

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cisplatin Kabi 1 mg/ml, infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 1 mg tsisplatiini.

Üks infusioonilahuse kontsentraadi 10 ml viaal sisaldab 10 mg tsisplatiini.

Üks infusioonilahuse kontsentraadi 20 ml viaal sisaldab 20 mg tsisplatiini.

Üks infusioonilahuse kontsentraadi 50 ml viaal sisaldab 50 mg tsisplatiini.

Üks infusioonilahuse kontsentraadi 100 ml viaal sisaldab 100 mg tsisplatiini.

INN. *Cisplatinum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks ml lahust sisaldab 0,1 kuni 0,2 millimooli naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge, värvitu kuni kahvatukollane lahus.

Kontsentraadi pH on vahemikus 3,5 kuni 6,5.

Osmolaarsus on vahemikus 250 kuni 400 mOsmol/l.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kaugelearenenud või metastaseerunud

- munandivähk;
- munasarjavähk;
- kusepõiekartsinoom;
- pea ja kaela lamerakk-kartsinoom;
- mitteväikerakk-kopsukartsinoom;
- väikerakk-kopsukartsinoom.

Emakakaela kartsinoomi ravi kombinatsioonis kiiritusraviga.

Tsisplatiini võib kasutada monoteerapiana ja kombineeritud ravis.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud ja lapsed:

Tsisplatiini annus sõltub esmasest haigusest, oodatavast reaktsioonist ja sellest, kas tsisplatiini kasutatakse monoteerapiana või kombineeritud kemoteerapia komponendina. Annustamisjuhised kehtivad nii täiskasvanutele kui lastele.

Monoteerapia korral on soovitatavad järgmised kaks annustamisrežiimi:

- üksikannus 50 kuni 120 mg/m² kehapinna kohta, iga 3 kuni 4 nädala järel;
- 15 kuni 20 mg/m²/päevas, viis päeva, iga 3 kuni 4 nädala järel.

Kui tsisplatiini kasutatakse kombineeritud kemoteerapias, tuleb tsisplatiini annust vähendada. Tavaliseks annuseks on 20 mg/m² või rohkem üks kord iga 3 kuni 4 nädala järel.

Emakakaelavähi korral kasutatakse tsisplatiini koos kiiritusraviga. Tüüpiliseks annuseks on 40 mg/m² üks kord nädalas 6 nädala jooksul.

Enne järgmise ravitsükli alustamist tuleb arvestada lõigus 4.4 kirjeldatud hoiatuste ja ettevaatusabinõudega.

Neerufunktsiooni häirega või luuüdi supressiooniga patsientidel tuleb annust sobivalt vähendada.

Tsisplatiini infusioonilahus, mis on valmistatud vastavalt juhiste (vt lõik 6.6), tuleb manustada intravenoosse infusioonina 6 kuni 8 tunni jooksul.

2 kuni 12 tundi enne tsisplatiini manustamist ja vähemalt 6 tundi pärast seda tuleb tagada adekvaatne hüdreerimine. Hüdreerimine on vajalik piisava diureesi tagamiseks tsisplatiinravi ajal ja pärast seda. Seda saab teostada, manustades intravenoosse infusioonina ühte järgmistest lahustest:

0,9% naatriumkloriidi lahus;

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

Hüdreerimine enne tsisplatiinravi:

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

Hüdreerimine pärast tsisplatiini manustamise lõppu:

Intravenoosne infusioon täiendava 2 liitriga infusioonikiirusega 100 kuni 200 ml tunnis 6 kuni 12 tunni jooksul.

Kui pärast hüdreerimist on uriinieritus väiksem kui 100 kuni 200 ml/tunnis, võib olla vajalik diureesi forsseerida. Forsseeritud diureesi võib teostada, manustades intravenoosselt 37,5 g mannitooli 10% lahuse (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.

Manustamisviis

Cisplatin Kabi 1 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat tuleb enne manustamist lahjendada. Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

Lahjendatud lahus manustatakse üksnes intravenoosse infusioonina (vt allpool). Ravimi manustamisel ei tohi kasutada mingeid seadmeid, mis sisaldavad alumiiniumi, mis võiks kokku puutuda tsisplatiiniga (intravenoosse infusiooni süsteemid, nõelad, kanüülid, süstlad) (vt lõik 6.2)..

4.3 Vastunäidustused

Tsisplatiin on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb:

- Ülitundlikkus tsisplatiini või teiste platinat sisaldavate preparaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- Neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 60 ml/min). Tsisplatiin on nefrotoksiline;
- Dehüdreeritud seisund (tõsise neerufunktsiooni kahjustuse vältimiseks on vajalik eel- ja järelhüdreerimine);
- Müelosupressioon;
- Kuulmiskahjustus. Tsisplatiin on neurotoksiline (eeskätt ototoksiline);
- Tsisplatiinist tingitud neuropaatia;
- Imetamine (vt lõik 4.6);
- Kombinatsioonis elusvaktsiinidega, sh kollapalaviku vaktsiiniga (vt lõik 4.5);
- Profülaktiline kasutamine kombinatsioonis fenütoiiniga (vt lõik 4.5);
- Nefrotoksilisus, neurotoksilisus ja ototoksilisus on kumuleeruvad, seetõttu tuleb arvestada ka juba olemasolevate asjakohaste häiretega.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tsisplatiin reageerib metallilise alumiiniumiga ning tekib must platinasade. Kõiki alumiiniumi sisaldavate intravenoosete süsteemide, nõelte, kateetrite ja süstalde kasutamist tuleb vältida.

Tsisplatiini tohib manustada kemoterapeutikumide kasutamisele spetsialiseerunud arsti hoolika järelevalve all.

Ravi ja selle komplikatsioonide asjakohane käsitus ja jälgimine on võimalikud ainult siis, kui käepärast on piisavad diagnostikavõimalused ja täpsed ravitingimused.

Iga kord enne ja pärast tsisplatiini manustamist tuleb teha vereanalüüsid, et jälgida:

- neerufunktsiooni;
- maksafunktsiooni;
- verepilti;
- seerumi elektrolüütide sisaldust (kaltsium, naatrium, kaalium, magneesium).

Tsisplatiini korduv manustamine tuleb edasi lükata, kuni on saavutatud järgmiste parameetrite normaalsed väärtused:

- seerumi kreatiniin ≤ 130 mikromooli/l või 1,5 mg/dl;
- urea < 25 mg/dl;
- valgevereliblede arv > 4000/mikroliitris või < $4,0 \times 10^9/l$;
- vereliistakute arv > 100 000/mikroliitris või > $100 \times 10^9/l$;
- audiogramm: tulemused normi piires.

Allergilised reaktsioonid

Sarnaselt teiste platinapõhiste preparaatidega võivad ülitundlikkusreaktsioonid (anafülaktoidsed reaktsioonid) avalduda enamikul juhtudel perfusiooni ajal ja vajalik võib olla lõpetada perfusioon ja alustada sobivat sümptomaatilist ravi (antihistamiinikumid, adrenaliin ja/või glükokortikoidid). Kõikide platinahendite puhul on teatatud ristreaktsioonidest, mis mõnikord lõppesid surmaga (vt lõigud 4.8 ja 4.3).

Nefrotoksilisus

Tsisplatiin põhjustab raskekujulist kumulatiivset nefrotoksilisust. Tsisplatiini nefrotoksilisust võib vähendada uriinieritus 100 ml tunnis või rohkem. Seda on võimalik saavutada, hüdreerides patsienti eelnevalt 2 liitri sobiva intravenoosse lahusega ja samasuguse tsisplatiini manustamisele järgneva hüdreerimisega (soovitav 2500 ml/m²/24 tundi). Kui rohkest hüdreerimisest ei ole abi piisava uriinierituse saavutamisel, võib manustada osmootset diureetikumi (nt mannitooli). Hüperurikeemia ja hüperalbumineemia võivad soodustada tsisplatiini poolt põhjustatud nefrotoksilisust.

Neurotoksilisus

Teatatud on tõsistest neuropaatiast.

Need neuropaatiad võivad olla pöördumatud ja avalduda paresteesiana, arefleksiana ja propriotseptiooni vähenemisena ning vibratsioonitundena. Samuti on teatatud motoorse funktsiooni halvenemisest. Patsiendil tuleb regulaarselt teostada neuroloogilisi uuringuid. Erilist ettevaatust tuleb rakendada patsientide puhul, kellel on mitte-tsisplatiin-etioloogiline perifeerne neuropaatia.

Ototoksilisus

Ototoksilisust on täheldatud kuni 31% patsientidest, kellele manustati tsisplatiini ühekordne annus 50 mg/m². See väljendus tinnituse ja/või kuulmiskaona kõrgetel sagedustel (4000 kuni 8000 Hz). Aegajalt võib väheneda kõne-eristusvõime tavakõne sagedusvahemikus. Tsisplatiiniga ravitud lastel võib ototoksiline mõju olla tugevam. Kuulmislangus võib olla ühe- või kahepoolne ja korduvate annuste korral kaldub esinema sagedamini ja raskemal kujul; pärast tsisplatiini algannuse manustamist tekkinud kurtusest on aga teatatud harva. Ototoksilisust võib võimendada samaaegne peapiirkonna kiiritusravi ja see võib olla seotud tsisplatiini maksimaalse kontsentratsiooniga plasmas. Ei ole teada, kas tsisplatiini põhjustatud ototoksilisus on pöörduv. Enne ravi alustamist tsisplatiiniga ja enne iga ravitsükli algust tuleb hoolikalt kontrollida kuulmist audiomeetrilisel uuringul. Teatatud on ka vestibulaarsest toksilisusest (vt lõik 4.8)

Maksafunktsioon ja hematoloogilised parameetrid

Regulaarselt tuleb jälgida patsiendi maksafunktsiooni ja hematoloogilisi parameetreid.

Kartsinogeenne potentsiaal

Harvadel juhtudel on inimestel tekkinud äge leukeemia, millel on ajaline seos tsisplatiini kasutamisega, kuid mis oli üldjuhul seotud ka teiste leukemogeensete ainete kasutamisega.

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

Süstekoha reaktsioonid

Tsisplatiini manustamisel võib esineda süstekoha reaktsioone. Ekstrasvasatsiooni ohu tõttu on ravimi manustamise ajal soovitatav hoolikalt jälgida infusioonikohta võimaliku infiltratsiooni tekkimise suhtes. Hetkel puudub ekstrasvasatsiooni spetsiifiline ravi. Eriline ettevaatus on nõutav patsientide puhul, kellel on ägedaid bakteriaalseid või viiruslikke infektsioone.

Ekstrasvasatsiooni korral:

- lõpetada otsekohe tsisplatiini infusioon;
- nõela paigast mitte liigutades aspireerida ekstrasvasaalne vedelik koest süstlasse ja loputada kudesid 0,9% naatriumkloriidi lahusega (kui kasutati lahust, milles tsisplatiini kontsentratsioon on soovitatust suurem, vt lõik 6.6).

HOIATUS

Sellel tsütostaatilisel ainel on märkimisväärselt suurem toksilisus kui tavapäraselt kasutatavatel kasvajakasvatavatel keemiaravimitel.

Tsisplatiini toksilisus võib tugevneda, kui samaaegselt kasutatakse ravimeid, mis on mainitud organite või organsüsteemide suhtes toksilised.

Iiveldus ja oksendamine võivad olla intensiivsed ja võivad nõuda adekvaatset antiemeetilist ravi.

Pärast tsisplatiini manustamist tekivad sageli iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus (vt lõik 4.8). Need sümptomid kaovad enamikel patsientidest 24 tunni pärast. Vähem tõsine iiveldus ja isutus võivad pärast ravi püsida veel kuni seitse päeva.

Profülaktiline antiemeetikumide manustamine võib olla efektiivne iivelduse ja oksendamise ärahoidmisel või leevendamisel. Oksendamisest ja kõhulahtisusest tingitud vedelikukaod tuleb kompenseerida.

Samuti on vajalik patsiendi hoolikas jälgimine ototoksilisuse, müelosupressiooni ja anafülaktiliste reaktsioonide suhtes (vt lõik 4.8).

On tõestatud, et tsisplatiin on mutageenne. Sellel võib olla ka viljakust kahjustav toime. Teiste antineoplastiliste ainete puhul on tõestatud kartsinogeenne toime ja sellega tuleb arvestada ka tsisplatiini pikaajalisel kasutamisel.

Kontratseptsioon

Meessoost ja naissoost patsiendid peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid tsisplatiinravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.6).

Oluline teave mõningate Cisplatin Kabi koostisainete suhtes

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (9 mg) ühe ml kohta, st on praktiliselt naatriumivaba.

Sellega tuleb arvestada madala naatriumisisaldusega dieedi korral.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Nefrotoksilised ravimid

Samaaegne manustamine koos nefrotoksiliste (nt tsefalosporiinid, aminoglükosiidid, amfoteritsiin B või kontrastained) või ototoksiliste (nt aminoglükosiidid) ravimitega võimendab tsisplatiini toksilist toimet neerudele. Tsisplatiinravi ajal ja pärast seda on soovitatav rakendada ettevaatust selliste ainete puhul, mille eritumine on peamiselt renaalne, nt tsütostaatikumide bleomütsiini ja metotreksaadi kasutamisel, sest võimalik on neerufunktsiooni kahjustus.

Ifosfamiidi renaalne toksilisus võib suurenedada, kui seda kasutada koos tsisplatiiniga või patsientidel, kes on varem saanud raviks tsisplatiini.

Mõnel juhul on täheldatud veres liitiumitaseme vähenemist pärast tsisplatiini kombineeritud ravi bleomütsiini ja etoposiidiga. Seetõttu on soovitatav jälgida liitiumitaset.

Tsisplatiinist tingitud nefrotoksilisus võib intensiivistuda samaaegsel kasutamisel koos antihüpertensiivsete ravimitega, mis sisaldavad furosemiidi, hüdralasiini, diasoksiidi või propranolooli.

Kuna tsisplatiin põhjustab kusiha sisalduse suurenemist seerumis, võib kasutamisel koos tsisplatiiniga osutada vajalikuks kohandada allopurinooli, kolhitsiini, probenetsiidi või sulfiinürasooni annust.

Võimaliku ototoksilisuse ja kuseteede kahjustuse tõttu ei tohi diureesi forsseerimiseks kasutada lingudiureetikume, välja arvatud patsientidel, kes saavad tsisplatiini annuseid, mis ületavad 60 mg/m² ja kelle 24-tunnine uriinieritus on vähem kui 1000 ml.

Ifosfamiidi samaaegne kasutamine põhjustab valguerituse suurenemist.

Ototoksilised ravimid

Ototoksiliste ravimpreparaatide (nt aminoglükosiidid, lingudiureetikumid) samaaegne manustamine suurendab tsisplatiini toksilist mõju kuulmisfunktsioonile. Võimaliku ototoksilisuse ja kuseteede kahjustuse tõttu ei tohi diureesi forsseerimiseks kasutada lingudiureetikume, välja arvatud patsientidel, kes saavad tsisplatiini annuseid, mis ületavad 60 mg/m² ja kelle 24-tunnine uriinieritus on vähem kui 1000 ml.

Ifosfamiid võib tugevdada tsisplatiini poolt põhjustatud kuulmislangust.

Nõrgestatud elusvaktsiinid

Kollapalaviku vaktsiini kasutamine on rangelt vastunäidustatud riski tõttu fataalse süsteemse vaktsiinihaiguse tekkeks (vt lõik 4.3). Generaliseerunud haiguse riski tõttu on soovitatav võimaluse korral kasutada inaktiiveeritud vaktsiini.

Elus viirusvaktsiine ei ole soovitatav manustada kolme kuu jooksul pärast tsisplatiin-ravi lõpetamist.

Suukaudsed antikoagulandid Samaaegsel kasutamisel suukaudsete antikoagulantidega on soovitatav regulaarselt kontrollida INR väärtusi.

Antihistamiinikumid, fenotiasiinid ja teised ravimid

Samaaegne antihistamiinikumide, buklisiini, tsükliisiini, loksapiini, meklosiini, fenotiasiinide, tioksanteenide või trimetobensamiidide kasutamine võib varjata ototoksilisuse sümptomeid (nt pearinglust ja tinnitust).

Krambivastased ained

Tsisplatiin-ravi ajal võivad krambivastaste ainete kontsentratsioonid seerumis langeda allapoole terapeutilist taset.

Samaaegsel fenütoiini manustamisel võib tsisplatiin vähendada fenütoiini imendumist, mis võib põhjustada kontrolli halvenemist epilepsia üle. Tsisplatiin-ravi ajal on rangelt vastunäidustatud alustada uut krambivastast ravi fenütoiiniga (vt lõik 4.3).

Püridoksiin + altretamiin kombinatsioon

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

Paklitakseel

Ravi tsisplatiiniga enne paklitakseeli infusiooni võib aeglustada paklitakseeli kliirensit 33% võrra ning vähendada neurotoksilisust (70% patsientidest või veelgi rohkem).

Muud

Tsisplatiini müelosupressiivne toime tugevneb müelosupressiivsete ravimite samaaegsel manustamisel või koos kiiritusraviga.

Tsisplatiin, manustatuna kombinatsioonis bleomütsiini ja vinblastiiniga, võib põhjustada Raynaud' fenomeni.

Uuringus metastaatiliste või kaugelearenenud kasvajatega vähipatsientidel põhjustas dotsetakseel kombinatsioonis tsisplatiiniga rohkem raskeid neurotoksilisi toimeid (annusest sõltuvat ja peamiselt sensorset tüüpi neuropaatiat) kui kumbki ravim üksikravimina sarnastes annustes.

Kelaate moodustavad ained nagu penitsillamiin võivad vähendada tsisplatiini efektiivsust.

Tsisplatiini samaaegsel kasutamisel tsüklosporiiniga tuleb arvestada liigse immunosupressiooniga, millega kaasneb lümfoproliferatsiooni risk.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Rasestumisvõimelised naised ja meespatsiendid peavad ravi ajal ja kuni 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Tsisplatiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Siiski, tsisplatiini farmakoloogiliste omaduste alusel võib eeldada, et tsisplatiin põhjustab toksilisi lootekahjustusi. Loomkatsed on

näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele ja transplatsentaarset kartsinogeensust (vt lõik 5.3). Tsisplatiini ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul kui see on selgelt hädavajalik.

Imetamine

Tsisplatiin eritub rinnapiima. Tsisplatiinravi ajal on imetamine vastunäidustatud.

Fertiilsus

Patsiendile, kes soovib saada lapsi pärast tsisplatiinravi lõpetamist, on soovitatav geneetiline konsultatsioon. Tsisplatiin võib põhjustada ajutist või püsivat viljatust. Kaaluda tuleks sperma krüokonserveerimist (vt ka lõik 4.4).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Siiski võib kõrvaltoimete profiil (nt nefrotoksilisus) avaldada toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Patsiendid, kellel esineb selliseid mõjusid (nt unisus või oksendamine), ei tohi juhtida sõidukeid ega käsitseda masinaid.

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

Esinemissagedused on defineeritud järgmise konventsiooni alusel:

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 uuringutes või turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimete tabel (MedDRA terminoloogia)

| Organsüsteemi klass | Esinemissagedus | MedDRA termin |
|--|------------------------|--|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Sage | Sepsis |
| | Teadmata | Infektsioon ^a |
| Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid) | Harv | Äge leukeemia |
| Vere ja lümfisüsteemi häired | Väga sage | Luuüdi puudulikkus, trombotsütopeenia |
| | Teadmata | Coombs-positiivne hemolüütiline aneemia |
| Immuunsüsteemi häired | Aeg-ajalt | Anafülaktoidne ^b reaktsioon |
| | Harv | Immunosuppressioon |
| Endokriinsüsteemi häired | Teadmata | Amülaasi tõus veres, antidiureetilise hormooni liigsekretsioon |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | Väga sage | Hüponatreemia |
| | Aeg-ajalt | Hüpomagneseemia |
| | Harv | Hüperkolesteroleemia |
| | Teadmata | Dehüdratsioon, hüpokaleemia, hüpofosfateemia, hüperurikeemia, hüpokaltseemia, tetaania |

| | | |
|--|-----------|---|
| Närvisüsteemi häired | Sage | Neurotoksilisus |
| | Harv | Konvulsioonid, perifeerne neuropaatia, leukoentsefalopaatia, pöörduv posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom |
| | Väga harv | Krambihood |
| | Teadmata | Tserebrovaskulaarne haigusjuht, hemorraagiline insult, isheemiline insult, ageusia, tserebraalarteriit, Lhermitte' sümptom, müelopaatia, autonoomne neuropaatia |
| Silma kahjustused | Harv | Optiline retrobulbaarne neuriit, silmaliigutuste häire |
| | Teadmata | Hägune nägemine, omandatud värvipimedus. kortikaalne amauroos, optiline neuriit, papillödeem, reetina pigmentatsioon |
| Kõrva ja labürindi kahjustused | Aeg-ajalt | Ototoksilisus |
| | Teadmata | Tinnitus, kurtus |
| Südame häired | Sage | Arütmia, bradükardia, tahhükardia |
| | Harv | Müokardiinfarkt, raske südame isheemiatõbi |
| | Väga harv | Südameseiskus |
| | Teadmata | Südame häire |
| Vaskulaarsed häired | Sage | Flebiit |
| | Harv | Hüpertensioon |
| | Teadmata | Trombootiline mikroangiopaatia (hemolüütilis-ureemiline sündroom), Raynaud' fenomen |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Sage | Düspnoe, pneumoonia ja respiratoorne puudulikkus |
| | Teadmata | Kopsuemboolia |
| Seedetrakti häired | Harv | Stomatiit |
| | Teadmata | Oksendamine, iiveldus, isutus, luksumine, kõhulahtisus |
| Maksa ja sapiteede häired | Teadmata | Maksaensüümide aktiivsuse tõus, bilirubiini sisalduse suurenemine veres |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Sage | Erüteem, nahahaavand, lokaliseerunud turse ja valu |
| | Teadmata | Lööve, alopeetsia |
| Lihaskoe ja sidekoe kahjustused | Teadmata | Lihasspasmid |
| Neerude ja kuseteede häired | Väga sage | Äge neerupuudulikkus, neerupuudulikkus ^c , neerude tubulaarne häire |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | Aeg-ajalt | Spermatogeneesi ja ovulatsiooni häired, günekomastia |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Teadmata | Püreeksia (väga sage), astenia, halb enesetunne, ekstrasvasatsioon süstekohas ^d |
| Uuringud | Harv | Albumiini sisalduse vähenemine veres |

- a Infektsioossed tüsistused on mõne patsiendi puhul lõppenud surmaga.
- b Sellised anafülaktoidsete reaktsioonide sümptomid nagu näoturse (*PT-face oedema*), vilisev hingamine, bronhospasm, tahhükardia ja hüpotensioon on kõrvaltoimete esinemissageduse tabelisse lisatud anafülaktoidsete reaktsioonide mõiste all.
- c BUNi (vere urea) ja kreatiniini, seerumi kusihappe suurenemine ja/või kreatiniini kliirensi vähenemine on koondatud neerupuudulikkuse alla.
- d Lokaalne pehmete kudede toksilisus, sh kudede tselluliit, fibroos ja nekroos (sage), valu (sage), turse (sage) ja erüteem (sage) on ekstrasvasatsiooni tagajärjed.

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

Üleannustamise puhul aitab toksilisust vähendada patsiendi piisav hüdreerimine ja osmootse diureesi tagamine, kui seda rakendatakse otsekohe pärast üleannustamist.

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

Tsisplatiini üleannustamisel puudub spetsiifiline antidoot. Hemodialüüsi mõju tsisplatiini eliminatsioonile organismist on vähene juba siis, kui seda alustada 4 tundi pärast üleannustamist, sest tsisplatiin seondub kiiresti ja tugevalt vereplasma valkudega.

Üleannustamise ravis kasutatakse üldisi toetavaid meetmeid.

Krampide puhul kasutatakse sobivaid antikonvulsante. Igapäevaselt tuleb kontrollida neerufunktsiooni, kardiovaskulaarset funktsiooni ja verepilti, et hinnata võimalikku toksilist toimet neile süsteemidele. Hoolikalt tuleb jälgida magneesiumi ja kaltsiumi tasemeid seerumis ning lihaste krambivalmiduse nähtusid ja sümptomeid. Kui tekib sümptomaatiline tetaania, tuleb manustada elektrolüütide preparaate. Pärast akuutset üleannustamist tuleb igapäevaselt kontrollida ka maksaensüüme ja kusihappe taset.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Tsisplatiin on anorgaaniline ühend, mis sisaldab raskemetalli [cis-diamiindikloroplaatina(II)]. Ravim inhibeerib DNA sünteesi, tekitades DNA-s ristsidemeid. Valgu- ja RNA sünteesi pärssimine toimub vähemal määral.

Kuigi tsisplatiini peamine toimemehhanism on DNA sünteesi inhibeerimine, võivad tsisplatiini antineoplastilises aktiivsuses omada rolli ka teised mehhanismid, sh tuumori immunogeensuse suurendamine. Tsisplatiini onkolüütilised omadused on sarnased alküülivatele ainetele. Tsisplatiinil on ka immunosupressiivsed, kiirituse suhtes tundlikkust suurendavad ja antimikroobsed omadused. Tsisplatiini toime rakupooldumise tsükliks on mittespetsiifiline. Tsisplatiini tsütotoksiline toime on seotud kõigi DNA aluspaaridega seondumisega, kuid eelistatud on guaniini ja adensiini N-7-positioonid.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Pärast intravenooset manustamist jaotub tsisplatiin kiirelt kõigis kudedes. Tsisplatiin ei suuda hästi tungida kesknärvisüsteemi. Suurimad kontsentratsioonid saavuvad maksas, neerudes, kusepõies, lihaskoes, nahas, munandites, eesnäärmes, kõhunäärmes ja põrnas.

Eritumine

Pärast intravenooset manustamist toimub filtreeritava, valkudele mitte seondunud tsisplatiini eliminatsioon bifaasiliselt, kusjuures algne ja lõplik poolväärtusaeg on vastavalt 10...20 minutit ja

32...53 minutit. Kogu platinakoguse eliminatsioon toimub kolmefaasiliselt poolväärtusaegadega 14 minutit, 274 minutit ja 53 ööpäeva.

Tsisplatiin seondub plasmavalkudele 90% ulatuses.

Tsisplatiin eritub peamiselt uriiniga. 27...43% manustatud annusest on leitav uriinis esimese viie päeva jooksul pärast ravimi manustamist. Platiina eritub ka sapiga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Krooniline toksilisus

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

Genotoksilisus 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.

Reproduktioonitoksilisus

Hiirtel on täheldatud gonadaalset supressiooni, mis põhjustab amenorröad ja azoospermiat. See võib olla pöördumatu ja põhjustada infertiilsust. Emastel rottidel indutseeris tsisplatiin morfoloogilisi muutusi munasarjades, mis põhjustasid osalist ja pöörduvat viljatust.

Uuringud rottidel on näidanud, et raseduse ajal tsisplatiiniga kokku puutumine võib põhjustada täiskasvanud järglastel kasvajate teket. Tsisplatiin on hiirtele ja rottidele embrüotoksiline ning mõlema liigi puhul on teatatud sünnidefektidest. Tsisplatiin eritub rinnapiima.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Süstevesi

Naatriumkloriid

Vesinikkloriidhape pH kohandamiseks

Naatriumhüdroksiid pH kohandamiseks

6.2 Sobimatus

See ravim ei tohi kokku puutuda alumiiniumiga. Tsisplatiin reageerib alumiiniumiga ja moodustub platinaihend, mis on musta värvi sade. Ravimi manustamisel ei tohi kasutada mingeid alumiiniumi sisaldavaid intravenoosse infusiooni süsteeme, nõelu, kanüüle või süstlaid. Tsisplatiin laguneb lahustes, mille keskkonnas on väike kloriidide sisaldus; kloriidide sisaldus peab vastama vähemalt 0,45% naatriumkloriidi lahusele.

Antioksidandid (nt naatriummetabisulfit), bikarbonaadid (naatriumbikarbonaat), sulfaadid, fluorouratsiil ja paklitakseel võivad põhjustada tsisplatiini inaktiveerumist infusioonisüsteemides.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Enne avamist: 2 aastat

Pärast lahendamist:

Lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 8 tunni jooksul temperatuuril 15°C...25°C keskkonnavalguses ja kuni 14 päeva temperatuuril 15°C...25°C valguse eest kaitstult.

Kui avamise/lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Lahjendatud lahust tuleb säilitada valguse eest kaitstult. Ärge säilitage lahjendatud lahuseid külmkapis või sügavkülmas.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult. Ärge kasutage lahust, kui lahus on hägune või sisaldab lahustumatut sadet.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üks viaal sisaldab 10 ml, 20 ml, 50 ml või 100 ml infusioonilahuse kontsentrati.

Viaal, mis sisaldab 10 ml infusioonilahuse kontsentrati, on 20 ml merevaiguvärvi I tüübi klaasist valatud viaal, millel on klorobutüülkummist kork ja roheline äratõmmatav alumiiniumkaas.

Viaal, mis sisaldab 20 ml infusioonilahuse kontsentrati, on 20 ml merevaiguvärvi I tüübi klaasist valatud viaal, millel on klorobutüülkummist kork ja punane äratõmmatav alumiiniumkaas.

Viaal, mis sisaldab 50 ml infusioonilahuse kontsentrati, on 20 ml merevaiguvärvi I tüübi klaasist valatud viaal, millel on klorobutüülkummist kork ja kollane äratõmmatav alumiiniumkaas.

Viaal, mis sisaldab 100 ml infusioonilahuse kontsentrati, on 20 ml merevaiguvärvi I tüübi klaasist valatud viaal, millel on klorobutüülkummist kork ja lilla äratõmmatav alumiiniumkaas.

Pakendi suurused:

- 1 x 10 ml viaal
- 1 x 20 ml viaal
- 1 x 50 ml viaal
- 1 x 100 ml viaal

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ravimi ettevalmistamine ja käsitlemine

Tutvuge kohalike eeskirjadega tsütotoksiliste ainete käsitlemiseks.

Sarnaselt kõigile antineoplastilistele ravimitele on tsisplatiini käitlemisel vajalik ettevaatus. Lahjendamine peab toimuma aseptilistes tingimustes ainult selleks vastava väljaõppe saanud meditsiinitöötajate poolt ainult selleks ettenähtud alal tõmbekapis, kandes kaitsekitlit ja kindaid. Kui tõmbekappi ei ole, tuleb kaitsevarustusele lisada näomask ja kaitseprillid. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid, et ravimit ei satuks nahale ja limaskestadele. Kui kokkupuude nahaga siiski tekkis, tuleb nahka otsekohe pesta seebi ja veega. Nahakontaktil on täheldatud surinat, põletust ja punetust. Kontakti korral limaskestadega tuleb limaskesti loputada suure hulga veega. Pärast inhaleerimist on teatatud hingeldusest, valust rinnus, kurguärritusest ja iiveldusest.

Kui lahust tilgub maha, peab ravimiga töötav isik panema kätte kindad ja pesema mahakukkunud ravimi ära selleks tarbeks tõmbekapis hoitava svammiga. Loputage pinda kaks korda veega. Kogu lahus ja kasutatud svammid tuleb panna plastkotti ja kott tuleb sulgeda.

Rasedad naised peavad vältima kontakti tsütostaatiliste ravimitega.

Organismist pärinevate jäätmete ja oksemasside hävitamine peab toimuma ettevaatusega.

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

Kahjustunud pudeli hoidmisel ja käsitlemisel tuleb lähtuda samadest ettevaatusabinõudest nagu saastunud jäätmete puhul. Saastunud jäätmepudeli säilitatakse vastavates erimärgistusega jäätmekonteinerites. Vt lõik „Hävitamine“.

Ettevalmistus intravenoosseks manustamiseks

Tõmmake pudelist välja vajaminev lahuse kogus ja lahjendage see vähemalt 1 liitris järgmistest lahustest:

- 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahus
- segu, millesse kuuluvad 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahus ja 50 mg/ml (5%) glükoosi lahus (lõppkontsentratsioonid on järgmised: naatriumkloriid 4,5 mg/ml (0,45%), glükoos 25 mg/ml (2,5%).

Enne kasutamist vaadeldage alati süstelahust. Manustada tohib ainult selget lahust, milles ei ole tahkeid osakesi.

Ravim EI TOHI kokku puutuda süstevahenditega, mis sisaldavad alumiiniumi.

ÄRGE manustage lahjendamata ravimit.

Lahjendamata lahuste keemilise ja füüsikalise stabiilsuse kohta vt lõik 6.3.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt tsütotoksiliste ainete kohta kehtivatele kohalikele nõuetele.

Intravenoosse lahuse ettevalmistamine - hoiatused

Sarnaselt teistele potentsiaalselt toksilistele ainetel on ka tsisplatiini lahuse käitlemisel hädavajalik rakendada ettevaatust. Ravimi juhuslikul sattumisel nahale on võimalikud nahakahjustused. Soovitav on kanda kindaid. Juhul kui tsisplatiini lahust satub nahale või limaskestadele, peske hoolikalt nahka või limaskesti vee ja seebiga.

Soovitav on rakendada standardprotseduure, mis kehtivad tsütostaatiliste ainete käitlemisele ja hävitamisele.

Enne lahuse manustamist patsiendile veenduge, et lahus on läbipaistev ja ei sisalda tahkeid osakesi.

Hävitamine

Kõik ettevalmistamisel ning manustamisel kasutatud materjalid ning materjalid, mis puutusid kokku tsisplatiiniga mis tahes viisil, tuleb hävitada vastavalt kohalikele tsütotoksiliste ainete käitlemise nõuetele. Ravimijäätmed ning kõik materjalid, mida kasutati lahjendamisel ja manustamisel, tuleb hävitada vastavalt haigla standardprotseduurile, mis on ette nähtud tsütotoksiliste ainete puhul ning vastavalt ohtlike jäätmete hävitamise kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa
Poola

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

843114

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

29.04.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

jaanuar 2019