, neerupuudulikkus ^c , neerutuubulite häire
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Spermatogeneesi kõrvalekalded
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Teadmata	Püreeksia (väga sage), asteenia, halb enesetunne, ekstrasvasatsioon süstekohal ^d

^a: Infektsioossed tüsistused on põhjustanud mõnedel patsientidel surma.

^b: Anafülaktoide reaktsioonina on teatatud sümptomitest nagu näoturse (PT näoturse), vilisev hingamine, bronhospasm, tahhükardia ja hüpotensioon, mis kuuluvad kõrvaltoimete esinemissageduse tabelis anafülaktoide reaktsiooni koondmõiste alla.

^c: Vere urea lämmastiku ja kreatiniini-, seerumi kusihappesisalduse suurenemine ja/või kreatiniini kliirensi vähenemine on lisatud neerupuudulikkuse alla.

^d: Ekstrasvasatsioon põhjustab pehmete kudede toksilisust, sh tselluliiti, fibroosi ja nekroosi (sage), valu (sage), turset (sage) ja erüteemi (sage).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

TAHTMATU ÜLEANNUSTAMISE VÄLTIMISEKS ON VAJALIK ETTEVAATUS

Tsisplatiini ägeda üleannustamise tagajärjeks võib olla neerupuudulikkus, maksapuudulikkus, kurtus, silmatoksilisus (sh reetina irdumine), oluline müelosupressioon, ravimatu iiveldus ja oksendamine ja/või neuriit. Üleannustamine võib lõppeda surmaga.

Tsisplatiini üleannustamise puhul puudub spetsiifiline antidoot. Isegi kui hemodialüüsi alustati 4 tundi pärast üleannustamist, oli selle mõju tsisplatiini elimineerimisele kehast vähene, kuna tsisplatiin seondub tugevalt ja kiiresti valkudele.

Üleannustamise ravi seisneb peamiselt toetavate meetmete rakendamises.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Teised kasvjavastased ained, plaatinaühendid.
ATC-kood: L01XA01

Tsisplatiini biokeemilised omadused on sarnased bifunktsionaalsete alküülivate preparaatile. Ravim inhibeerib DNA sünteesi, luues DNA-siseseid ja -vahelisi ristsidemeid. Samuti inhibeeritakse vähemal määral valgu ja RNA sünteesi.

Kuigi tsisplatiini peamine toimemehhanism tundub olevat DNA sünteesi inhibeerimine, võivad teised mehhanismid, sh tuumori immunogeensuse tõus olla seotud tema antineoplastilise aktiivsusega. Tsisplatiinil on ka immunosupressiivsed, kiirituse suhtes tundlikkust suurendavad ja antimikroobsed omadused. Tsisplatiin ei toimi rakupooldumise tsükli spetsiifiliselt.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Tsisplatiin imendub olulisel määral neerudes, maksas ja soolestikus. Rohkem kui 90% vereplasmas olevatest plaatinaühenditest seondub (võimalik, et pöördumatult) plasmavalkudega. Penetratsioon tserebrospinaalvedelikku on vähene, kuigi ajukasvajas on leitud märkimisväärne kogus tsisplatiini.

Jaotumine

Esimese nelja tunni jooksul pärast veenisest manustamist on koguplaatina eliminatsioon plasmast kiire, kuid seejärel see aeglustub kovalentse seondumise tõttu seerumi valkudega. Seondumata plaatina sisaldus langeb poolväärtusajaga vahemikus 20 minutit kuni üks tund sõltuvalt ravimi infusiooni kiirusest.

Eritumine

Muutumatul kujul ravim ja erinevad plaatinat sisaldavad biotransformatsiooni tagajärel tekkinud saadused erituvad uriiniga. Ligikaudu 15...25% manustatud plaatinast eritub kiiresti esimese 2...4 tunni jooksul pärast tsisplatiini manustamist. Peamiselt eritub varakult muutumatul kujul tsisplatiin. Esimese 24 tunni jooksul pärast manustamist eritub 20...80%, ülejäänud ravimist seondub kudedega või plasmavalkudega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

On näidatud, et tsisplatiin on mutageenne. Sellel võib olla ka fertiilsust vähendav toime. On näidatud teiste antineoplastiliste ainete kantserogeensust ja seda tuleb arvestada tsisplatiini pikaajalisel kasutamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Naatriumhüdroksiid (pH kohandamiseks)
Vesinikkloriidhape (pH kohandamiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Vältige kontakti alumiiniumiga. Tsisplatiin reageerib metallilise alumiiniumiga ning tekib must plaatina sade. Kõigi alumiiniumi sisaldavate intravenoosete süsteemide, nõelte, kateetrite ja süstalde kasutamist tuleb vältida. Tsisplatiin laguneb lahustes, mille keskkonnas on väike kloriidide sisaldus; kloriidide sisaldus peab vastama vähemalt 0,45% naatriumkloriidi lahusele.

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada. Antioksidandid (nt naatriummetabisulfit), bikarbonaadid (naatriumbikarbonaat), sulfaadid, fluorouratsiil ja paklitakseel võivad põhjustada tsisplatiini inaktiveerumist infusioonisüsteemides.

Cisplatin Accord 1 mg/ml tohib segada ainult nende lahustitega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Enne avamist
3 aastat

Pärast lahjendamist

Keemilise ja füüsikalise stabiilsuse sisukohast, mida on käsitletud lõigus 6.6, jääb Cisplatin Accord 1 mg/ml pärast lahjendamist soovitatavate intravenoosete vedelikega toatemperatuuril 20...25°C stabiilseks 24 tunni jooksul. Lahjendatud lahust tuleb hoida valguse eest kaitstult. Mitte hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahjendatud lahus kohe ära kasutada. Kui seda ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ning lahjendamine peab toimuma kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Lahjendamata lahus:

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult. Mitte hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Madalal temperatuuril hoidmise tõttu võivad tekkida kristallid või sade; lahustumatute osakeste esinemisel (nt sade või kristallid) viaalis vt lõik 6.6.

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml

10 ml I tüüpi merevaiguvärvi klaasist viaal halli klorobutüülkummist korgi, alumiiniumkatte ja valge läbipaistva äramurtava kaanega/20 mm läbipaistev äramurtav ots.

25 ml

30 ml I tüüpi merevaiguvärvi klaasist viaal halli klorobutüülkummist korgi, alumiiniumkatte ja valge läbipaistva äramurtava kaanega/20 mm läbipaistev äramurtav ots.

50 ml

50 ml I tüüpi merevaiguvärvi klaasist viaal halli klorobutüülkummist korgi, alumiiniumkatte ja valge läbipaistva äramurtava kaanega/20 mm läbipaistev äramurtav ots.

100 ml

100 ml I tüüpi merevaiguvärvi klaasist vial halli klorobutüülkummist korgi, alumiiniumkatte ja valge läbipaistva äramurtava kaanega/20 mm läbipaistev äramurtav ots.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ravimi ettevalmistamine ja käsitlemine

Sarnaselt kõigile antineoplastilistele ravimitele on tsisplatiini käitlemisel vajalik ettevaatus. Enne kasutamist tuleb lahjendada. Lahjendamine peab toimuma aseptilistes tingimustes ainult selleks vastava väljaõppe saanud meditsiinitöötajate poolt vaid selleks ettenähtud alal. Selleks tuleb kasutada kaitsekindaid. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid vältimaks kontakti naha ja limaskestadega. Kui kokkupuude nahaga siiski tekkis, tuleb nahka otsekohe pesta seebi ja veega. Nahakontaktil on täheldatud kihelust, põletust ja punetust. Kontakti korral limaskestadega tuleb limaskesti loputada suure hulga veega. Pärast inhaleerimist on teatatud hingeldusest, valust rinnus, kurguärritusest ja iiveldusest.

Rasedad naised peavad vältima kontakti tsütostaatiliste ravimitega.

Organismist pärinevaid jäätmeid ja oksid tuleb hävitada ettevaatusega.

Kui lahus on hägune või märgatakse lahustumatut sadet, tuleb pudel minema visata.

Kahjustunud pudelit tuleb hoida ja käsitseda samade ettevaatusabinõudega nagu saastunud jäätmeid. Saastunud jäätmeid tuleb säilitada vastavates erimärgistatud jäätmekonteinerites. Vt lõik „Hävitamine“.

Valmistumine intravenoosseks manustamiseks

Võtke vajaminev lahuse kogus pudelist ja lahjendage see vähemalt 1 liitriga järgmistest lahustest:

- 0,9% naatriumkloriidilahus
- 0,9% naatriumkloriidilahuse/5% glükoosilahuse segu (1:1) (mis annab lõpliku kontsentratsiooni: 0,45% naatriumkloriidi, 2,5% glükoosi)
- 0,9% naatriumkloriidilahus ja 1,875% mannitoolilahus süstimiseks
- 0,45% naatriumkloriidilahus, 2,5% glükoosilahus ja 1,875% mannitoolilahus süstimiseks.

Enne kasutamist vaadeldage alati süstelahust. Kui lahus ei ole läbipaistev või on moodustunud lahustumatu sade, ei tohi lahust kasutada. Manustada tohib ainult selget osakestevaba lahust.

Sademe või kristallide esinemisel vialis hoidke vialli toatemperatuuril (20...25°C) kuni lahuse selgeks muutumiseni. Avamata pakendit hoida valguse eest kaitstult. Kui pärast lahuse tugevat raputamist see ei muutu selgeks, tuleb see hävitada.

ÄRGE viige kontakti süstevahenditega, mis sisaldavad alumiiniumi.

ÄRGE manustage lahjendamata.

Lahjendamata lahuste mikrobioloogilise, keemilise ja füüsikalise stabiilsuse kohta vt lõik 6.3.

Hävitamine

Kõik ettevalmistamisel ning manustamisel kasutatud materjalid või materjalid, mis olid tsisplatiiniga kontaktis mistahes viisil, tuleb hävitada vastavalt kohalikele tsütotoksiliste ainete käitlemise juhistele. Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

694810

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.08.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.04.2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Juuni 2021