

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Cisplatin Kabi 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Ena viala z 10 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 10 mg cisplatina.

Ena viala z 20 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 20 mg cisplatina.

Ena viala s 50 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 50 mg cisplatina.

Ena viala s 100 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 100 mg cisplatina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

En ml raztopine vsebuje od 0,1 do 0,2 milimola natrija na mililiter.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje.

Bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina.

pH je med 3,5 in 6,5.

Osmolarnost je med 250 in 400 mosmol/l.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cisplatin je indiciran za zdravljenje:

- napredovalega ali metastatskega raka mod,
- napredovalega ali metastatskega raka jajčnikov,
- napredovalega ali metastatskega raka sečnega mehurja,
- napredovalega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu,
- napredovalega ali metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka,
- napredovalega ali metastatskega drobnoceličnega pljučnega raka.

Cisplatin je v kombinaciji z radioterapijo indiciran za zdravljenje raka materničnega vratu.

Cisplatin se lahko uporablja kot samostojno zdravljenje (monoterapija) ali kot kombinirano zdravljenje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in otroci:

Odmerjanje cisplatina je odvisno od primarne bolezni, pričakovane reakcije in od tega, ali je cisplatin uporabljen kot samostojno zdravljenje (monoterapija) ali kot sestavina kombinirane kemoterapije. Smernice za odmerjanje veljajo tako za odrasle, kot za otroke.

Za samostojno zdravljenje sta priporočeni naslednji shemi odmerjanja:

- enkratni odmerek od 50 do 120 mg/m² telesne površine, vsake 3 do 4 tedne,
- od 15 do 20 mg/m²/dan v obdobju 5 dni, vsake 3 do 4 tedne.

Če je cisplatin uporabljen v kombinirani kemoterapiji, je treba odmerek cisplatina zmanjšati. Običajni odmerek je 20 mg/m² ali več, enkrat vsake 3 do 4 tedne.

Za zdravljenje raka materničnega vratu se cisplatin uporablja v kombinaciji z radioterapijo. Tipičen odmerek je 40 mg/m² vsak teden, 6 tednov.

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

Bolnikom z motenim delovanjem ledvic ali depresijo kostnega mozga je treba odmerek ustrezno zmanjšati.

Raztopino cisplatina za infundiranje, pripravljeno v skladu z navodili (glejte poglavje 6.6), je treba dati z intravensko infuzijo, ki traja od 6 do 8 ur.

Od 2 do 12 ur pred uporabo cisplatina in vsaj še 6 ur po njegovi uporabi je treba vzdrževati ustrezno hidracijo. Hidracija je potrebna za zagotovitev zadostne diureze med zdravljenjem s cisplatinom in po njem. Zagotovi se jo z intravenskim infundiranjem ene od naslednjih raztopin:

- 9 mg/ml raztopine natrijevega klorida (0,9 %),
- mešanice 9 mg/ml raztopine natrijevega klorida (0,9 %) in 50 mg/ml raztopine glukoze (5 %) (1:1).

Hidracija pred zdravljenjem s cisplatinom:

Intravenska infuzija od 100 do 200 ml/h v obdobju od 6 do 12 ur; celotna količina mora biti vsaj 1 liter.

Hidracija po koncu dajanja cisplatina:

Intravenska infuzija dodatnih 2 litrov s hitrostjo od 100 do 200 ml/h v obdobju od 6 do 12 ur.

Če je izločanje urina po hidraciji manjše kot 100 do 200 ml/h, utegne biti potrebna forsirana diureza. Forsirano diurezo je mogoče doseči z intravensko uporabo 37,5 g manitola v 10 % raztopini (375 ml 10 % raztopine manitola) ali z uporabo diuretika, če je delovanje ledvic normalno.

Uporaba manitola ali diuretika je potrebna tudi v primeru, če je uporabljeni odmerek cisplatina večji od 60 mg/m² telesne površine.

Bolnik mora v 24 urah po infundiranju cisplatina popiti veliko tekočine, da je zagotovljeno zadostno izločanje urina.

Način uporabe

Zdravilo Cisplatin Kabi 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pred dajanjem razredčiti. Za navodila o redčenju zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Razredčeno raztopino se sme uporabljati le kot intravensko infuzijo (glejte spodaj). Za dajanje zdravila se ne sme uporabiti nobenega pripomočka, ki vsebuje aluminij in bi ta lahko prišel v stik s cisplatinom (kompleti za intravensko infundiranje, igle, katetri, brizge) (glejte poglavje 6.2).

4.3 Kontraindikacije

Cisplatin je kontraindiciran pri bolnikih

- preobčutljivih na cisplatin, druge spojine platine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- z okvaro ledvic (očistek kreatinina < 60 ml/min); cisplatin je nefrotoksičen,
- ki so dehidrirani (za preprečitev resno motenega delovanja ledvic, je potrebna hidracija pred in potem),
- z mielosupresijo,
- z okvaro sluha; cisplatin je nevrotoksičen (še zlasti ototoksičen),
- z nevropatijo, ki jo je povzročil cisplatin,
- pri ženskah, ki dojijo (glejte poglavje 4.6),
- v kombinaciji z živimi cepivi, vključno s cepivom proti rumeni mrzlici (glejte poglavje 4.5),
- v kombinaciji s fenitoinom med profilaktično uporabo (glejte poglavje 4.5).
- Nefrotoksičnost, nevrotoksičnost in ototoksičnost so kumulativne; to je treba upoštevati, če ima bolnik že od prej bolezni, ki so v tem pogledu pomembne.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Cisplatin reagira s kovinskim aluminijem in pri tem nastane črna oborina platine. Uporabljati se ne sme nobenih intravenskih kompletov, igel, katetrov in brizg, ki vsebujejo aluminij.

Cisplatin je treba dajati pod natančnim nadzorom usposobljenega zdravnika, specializiranega za uporabo kemoterapevtikov.

Ustrezno nadziranje in vodenje zdravljenja ter zapletov je možno le v primeru ustrezne diagnoze in natančnih pogojev zdravljenja.

Pred in po dajanju cisplatina je treba opraviti preiskave krvi za kontrolo naslednjih parametrov:

- delovanje ledvic,
- delovanje jeter,
- krvna slike,
- elektroliti v serumu (kalcij, natrij, kalij, magnezij).

Ponavljajočo se uporabo cisplatina je treba odložiti, dokler se ne normalizirajo vrednosti parametrov:

- kreatinin v serumu < 130 μ mol/l ali 1,5 mg/dl,
- sečnina < 25 mg/dl,
- levkociti $> 4.000/\mu$ l ali $> 4,0 \times 10^9/l$,
- trombociti $> 100.000/\mu$ l ali $> 100 \times 10^9/l$,
- avdiogram: izvidi v normalnem območju.

Alergijske reakcije

Tako kot pri drugih zdravilih, ki vsebujejo platino, se lahko pojavijo preobčutljivostne (anafilaktične) reakcije, večinoma med perfuzijo. Potrebna sta lahko prekinitev perfuzije in ustrezno simptomatsko zdravljenje (antihistaminiki, adrenalin in/ali glukokortikoidi). Z vsemi spojinami platine so bile opisane navzkrižne reakcije, včasih s smrtnim izidom (glejte poglavji 4.8 in 4.3).

Nefrotoksičnost

Cisplatin povzroči hudo kumulativno nefrotoksičnost. Izločanje urina 100 ml/h ali več praviloma zmanjša nefrotoksičnost cisplatina. To je mogoče doseči s predhodno hidracijo z 2 litroma ustrezne intravenske raztopine in s podobno hidracijo po uporabi cisplatina (priporočena količina je 2.500 ml/m²/24 ur). Če z intenzivno hidracijo ni mogoče vzdrževati zadostnega izločanja urina, se lahko uporabi osmozni diuretik (npr. manitol). Hiperurikemija in hiperalbuminemija lahko povečata nagnjenost k nefrotoksičnim učinkom, izzvanim s cisplatinom.

Nevrotoksičnost

Poročali so o primerih hudih nevropatij.

Te nevropatije so lahko ireverzibilne in se lahko kažejo s parestezijami, arefleksijo ter s proprioceptivno izgubo in zaznavo vibracij. Opisana je bila tudi izguba motorične funkcije. Bolnik mora v rednih presledkih opraviti nevrološki pregled.

Posebna pozornost je potrebna pri bolnikih s periferno nevropatijo, ki je ni povzročil cisplatin.

Ototoksičnost

Ototoksičnost so opazili pri do 31 % bolnikov, zdravljenih z enim samim odmerkom 50 mg/m² cisplatina; kazala se je z zvonjenjem v ušesih in/ali poslabšanjem sluha v območju visokih frekvenc (od 4000 do 8000 Hz). Občasno se lahko poslabša zmožnost slišanja tonov v pogovornem območju. Ototoksični učinki so lahko izrazitejši pri otrocih, ki prejemajo cisplatin. Poslabšanje sluha je lahko enostransko ali obojestransko ter s ponavljajočimi odmerki praviloma postaja pogostejše in hujše; gluhost po začetnem odmerku cisplatina je bila opisana redko. Ototoksične učinke lahko poveča predhodno sočasno obsevanje lobanje in so morda povezani z največjo koncentracijo cisplatina v plazmi. Ni jasno, ali so s cisplatinom izzvani ototoksični učinki reverzibilni. Pred začetkom zdravljenja s cisplatinom in pred nadaljnji odmerki zdravila, je treba opraviti natančno avdiometrično kontrolo. Opisana je bila tudi vestibularna toksičnost (glejte poglavje 4.8).

Delovanje jeter in hematološki parametri

Hematološke parametre in delovanje jeter je treba kontrolirati v rednih presledkih.

Kancerogeni potencial

Pri človeku se je z uporabo cisplatina, v redkih primerih, sovpadal pojav akutne levkemije, vendar je bila uporaba cisplatina v teh okoliščinah na splošno povezana še z uporabo drugih levkemogenih zdravil.

Cisplatin je mutagen za bakterije, v kulturah živalskih celic pa povzroča kromosomske aberacije. Kancerogenost je možna, ni pa dokazana. Cisplatin je pri miših teratogen in embriotoksičen.

Reakcije na mestu injiciranja

Med dajanjem cisplatina se lahko pojavijo reakcije na mestu injiciranja. Ker obstaja možnost ekstravazacije, je priporočljivo skrbno nadzorovanje mesta infundiranja, da bi odkrili morebitno infiltracijo med dajanjem zdravila. Specifično zdravljenje ekstravazacijskih reakcij trenutno ni znano. Posebna skrb je potrebna pri bolnikih z akutnimi bakterijskimi ali virusnimi okužbami.

V primeru ekstravazacije:

- nemudoma končajte infundiranje cisplatina,
- ne premikajte igle, aspirirajte ekstravazat iz tkiva in izperite z 9 mg/ml raztopino natrijevega klorida (0,9 %) (če je bila uporabljena koncentracija cisplatina višja od priporočene, glejte poglavje 6.6).

OPOZORILO

Toksičnost tega citostatika je izrazitejša, kot je to navadno pri antineoplastični kemoterapiji.

Toksičnost cisplatina se lahko poveča v primeru kombinirane uporabe z drugimi zdravili, ki so toksična za omenjene organe ali sisteme.

Navzea in bruhanje sta lahko močna in zahtevata ustrezno antiemetično zdravljenje.

Navzea, bruhanje in driska se pogosto pojavijo po uporabi cisplatina (glejte poglavje 4.8). Pri večini bolnikov ti simptomi izginejo po 24 urah. Manj resna navzea in neješčnost lahko trajata do sedem dni po zdravljenju.

Profilaktična uporaba antiemetika lahko učinkovito ublaži ali prepreči navzeo in bruhanje. Izgubo

JAZMP-T/001-29.1.2019

tekočine, ki jo povzročita bruhanje in driska, je treba nadomestiti.

Natančen nadzor je potreben, kar zadeva ototoksičnost, mielosupresijo in anafilaktične reakcije (glejte poglavje 4.8).

Dokazano je, da je cisplatin mutagen. Lahko tudi zmanjša plodnost. Dokazana je kancerogenost drugih antineoplastičnih zdravil in tega se je treba zavedati med dolgotrajno uporabo cisplatina.

Kontracepcija

Moški in ženske morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito med zdravljenjem in še vsaj 6 mesecev po zdravljenju s cisplatinom (glejte poglavje 4.6).

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Cisplatin Kabi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (9 mg) na mililiter, kar v bistvu pomeni "brez natrija". To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Nefrotoksične učinkovine:

Sočasna uporaba nefrotoksičnih (npr. cefalosporini, aminoglikozidi, amfotericin B ali kontrastna sredstva) ali ototoksičnih (npr. aminoglikozidi) zdravil poveča toksične učinke cisplatina na ledvice. Med zdravljenjem s cisplatinom ali po njem je potrebna previdnost pri snoveh, ki se v glavnem izločajo skozi ledvice, npr. pri citostatikih, kakršna sta bleomicin in metotreksat. Obstaja namreč možnost zmanjšanja ledvičnega očistka.

Nefrotoksičnost ifosfamida je lahko večja, kadar je uporabljen s cisplatinom ali pri bolnikih, ki so predhodno prejemali cisplatin.

V nekaj primerih so po zdravljenju s cisplatinom v kombinaciji z bleomicinom in etopozidom opazili znižanje koncentracije litija v krvi. Zato je priporočljivo kontrolirati koncentracijo litija.

Pojavnost nefrotoksičnih učinkov cisplatina se lahko stopnjuje med sočasnim zdravljenjem z antihipertenzivi, ki vsebujejo furosemid, hidralazin, diazoksid in propranolol.

Med sočasno uporabo cisplatina je lahko potrebna prilagoditev odmerkov alopurinola, kolhicina, probenecida ali sulfinpirazona, kajti cisplatin poviša koncentracijo sečne kisline v serumu.

Razen pri bolnikih, ki prejemajo odmerke cisplatina višje od 60 mg/m² in imajo izločanje urina manjše od 1000 ml v 24 urah, se forsirane diureze z diuretiki zanke ne sme uporabljati, ker obstaja možnost za okvaro ledvičnega trakta in za ototoksične učinke.

Sočasna uporaba ifosfamida poveča izločanje beljakovin.

Ototoksične učinkovine:

Sočasna uporaba ototoksičnih zdravil (npr. aminoglikozidi, diuretiki zanke) poveča toksični učinek cisplatina na sluh. Razen pri bolnikih, ki prejemajo odmerke cisplatina višje od 60 mg/m² in imajo izločanje urina manjše od 1000 ml v 24 urah, se forsirane diureze z diuretiki zanke ne sme uporabljati, ker obstaja možnost za okvaro ledvičnega trakta in za ototoksične učinke.

Ifosfamid lahko poveča možnost izgube sluha povzročeno s cisplatinom.

Oslabljena živa cepiva:

Cepivo proti rumeni mrzlici je strogo kontraindicirano, ker obstaja tveganje za sistemsko vakcinalno bolezen s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.3). Glede na tveganje za generalizirano bolezen je priporočljivo uporabiti neaktivno cepivo, če je na voljo.

JAZMP-T/001-29.1.2019

Cepiv z živimi virusi ni priporočljivo uporabljati v obdobju treh mesecev po končanem zdravljenju s cisplatinom.

Peroralni antikoagulantni:

V primeru sočasne uporabe peroralnih antikoagulantov je priporočljivo redno kontrolirati protrombinski čas (INR).

Antihistaminiki, fenotiazini in drugi:

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

Antiepileptične učinkovine:

Med zdravljenjem s cisplatinom lahko koncentracija antiepileptikov v serumu ostane na subterapevtskem nivoju.

Cisplatin lahko zmanjša absorpcijo fenitoina in poslabša urejenost epilepsije, če je kot trenutno zdravilo uporabljen fenitoin. Med zdravljenjem s cisplatinom je strogo kontraindicirano na novo uvesti antiepileptično zdravljenje s fenitoinom (glejte poglavje 4.3).

Kombinacija piridoksin + altretamin:

Med randomizirano študijo zdravljenja napredovalega raka jajčnikov se je odzivni čas poslabšal, če je bil v kombinaciji z altretaminom (heksametilmelamin) in cisplatinom uporabljen piridoksin.

Paklitaksel:

Zdravljenje s cisplatinom pred infuzijo paklitaksela lahko zmanjša očistek paklitaksela za 33 % in lahko tako poveča nevrotoksičnost (pri 70 % bolnikov ali več).

Drugo:

Sočasna uporaba mielosupresivov ali obsevanja poveča mielosupresivno delovanje cisplatina.

Cisplatin, uporabljen v kombinaciji z bleomicinom in vinblastinom, lahko povzroči Raynaudov pojav.

V študiji bolnikov z metastatskimi ali napredovalimi tumorji je docetaksel v kombinaciji s cisplatinom povzročil hujše nevrotoksične učinke (z odmerkom povezana in pretežno senzorična vrsta nevropatije), kot eno ali drugo zdravilo, uporabljeno samostojno v podobnem odmerku.

Kelatorji, kakršen je penicilamin, lahko zmanjšajo učinkovitost cisplatina.

Med sočasno uporabo cisplatina in ciklosporina je treba upoštevati prekomerno imunosupresijo s tveganjem za limfoproliferacijo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi in moški morajo med zdravljenjem in še 6 mesecev po zdravljenju uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

O uporabi cisplatina pri nosečnicah ni dovolj podatkov. Toda na podlagi farmakoloških lastnosti je cisplatin domnevno toksičen za plod. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost in transplacentarno kancerogenost (glejte poglavje 5.3). Cisplatin se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če ni nedvomno potreben.

Dojenje

JAZMP-T/001-29.1.2019

Cisplatin se izloča v materino mleko. Dojenje je med zdravljenjem s cisplatinom kontraindicirano.

Plodnost

Za bolnice in bolnike, ki želijo imeti otroke po zdravljenju s cisplatinom, je priporočeno genetsko svetovanje. Cisplatin lahko povzroči prehodno ali trajno neplodnost. Priporočena je shranitev semena (glejte tudi poglavje 4.4).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji niso izvedli. Toda neželeni učinki (kakršen je nefrotoksičnost) lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji. Bolniki, ki se jim pojavijo takšni učinki (npr. zaspanost ali bruhanje), naj ne vozijo in ne upravljajo s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so odvisni od odmerka in so lahko kumulativni.

Najpogosteje opisani neželeni učinki cisplatina (> 10 %) so bili hematološki (levkopenija, trombocitopenija in anemija), prebavni (neješčnost, navzea, bruhanje in driska), prizadetost ušes (okvara sluha), prizadetost ledvic (odpoved ledvic, nefrotoksičnost, hiperurikemija) in povišana telesna temperatura.

Resni toksični učinki na ledvice, kostni mozeg in ušesa so bili opisani pri približno eni tretjini bolnikov, ki so dobili enkratni odmerek cisplatina; učinki so na splošno povezani z odmerkom in so kumulativni. Ototoksičnost je lahko hujša pri otrocih.

Pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru:

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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica neželenih učinkov, opisanih na podlagi kliničnih in postmarketinških izkušenj (izrazi MedDRA).

Organski sistem	Pogostnost	Izraz MedDRA
Infekcijske in parazitske bolezni	Pogosti	sepsa
	Neznana	okužbe ^a
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	Redki	akutna levkemija
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti	odpoved kostnega mozga, trombocitopenija, levkopenija, anemija
	Neznana	Coombs-pozitivna hemolitična anemija
Bolezni imunskega sistema	Občasni	anafilaktoidna ^b reakcija
	Redki	imunosupresija
Bolezni endokrinega sistema	Neznana	povišana amilaza v krvi, neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona

Organski sistem	Pogostnost	Izraz MedDRA
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti	hiponatriemija
	Občasni	hipomagnezemija
	Redki	hiperholesterolemija
	Neznana	dehidracija, hipokaliemija, hipofosfatemija, hiperurikemija, hipokalcemija, tetanija
Bolezni živčevja	Pogosti	nevrotoksičnost
	Redki	konvulzije, periferna nevropatija, levkoencefalopatija, sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije
	Zelo redki	konvulzivni napadi
	Neznana	cerebrovaskularni incident, hemoragična možganska kap, ishemična možganska kap, agevzija, možganski arteritis, Lhermittov znak, mielopatija, avtonomna nevropatija
Očesne bolezni	Redki	optični retrobulbarni nevritis, okvarjeno gibanje zrkul
	Neznana	zamegljen vid, pridobljena barvna slepota, kortikalna slepota, optični nevritis, papiloedem, pigmentiranost mrežnice
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Občasni	ototoksičnost
	Neznana	tinitus, naglušnost
Srčne bolezni	Pogosti	aritmija, bradikardija, tahikardija
	Redki	miokardni infarkt, huda koronarna bolezen srca
	Zelo redki	zastoj srca
	Neznana	bolezni srca
Žilne bolezni	Pogosti	flebitis
	Redki	hipertenzija
	Neznana	trombotična mikroangiopatija (hemolitično-uremični sindrom), Raynaudov pojav

Organski sistem	Pogostnost	Izraz MedDRA
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	dispneja, pljučnica in respiratorna odpoved
	Neznana	pljučna embolija
Bolezni prebavil	Redki	stomatitis
	Neznana	bruhanje, navzea, neješčnost, kolcanje, driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Neznana	povišanje jetrnih encimov, povišanje bilirubina v krvi
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	eritem, kožni ulkus, lokalizirani edemi in bolečine
	Neznana	izpuščaj, alopecija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Neznana	mišični krči
Bolezni sečil	Zelo pogosti	akutna odpoved ledvic, odpoved ledvic ^c , ledvična tubularna motnja
Motnje reprodukcije in dojk	Občasni	nenormalna spermatogeneza in ovulacija, ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Neznana	povišana telesna temperatura (zelo pogosto), astenija, splošno slabo počutje, ekstravazacija na mestu injiciranja ^d
Preiskave	Redki	znižanje albumina v krvi

^a: Infekcijski zapleti so pri nekaterih bolnikih povzročili smrt.

^b: Simptomi, opisani pri anafilaktoidnih reakcijah, npr. obrazni edem (PI – edem obraza), piskajoče dihanje, bronhospazem, tahikardija in hipotenzija, bodo vključeni v oklepajih pri anafilaktoidni reakciji, v preglednici pogostnosti neželenih učinkov.

^c: Povišanje sečnine in kreatinina, sečne kisline v serumu in/ali zmanjšanje očistka kreatinina so strnjeni pod insuficienca/odpoved ledvic.

^d: Lokalni toksični učinki na mehko tkivo vključujejo celulitis, fibrozo in nekrozo (pogosto), bolečino (pogosto), edem (pogosto) in eritem (pogosto) kot posledico ektravazacije.

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 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

Učinkovita hidracija in osmozna diureza lahko pomagata zmanjšati toksičnost, če sta uporabljeni takoj po prevelikem odmerku.

Akutno preveliko odmerjanje cisplatina lahko povzroči odpoved ledvic, odpoved jeter, gluhost, toksične učinke na očeh (vključno z odstopom mrežnice), pomembno mielosupresijo, neobvladljivo JAZMP-T/001-29.1.2019

slabost in bruhanje in/ali nevritis. Prevelik odmerek je lahko smrten.

Za preveliko odmerjanje cisplatina ni specifičnega antidota. Tudi če se hemodializa začne 4 ure po prevelikem odmerku, ima le majhen vpliv na odstranjevanje cisplatina iz telesa, saj se cisplatin močno in hitro veže na beljakovine.

Zdravljenje v primeru prevelikega odmerjanja obsega splošne podporne ukrepe.

Konvulzije je mogoče zdraviti z ustreznimi antiepileptiki. Potrebne so vsakodnevne kontrole delovanja ledvic, delovanja srca in ožilja ter krvne slike, da bi ocenili morebitno toksičnost za te sisteme. Natančno je treba kontrolirati koncentracijo magnezija in kalcija v serumu, prav tako pa tudi simptome in znake razdražljivosti hotenih mišic. Če se pojavi simptomatska tetanija, mora bolnik dobiti dodatke elektrolitov. Prav tako je treba po akutnem prevelikem odmerku vsak dan kontrolirati jetrne encime in sečno kislino v serumu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, platinove spojine, oznaka ATC: L01XA01

Mehanizem delovanja

Cisplatin je anorganska spojina, ki vsebuje težko kovino [cis-diamindikloridplatina(II)]. Zavira sintezo DNA s tvorbo navzkrižnih vezi v DNA. V manjši meri zavira tudi sintezo beljakovin in RNA.

Inhibicija sinteze DNA je verjetno najpomembnejši mehanizem delovanja, vendar pa lahko k antineoplastični aktivnosti cisplatina pripomorejo še drugi mehanizmi, kot je povečanje imunogenosti tumorja. Onkolitične lastnosti cisplatina lahko primerjamo z ostalimi alkilirajočimi zdravili. Cisplatin ima tudi imunosupresivne, radiosenzitivne in protibakterijske lastnosti. Kot kaže, cisplatin ni specifičen za celični cikel. Citotoksično delovanje cisplatina je posledica vezave na vse baze v DNA, prednostno na položaju N-7 gvanina in adenzina.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Po intravenski uporabi se cisplatin hitro porazdeli po vseh tkivih; cisplatin slabo prodira v osrednje živčevje. Najvišje koncentracije doseže v jetrih, ledvicah, mehurju, mišičnem tkivu, koži, modih, prostati, trebušni slinavki in vranici.

Izločanje

Po intravenski uporabi poteka izločanje filtriranega cisplatina, nevezanega na beljakovine, v dveh fazah, z uvodnim razpolovnim časom od 10 do 20 minut in terminalnim razpolovnim časom od 32 do 53 minut. Izločanje celotne količine platine poteka trifazno z razpolovnimi časi 14 minut, 274 minut in 53 dni.

Cisplatin je v 90 % vezan na beljakovine v plazmi.

Izločanje poteka v prvi vrsti z urinom: od 27 do 43 % uporabljenega odmerka se pojavi v urinu v prvih petih dneh po zdravljenju. Platina se izloča tudi v žolču.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

JAZMP-T/001-29.1.2019

V modelih toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih so opazili znake okvare ledvic, depresije kostnega mozga, gastrointestinalnih motenj in ototoksičnosti.

Genotoksičnost in kancerogenost

Cisplatin se je izkazal za genotoksičnega v številnih preizkusih *in vitro* in *in vivo* (bakterijski testni sistemi, kromosomske motnje v živalskih celicah in tkivnih kulturah). Dolgotrajne študije so pokazale, da je cisplatin kancerogen pri miših in podganah.

Reprodukcijska toksičnost

Pri miših so opazili supresijo gonad, ki je povzročila amenorejo oziroma azoospermijo; supresija je lahko ireverzibilna in lahko povzroči neplodnost. Pri podganjih samicah je cisplatin povzročil morfološke spremembe jajčnikov, to pa je povzročilo delno in reverzibilno neplodnost.

Študije na podganah so pokazale, da lahko izpostavljenost med brejostjo povzroči tumorje pri potomcih v odrasli dobi. Cisplatin je pri miših in podganah embriotoksičen in pri obeh živalskih vrstah so bile opisane deformacije. Cisplatin se izloča v materino mleko.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

voda za injekcije
natrijev klorid
klorovodikova kislina za uravnavanje pH
natrijev hidroksid za uravnavanje pH

6.2 Inkompatibilnosti

To zdravilo ne sme priti v stik z aluminijem. Cisplatin reagira s kovinskim aluminijem in pri tem nastane črna oborina platine. Uporabljati se ne sme nobenih intravenskih kompletov, igel, katetrov in brizg, ki vsebujejo aluminij. Cisplatin se razgradi z raztapljanjem v mediju, ki vsebuje malo klorida; koncentracija klorida mora biti vsaj enaka kot v 0,45 % natrijevem kloridu.

Antioksidanti (npr. natrijev metabisulfit), bikarbonati (natrijev bikarbonat), sulfati, fluorouracil in paklitaksel lahko deaktivirajo cisplatin v infuzijskih sistemih.

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Pred odprtjem: 2 leti

Po redčenju:

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani do 8 ur pri temperaturi od 15 do 25 °C na okoljski svetlobi in do 14 dni pri temperaturi od 15 do 25 °C, če je zdravilo zaščiteno pred svetlobo.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če postopek odpiranja/redčenja preprečuje tveganje za mikrobo kontaminacijo. Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika. Razredčeno raztopino je treba zaščititi pred svetlobo. Razredčenih raztopin ne shranjujte v hladilniku ali zamrzovalniku.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte. Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Če raztopina ni bistra ali če se pojavi netopna

JAZMP-T/001-29.1.2019

oborina, se raztopine ne sme uporabiti.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ena viala vsebuje 10 ml, 20 ml, 50 ml ali 100 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.

Viala z 10 ml koncentrata v 20 ml viali iz rjavega stekla tipa I, zaprti z zamaškom iz klorobutilne gume in zapečateni z zeleno snemno (flip-off) aluminijsko zaporko.

Viala z 20 ml koncentrata v 20 ml viali iz rjavega stekla tipa I, zaprti z zamaškom iz klorobutilne gume in zapečateni z rdečo snemno (flip-off) aluminijsko zaporko.

Viala z 50 ml koncentrata v 50 ml viali iz rjavega stekla tipa I, zaprti z zamaškom iz klorobutilne gume in zapečateni z rumeno snemno (flip-off) aluminijsko zaporko.

Viala s 100 ml koncentrata v 100 ml viali iz rjavega stekla tipa I, zaprti z zamaškom iz klorobutilne gume in zapečateni z vijoličasto snemno (flip-off) aluminijsko zaporko.

Velikosti pakiranj:

1 x 10 ml viala

1 x 20 ml viala

1 x 50 ml viala

1 x 100 ml viala

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava in ravnanje z zdravilom

Glejte lokalne smernice za citotoksične snovi.

Tako kot velja za vsa antineoplastična zdravila, je potrebna previdnost tudi pri ravnanju s cisplatinom. Redčenje mora potekati pod aseptičnimi pogoji v varnostni komori; opraviti ga mora usposobljeno osebje v območju, ki je posebej namenjeno temu. Uporabiti je potrebno zaščitne plašče in rokavice. Če ni na voljo varnostne komore, je treba osebno zaščitno dopolniti še z masko in zaščitnimi očali. Upoštevati je treba previdnostne ukrepe, da preprečimo stik s kožo in sluznicami. Če vseeno pride do stika s kožo, je treba kožo nemudoma umiti z milom in vodo. Po stiku s kožo so opazili mravljinčenje, opekline in pordelost. V primeru stika s sluznicami je treba sluznice izprati z veliko količino vode. Po vdihavanju so bili opisani dispnea, bolečine v prsnem košu, draženje žrela in navzea.

V primeru razlitja morajo osebe, ki ravnaajo z zdravilom, nadeti rokavice in razlito tekočino pobrisati z gobo, shranjeno v območju za takšen namen. Predel je treba dvakrat sprati z vodo. Vso raztopino in gobe je treba dati v plastično vrečo in jo zapečatiti.

Nosečnice se morajo izogniti stiku s citostatičnimi zdravili.

Telesne izločke in izbruhano vsebino je treba previdno zavreči.

Če je raztopina motna ali se pojavi oborina, ki se ne raztopi, je treba vsebnik zavreči.

Poškodovan vsebnik je treba obravnavati in z njim ravnati enako previdno kot s kontaminiranimi odpadki. Kontaminirane odpadke je treba shraniti v vsebnikih, ki so specifično označeni za ta namen. Glejte poglavje "Odlaganje".

JAZMP-T/001-29.1.2019

Priprava za intravensko uporabo

Iz vsebnika vzemite potrebno količino raztopine in jo razredčite z vsaj 1 litrom naslednjih raztopin:

- 9 mg/ml raztopino natrijevega klorida (0,9 %);
- mešanico 9 mg/ml raztopine natrijevega klorida (0,9 %)/50 mg/ml raztopine glukoze (5 %) (1:1) (nastala končna koncentracija: 4,5 mg/ml raztopine natrijevega klorida (0,45 %), 25 mg/ml raztopine glukoze (2,5 %).

Injekcijo pred uporabo vedno preglejte. Uporabiti smete le bistro raztopino, brez delcev.

Zdravilo NE SME priti v stik z materialom za injiciranje, ki vsebuje aluminij.

Zdravila NE SMETE dati nerazredčenega.

Glede kemične in fizikalne stabilnosti nerazredčenih raztopin glejte poglavje 6.3.

Samo za enkratno uporabo. Vso neuporabljeno vsebino zavržite v skladu z lokalnimi smernicami za citotoksične snovi.

Priprava intravenske raztopine – Opozorilo

Kot velja za vsa druga potencialno toksična zdravila, je tudi pri ravnanju z raztopino cisplatina nujna previdnost. Če po nesreči pride do izpostavljenosti zdravilu, se lahko pojavijo lezije na koži. Priporočljivo je nositi rokavice. Če pride raztopina cisplatina v stik s kožo ali sluznicami, je treba kožo ali sluznice temeljito umiti z milom in vodo.

Upoštevati je treba postopke, primerne za ravnanje in odstranjevanje citostatičnih zdravil.

Pred dajanjem raztopine bolniku preverite, da je bistra in ne vsebuje delcev.

Odstranjevanje

Vse materiale, uporabljene za pripravo in dajanje, in takšne, ki so kakor koli prišli v stik s cisplatinom, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami za citotoksične snovi. Ostanke zdravila in vse materiale, uporabljene za razredčenje in dajanje, je treba uničiti skladno s standardnimi bolnišničnimi postopki, ki veljajo za citotoksična zdravila, in upoštevaje lokalne zahteve za odstranjevanje nevarnih odpadkov.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Avstrija

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

H/14/00390/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALŽANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21.05.2014

JAZMP-T/001-29.1.2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29.1.2019