

1.3.1.1 Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1. IME ZDRAVILA

Cisplatin Accord 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 1 mg cisplatina.

10 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 10 mg cisplatina.

25 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 25 mg cisplatina.

50 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 50 mg cisplatina.

100 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 100 mg cisplatina.

Pomožne snovi z znanim učinkom: En mililiter raztopine vsebuje 3,5 mg natrija. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra, brezbarvna do svetlo-rumena raztopina v viali iz rjavkastega stekla, v kateri ni delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Cisplatin Accord je indicirano za zdravljenje:

- napredovalega ali metastatskega raka testisov;
- napredovalega ali metastatskega raka ovarijev;
- napredovalega ali metastatskega karcinoma sečnega mehurja;
- napredovalega ali metastatskega skvamoznega karcinoma glave in vratu;
- napredovalega ali metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega karcinoma;
- napredovalega ali metastatskega drobnoceličnega pljučnega karcinoma;
- cisplatin je v kombinaciji z radioterapijo indiciran za zdravljenje karcinoma materničnega vratu;
- cisplatin se lahko uporablja v monoterapiji ali kombinirani terapiji;

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Otroci in odrasli:

Odmerek cisplatina je odvisen od primarne bolezni, pričakovane reakcije in tega, ali se cisplatin uporablja v monoterapiji ali kot komponenta kombinirane kemoterapije. Navodila za odmerjanje veljajo za odrasle in otroke.

V monoterapiji se priporočata naslednja režima odmerjanja:

- posamezen odmerek od 50 do 120 mg/m² telesne površine, na vsake 3 do 4 tedne;
- 15 do 20 mg/m²/dan v trajanju 5 dni, na vsake 3 do 4 tedne.

Če se cisplatin uporablja v kombinirani terapiji, je treba zmanjšati njegov odmerek. Običajni odmerek je 20 mg/m² ali več, enkrat na vsake 3 do 4 tedne.

Pri zdravljenju raka materničnega vratu se cisplatin uporablja v kombinaciji z radioterapijo. Običajni odmerek je 40 mg/m² tedensko 6 tednov.

Za opozorilo in previdnostne ukrepe, ki jih je treba upoštevati pred začetkom naslednjega ciklusa zdravljenja, glejte poglavje 4.4.

Bolnikom z ledvično disfunkcijo ali depresijo kostnega mozga je treba ustrezno zmanjšati odmerek (glejte poglavje 4.3).

Raztopino cisplatina za infundiranje, pripravljeno po navodilih (glejte poglavje 6.6), je treba aplicirati v intravenski infuziji, ki traja od 6 do 8 ur.

Od 2 do 12 ur pred aplikacijo cisplatina do vsaj 6 ur po njej je treba vzdrževati ustrezno hidracijo. Hidracija je potrebna zato, da povzroči zadostno diurezo med zdravljenjem s cisplatinom in po njem. Opravi se z intravensko infuzijo ene od naslednjih raztopin:

- 0,9-odstotna raztopina natrijevega klorida;
- mešanica 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida in 5-odstotne raztopine glukoze (1:1).

Način uporabe

Cisplatin 1 mg/ml sterilni koncentrat je treba pred uporabo razredčiti. Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Razredčena raztopina se sme dajati le intravensko z infuzijo (glejte spodaj). Med uporabo se je treba izogniti vsem pripomočkom, ki vsebujejo aluminij in bi lahko prišli v stik s cisplatinom (kompleti za intravensko infundiranje, igle, katetri, brizge).

Hidracija pred zdravljenjem s cisplatinom:

Intravenska infuzija od 100 do 200 ml na uro v trajanju od 6 do 12 ur, skupna količina vsaj en liter.

Hidracija po končani aplikaciji cisplatina:

Intravenska infuzija dodatnih dveh litrov s hitrostjo od 100 do 200 ml na uro, v trajanju od 6 do 12 ur.

Če bo po hidraciji izločanje urina manjše kot 100 do 200 ml/h, bo morda potrebna forsirana diureza. Forsirano diurezo se lahko opravi z intravensko aplikacijo 37,5 g manitola v 10-odstotni raztopini (375 ml 10-odstotne raztopine manitola) ali z uporabo diuretika, če ima bolnik normalno delujoče ledvice.

Aplikacija manitola ali diuretika je potrebna tudi, če je vneseni odmerek cisplatina večji od 60 mg/m² telesne površine.

Bolnik mora v 24 urah po infuziji cisplatina popiti veliko tekočine, da se zagotovi ustrezno izločanje urina.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na cisplatin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Cisplatin lahko pri nekaterih bolnikih povzroči alergijske reakcije. Uporaba je kontraindicirana pri bolnikih z anamnezo alergijske reakcije na cisplatin ali na druge spojine, ki vsebujejo platino, ali na katero koli sestavino formulacije. Cisplatin povzroča

nefrotoksičnost, ki je kumulativna, zato je kontraindiciran pri bolnikih z obstoječo okvaro ledvic.

Cisplatin je dokazano tudi kumulativno nevrotoksičen (zlasti ototoksičen) in se ne sme dajati bolnikom z obstoječo okvaro sluha. Cisplatin je kontraindiciran tudi pri mielosupresiranih in dehidriranih bolnikih.

Bolnice, ki prejemajo cisplatin, ne smejo dojeti (glejte poglavje 4.6).

Sočasna uporaba s cepivom proti rumeni mrzlici je kontraindicirana.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo se sme dajati le po navodilih onkologov v specialističnih enotah in v pogojih, ki omogočajo ustrezno spremljanje in nadzor. Za obvladovanje anafilaktičnih reakcij mora biti na razpolago ustrezna oprema.

Cisplatin reagira s kovinskim aluminijem tako, da nastane črna oborina platine. Zaradi tega ne uporabljajte infuzijskih setov, igel, katetrov in brizg, ki vsebujejo aluminij (glejte poglavje 6.2).

Raztopine za infundiranje se ne sme mešati z drugimi zdravili ali dodatki.

Ustrezen nadzor in vodenje zdravljenja in zapletov sta možna le v primeru, da poznamo ustrezno diagnozo in natančna navodila za zdravljenje.

1. Nefrotoksičnost

Cisplatin ustvari hudo kumulativno nefrotoksičnost, ki jo lahko povečajo aminoglikozidni antibiotiki. Pred pričetkom zdravljenja in pred vsakim nadaljnjim ciklom zdravljenja je treba izmeriti serumski kreatinin, sečnino v plazmi ali očistek kreatinina in ravni magnezija, natrija, kalija in kalcija. Cisplatin se ne sme dajati pogosteje kot enkrat na vsake 3–4 tedne. Izločanje urina 100 mL/uro ali več bo najverjetneje zmanjšalo nefrotoksičnost zaradi cisplatina. To je mogoče doseči s predhodno hidracijo z 2 litroma ustrezne intravenozne raztopine in podobno s hidracijo po aplikaciji cisplatina (priporočamo 2.500 mL/m²/24 ur). Če močna hidracija ni dovolj za vzdrževanje primerne količine izločanja urina, se lahko aplicira osmotski diuretik (npr. manitol).

2. Nevropatije

Poročali so o hujših primerih nevropatije.

Te so lahko ireverzibilne in se lahko pojavijo kot parestezija, arefleksija in proprioceptivna izguba ter zaznava vibracij. Poročali so tudi o izgubi motoričnih funkcij. Nevrološke preiskave je treba izvajati v rednih intervalih.

Kaže, da je nevrotoksičnost kumulativna. Pred vsakim ciklom zdravljenja je treba potrditi odsotnost simptomov periferne nevropatije.

3. Ototoksičnost

Ototoksičnost so opazili pri do 31 % bolnikov, ki so prejemali zdravljenje z enim odmerkom cisplatina 50 mg/m², izrazila pa se je kot tinitus in/ali izguba sluha pri višjih frekvencah (4.000 do 8.000 Hz). Občasno se lahko pojavi zmanjšana sposobnost zaznavanja tonov pri pogovoru. Ototoksičen učinek se lahko močneje izrazi pri otrocih, ki prejemajo cisplatin. Izguba sluha je lahko enostranska ali dvostranska in pogosto postane vse pogostejša in hujša

pri ponavljajočih odmerkih; kljub temu se je gluhost po prvem odmerku cisplatina pojavila v redkih primerih. Ototoksičnost lahko poveča predhodno sočasno obsevanje lobanje in je lahko povezana s povišanjem plazemske koncentracije cisplatina. Ni znano, ali je ototoksičnost, ki jo povzroči cisplatin, reverzibilna. Pred začetkom zdravljenja in nadaljnjimi odmerki cisplatina je treba izvajati natančno opazovanje z avdiometrijo. Poročali so tudi o vestibularni toksičnosti (glejte poglavje 4.8).

4. Alergijske reakcije

Poročali so o reakcijah na cisplatin, ki so podobne anafilaktičnim. Te reakcije so se pojavile v nekaj minutah po dajanju bolnikom, ki so bili predhodno izpostavljeni cisplatinu, in so bile ublažene z aplikacijami adrenalina, steroidov in antihistaminikov.

Kot pri drugih izdelkih na osnovi platine se lahko pojavi preobčutljivost, v večini primerov med perfuzijo, kar zahteva prekinitvev perfuzije in ustrezno simptomatsko zdravljenje. Navzkrižne reakcije, včasih smrtne, so se pojavile pri vseh spojinah platine (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

5. Delovanje jeter in krvna slika

Krvno sliko in delovanje jeter je treba spremljati v rednih intervalih.

6. Karcinogene dispozicije

Pri ljudeh se je sočasno ob jemanju cisplatina v redkih primerih pojavila akutna levkemija, v splošnem povezana z drugimi levkemogenimi dejavniki. Cisplatin je bakterijski mutagen in povzroča kromosomske aberacije živalskih celičnih kultur. Karcinogenost je možna, ni pa dokazana. Cisplatin je teratogen in toksičen za plod pri miših.

7. Reakcije na predelu injiciranja

Reakcije na predelu injiciranja se lahko pojavijo med aplikacijo cisplatina. Zaradi možnosti ekstravazacije se priporoča natančno spremljanje predela injiciranja, in sicer možno infiltracijo med aplikacijo zdravila. Specifično zdravljenje reakcij ob ekstravazaciji trenutno ni znano.

OPOZORILO

Ta citostatska snov je pokazala močnejše izraženo toksičnost, kot jo običajno najdemo v antineoplastični kemoterapiji.

Toksičnost za ledvice, ki je predvsem kumulativna, je hujša in zahteva posebno previdnost med aplikacijo (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Navzea in bruhanje sta lahko močna in zahtevata primerno antiemetsko zdravljenje. Prav tako je potreben natančen nadzor zaradi ototoksičnosti, mielodepresije in anafilaktičnih reakcij (glejte poglavje 4.8).

Priprava intravenozne raztopine

Opozorilo

Kot pri vseh drugih potencialno toksičnih izdelkih morate biti tudi pri ravnanju z raztopino cisplatina izredno pazljivi. V primeru nenamerne izpostavljenosti izdelku lahko pride do

kožnih lezij. Priporočamo uporabo rokavic. V primeru stika raztopine cisplatina s kožo ali sluznicami temeljito spirajte kožo ali sluznico z milom in vodo.

Priporočamo potrditev postopkov, primernih za uporabo in odstranjevanje citostatskih snovi.

Pred aplikacijo raztopine bolniku preverite prosojnost raztopine in odsotnost delcev.

To zdravilo vsebuje 3,5 mg natrija na ml, kar je enako 38,3 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Nefrotoksične snovi:

Pri sočasni uporabi nefrotoksičnih (npr. cefalosporinov, aminoglikozidov, amfotericina B ali kontrastnih sredstev) ali ototoksičnih (npr. aminoglikozidov) zdravil se poveča toksični učinek cisplatina na ledvice. Med zdravljenjem s cisplatinom ali po njem se priporoča previdnost pri uporabi snovi, ki se izločajo pretežno skozi ledvice, npr. citostatikov, kot sta bleomicin in metotreksat, ker obstaja možnost zmanjšane izločanja skozi ledvice.

Toksičnost ifosfamida za ledvice je lahko večja pri uporabi cisplatina ali pri bolnikih, ki so že kdaj prejeli cisplatin.

Po zdravljenju s cisplatinom v kombinaciji z bleomicinom in etopozidom so pri nekaj bolnikih opazili znižanje koncentracij litija v krvi. Zato se priporoča preverjanje vrednosti litija.

Ototoksične snovi:

Hkratna aplikacija ototoksičnih (npr. aminoglikozidov, diuretiki zanke) zdravil bo povečala toksičen učinek cisplatina na slušne funkcije. Zaradi možnosti poškodbe ledvic in ototoksičnosti se ne sme uporabiti forsirana diureza z diuretiki zanke. Izjema so bolniki, ki dobivajo odmerke cisplatina, večje od 60 mg/m², in pri katerih je izločanje urina počasnejše od 1.000 ml na 24 ur.

Ifosamid lahko poveča možnost izgube sluha zaradi cisplatina.

Oslabljena živa cepiva:

Cepljenje proti rumeni mrzlici je strogo kontraindicirano zaradi tveganja za smrtno sistemsko vakcinalno bolezen (glejte poglavje 4.3). Zaradi možne generalizirane bolezni priporočamo uporabo neaktivnega cepiva, če je mogoče.

Peroralni antikoagulant:

V primeru sočasne uporabe peroralnih antikoagulantov priporočamo redne preverjanje INR (protrombinskega časa).

Antihistaminiki, fenotiazini in drugi:

Sočasna uporaba antihistaminikov, buklizina, ciklizina, loksapina, meklozina, fenotiazinov, tioksantenov ali trimetobenzamidov lahko prikrije simptome ototoksičnosti (npr. omotičnost in tinitus).

Antikonvulzivne snovi:

Serumske koncentracije antikonvulzivnih zdravil lahko med zdravljenjem s cisplatinom ostanejo pod terapevtskimi koncentracijami.

Sočasna uporaba piridoksina in altretamina:

V randomiziranem preskušanju na bolnicah z napredovalim karcinomom ovarijev je sočasna uporaba piridoksina in altretamina (heksametilmelamina) negativno vplivala na odziv na zdravljenje.

Paklitaksel:

Zdravljenje s cisplatinom pred infuzijo paklitaksela zmanjša očistek paklitaksela za 33 % in tako lahko poveča nevrotoksičnost.

Antiepileptiki:

Pri bolnikih, ki prejemajo cisplatin in fenitoin, so lahko serumske ravni fenitoina znižane. Razlog za to sta verjetno zmanjšana absorpcija in/ali povečana presnova. Pri teh bolnikih je treba spremljati ravni fenitoina v plazmi in odmerek ustrezno prilagajati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Cisplatin je lahko toksičen za plod, če zdravljenje prejema nosečnica. Cisplatin se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če zdravnik oceni, da je tveganje pri posameznem bolniku klinično upravičeno.

Med zdravljenjem s cisplatinom in najmanj šest mesecev po njem je treba uporabljati učinkovito kontracepcijo; to morajo upoštevati bolniki obeh spolov.

Dojenje

Cisplatin se izloča v materino mleko. Bolnice, ki prejemajo zdravljenje s cisplatinom, ne smejo dojiti.

Plodnost

Bolnikom, ki želijo imeti po zdravljenju otroke, se priporoča genetsko svetovanje.

Ker lahko zdravljenje s cisplatinom povzroči trajno neplodnost, se moškim bolnikom, ki želijo imeti po zdravljenju otroke, priporoča, da se posvetujejo z zdravnikom glede zamrznitve sperme pred zdravljenjem.

Kontracepcija pri moških in ženskah

Moški in ženske bolnice morajo med zdravljenjem s cisplatinom in najmanj šest mesecev po njem uporabljati učinkovito kontracepcijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

Kljub temu lahko profil neželenih učinkov (kot je nefrotoksičnost) vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki cisplatina, o katerih so najpogosteje poročali (več kot 10 % bolnikov), so bili hematološki (levkopenija, trombocitopenija in anemija), učinki na prebavila (anoreksija, navzea, bruhanje in driska), ušesne bolezni (poslabšanje sluha), ledvične bolezni (odpoved ledvic, nefrotoksičnost, hiperurikemija) in vročina.

Pri skoraj tretjini bolnikov, ki so dobili posamezen odmerek cisplatina, so poročali o hudih toksičnih učinkih na ledvice, kostni mozeg in ušesa; učinki so bili ponavadi odvisni od odmerka in kumulativni. Ototoksičnost je lahko hujša pri otrocih.

Učinki so razvrščeni po pogostosti skladno z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Tabela neželenih učinkov zdravila po kliničnih izkušnjah in v obdobju trženja (izrazi MedDRA).

Organski sistem	Pogostost	Izraz MedDRA
Infekcijske in parazitske bolezni	neznana	okužbe ^a
	pogosti	sepsa
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	odpoved kostnega mozga, trombocitopenija, levkopenija, anemija
	neznana	hemolitična anemija s pozitivnim rezultatom Coombsovega testa
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe	redki	akutna levkemija
Bolezni imunskega sistema	občasni	anafilaktična ^b reakcija
Bolezni endokrinega sistema	neznana	zvišane ravni amilaze v krvi, neustrezno izločanje antidiuretskega hormona
Presnovne in prehranske motnje	neznana	dehidracija, hipokaliemija, hipofosfatemija, hiperurikemija, hipokalcemija, tetanija
	občasni	hipomagneziemija
	zelo pogosti	hiponatriemija
Bolezni živčevja	neznana	cerebrovaskularni insult, hemoragična kap, agevzija po ishemični kapi, cerebralni arteritis, Lhermittov znak, mielopatija, avtonomna nevropatija

	redki	konvulzije, periferna nevropatija, levkoencefalopatija, sindrom reverzibilne posterioarne levkoencefalopatije
Očesne bolezni	neznana	zamegljen vid, poslabšanje razločevanja barv, kortikalna slepota, optičen nevritis, papiloedem, pigmentacija mrežnice
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	ototoksičnost
	neznana	tinitus, gluhost
Srčne bolezni	neznana	srčna bolezen
	pogosti	aritmija, bradikardija, tahikardija
	redki	miokardni infarkt
	zelo redki	srčni zastoj
Žilne bolezni	pogosti	venski tromboembolizem
	neznana	trombotična mikroangiopatija (hemolitični uremični sindrom), Raynaudov sindrom
Bolezni prebavil	neznana	bruhanje, navzea, anoreksija, kolcanje, driska
	redki	stomatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	neznana	zvišane vrednosti jetrnih encimov, zvišane ravni bilirubina v krvi
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	neznana	pljučni embolizem
Bolezni kože in podkožja	neznana	izpuščaj, alopecija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	neznana	mišični krči
Bolezni sečil	neznana	akutna odpoved ledvic, odpoved ledvic ^C , motnje ledvičnih tubulov
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	nenormalna spermatogeneza

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	neznana	pireksija (zelo pogosto), astenija, občutek neugodja, ekstravazacija na predelu injiciranja ^d
---	---------	--

a: Pri nekaterih bolnikih so infekcijski zapleti povzročili smrt.

b: Simptomi anafilaktične reakcije kot obrazni edem (narejeni izraz – obrazni edem), sopihanje, bronhospazem, tahikardija in hipotenzija so zajeti v oklepajih za anafilaktilčno reakcijo v tabeli pogostosti neželenih učinkov.

c: Zvišanje BUN in kreatinina, sečne kisline v serumu in/ali znižanje očistka kreatinina so upoštevanji v okviru nezadostnega delovanja/odpovedi ledvic.

d: Toksičnost lokalnega mehkega tkiva, vključno s celulitisom tkiva, fibrozo in bolečino ob nekrozi (pogosto), edem (pogosto) in eritem (pogosto) kot posledica ekstravazacije.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
 Sektor za farmakovigilanco
 Nacionalni center za farmakovigilanco
 Slovenčeva ulica 22
 SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0)8 2000 500
 Faks: +386 (0)8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

ZA PREPREČEVANJE NENAMERNEGA PREVELIKEGA ODMERJANJA JE PREVIDNOST BISTVENEGA POMENA.

Akutni preveliki odmerki cisplatina lahko povzročijo odpoved ledvic, odpoved jeter, gluhost, toksičnost za oči (vključno z odstopanjem očesne mrežnice), močno mielosupresijo, neobvladljivo navzeo in bruhanje in/ali nevritis. Prevelik odmerek je lahko smrten.

V primeru prevelikega odmerka cisplatina ni specifičnega protistrupa. Četudi se 4 ure po prevelikem odmerku izvaja hemodializa, ima le malo vpliva na odstranitev cisplatina iz telesa po močni in hitri fiksaciji cisplatina na beljakovine.

Zdravljenje v primeru prevelikega odmerka vključuje splošne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki),
platinove spojine
Oznaka ATC: L01XA01

Cisplatin ima biokemijske značilnosti, podobne tistim, ki jih imajo difunkcionalne alkilirajoče učinkovine. Zdravilo zavira sintezo DNK tako, da ustvarja povezave med verigami in znotraj verig DNK. V manjši meri zavira tudi sintezo beljakovin in RNK.

Čeprav je glavni mehanizem delovanja cisplatina verjetno zaviranje sinteze DNK, so lahko v njegovo antineoplastično delovanje vključeni tudi drugi mehanizmi, vključno s povečanjem imunogenosti tumorja. Cisplatin poveča občutljivost tkiv na obsevanje ter ima imunosupresivne in antimikrobne lastnosti. Cisplatin verjetno ni specifičen za določeno fazo celičnega ciklusa.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Cisplatin se dobro absorbira v ledvice, jetra in črevesje. Več kot 90 % snovi, ki vsebuje platino in ki ostane v krvi, se veže (morda ireverzibilno) na beljakovine v plazmi.

Prehajanje v cerebrospinalno tekočino je slabo, a v intracerebralnih tumorjih je mogoče zaznati znatne količine cisplatina.

Porazdelitev

Očistek celotne količine platine iz plazme je v prvih štirih urah po intravenski aplikaciji hiter, nato pa je zaradi vezave na serumske beljakovine počasnejši. Ravni nevezane platine se znižajo z razpolovno dobo 20 minut do 1 ure, glede na hitrost infuzije zdravila.

Izločanje

Nespremenjeno zdravilo in različni presnovki, ki nastanejo z biotransformacijo in ki vsebujejo platino, se izločajo z urinom. Približno 15–25 % vnesene platine se hitro izloči v prvih 2–4 urah po aplikaciji cisplatina. V tej zgodnji fazi izločanja se izloči večinoma nespremenjen cisplatin. V prvih 24 urah po aplikaciji se ga izloči 20–80 %, preostanek pa predstavlja zdravilo, vezano na tkiva ali beljakovine v plazmi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Cisplatin je dokazano mutagen. Lahko ima tudi škodljiv vpliv na plodnost. Druge antineoplastične snovi so dokazano karcinogene in to možnost je treba upoštevati pri dolgotrajni uporabi cisplatina.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ne sme priti v stik z aluminijem. Cisplatin lahko reagira z aluminijem, tako da tvori črno oborino platine. S cisplatinom ne uporabljajte kompletov za intravensko aplikacijo, igel, katetrov in brizg, ki vsebujejo aluminij. Cisplatin se razgradi, če ga razredčite s topilom z majhno vsebnostjo klorida; koncentracija klorida mora biti vsaj enaka 0,45-odstotnemu natrijevemu kloridu.

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili. Antioksidanti (na primer natrijev metabisulfit), bikarbonati (natrijev bikarbonat), sulfati, fluorouracil in paklitaksel lahko inaktivirajo cisplatin v infuzijskih sistemih.

Cisplatin se lahko uporablja samo z raztopinami, navedenimi v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Pred odprtjem

3 leta

Po redčenju

Kemična in fizična stabilnost za uporabo po redčenju s tekočinami za infundiranje, opisana v poglavju 6.6, kaže, da ostane po redčenju s priporočenimi intravenskimi tekočinami zdravilo Cisplatin injekcije stabilno 24 ur pri sobni temperaturi med 20 °C in 25 °C. Razredčeno raztopino shranjujte zaščiteno pred svetlobo. Razredčene raztopine ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Iz mikrobiološkega stališča je razredčeno raztopino potrebno uporabiti takoj. Če ni porabljeno takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred uporabo, pri čemer je treba redčiti v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Nerazredčena raztopina:

Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

za 10 ml

10 ml viala iz rjavega stekla tipa I s klorobutilnim sivim zamaškom, zatesnjena z aluminijasto prozorno belo dvižno zaporko/20 mm prozorno dvižno zaporko.

za 25 ml

30 ml viala iz rjavega stekla tipa I s klorobutilnim sivim zamaškom, zatesnjena z aluminijasto prozorno belo dvižno zaporko/20 mm prozorno dvižno zaporko.

za 50 ml

50 ml viala iz rjavega stekla tipa I s klorobutilnim sivim zamaškom, zatesnjena z aluminijasto prozorno belo dvižno zaporko/20 mm prozorno dvižno zaporko.

za 100 ml

100 ml viala iz rjavega stekla tipa I, s 20 mm, S127 – 4432/50 klorobutilnim sivim zamaškom, zatesnjena z 20 mm aluminijasto prozorno belo dvižno zaporko/20 mm prozorno dvižno zaporko.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava in ravnanje z zdravilom

Kakor pri vseh antineoplastičnih zdravilih je tudi pri ravnanju s cisplatinom potrebna previdnost. Pred uporabo obvezno razredčite. Redčenje mora opraviti usposobljeno osebje v aseptičnih pogojih in v temu namenjenem prostoru. Pri delu nosite zaščitne rokavice. Upoštevajte previdnostne ukrepe za preprečevanje stika zdravila s kožo in sluznico. Če zdravilo vseeno pride v stik s kožo, jo takoj sperite z vodo in milom. Pri stiku s kožo so opazili mravljinčenje, pekoč občutek in pordelost. Če zdravilo pride v stik s sluznico, jo temeljito sperite z vodo. Po inhalaciji zdravila so poročali o dispneji, bolečini v prsih, razdraženem žrelu in navzeji.

Nosečnice ne smejo priti v stik s citostatičnimi zdravili.

Telesne odpadke in izbljuvke je treba previdno odstraniti.

Če je raztopina motna ali če v njej opazite netopno usedlino, morate steklenico zavreči.

Poškodovano steklenico je treba obravnavati kot kontaminiran odpadke in z njo ravnati enako previdno. Kontaminirane odpadke je treba odlagati v ustrezno označene vsebnike za odpadke. Glejte poglavje „Odstranjevanje“.

Priprava raztopine za intravensko aplikacijo

Odvzemite predpisano količino raztopine iz steklenice in jo razredčite z vsaj enim litrom naslednjih raztopin:

- 0,9-odstotni natrijev klorid;
- mešanica 0,9-odstotnega natrijevega klorida in 5-odstotne glukoze (1:1) (dobljeni končni koncentraciji: 0,45-odstotni natrijev klorid in 2,5-odstotna glukoza);
- 0,9-odstotni natrijev klorid in 1,875-odstotni manitol za injiciranje;
- 0,45-odstotni natrijev klorid, 2,5-odstotna glukoza in 1,875-odstotni manitol za injiciranje.

Pred uporabo vedno preverite videz raztopine. Če je raztopina motna ali je v njej prisotna netopna usedlina, raztopine ne smete uporabiti. Aplikirajte samo bistro raztopino, ki ne vsebuje delcev.

NE SME PRITI V STIK s pripomočki za injiciranje, ki vsebujejo aluminij.

NE UPORABLJAJTE nerazredčene raztopine.

Mikrobiološka, kemijska in fizikalna stabilnost pri uporabi nerazredčene raztopine je opisana v poglavju 6.3.

Odstranjevanje

Vse materiale, ki so bili uporabljeni za pripravo in aplikacijo ali ki so bili kakorkoli v stiku s cisplatinom, je treba zavreči skladno z lokalnimi predpisi o citotoksičnih zdravilih.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
Warszawa, 02-677
Poljska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/10/00388/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve: 28.09.2010
Datum zadnjega podaljšanja: 17.08.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13. 1. 2020