

Cisplatin 0.5 in 1.0 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje	Različica:	0004	junij 2010
	Prejšnja:	0003	november 2008
MODUL 1 INFORMACIJE O APLIKACIJI IN PREDPISOVANJU ZDRAVILA			Stran: 1
1.3.1.1 POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA			

1. IME ZDRAVILA

Cisplatin Teva 0,5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
Cisplatin Teva 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Cisplatin Teva 0,5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 0,5 mg cisplatina/ml.
Cisplatin Teva 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 1 mg cisplatina/ml.

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, svetlo rumena raztopina brez vidnih delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Cisplatin Teva 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

Cisplatin Teva 0,5 in 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pred aplikacijo razredčiti. Navodila za razredčenje zdravila pred aplikacijo so navedena v poglavju 6.6.

Cisplatin 0.5 in 1.0 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje	Različica:	0004	junij 2010
	Prejšnja:	0003	november 2008
MODUL 1 INFORMACIJE O APLIKACIJI IN PREDPISOVANJU ZDRAVILA			Stran: 2
1.3.1.1 POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA			

Razredčena raztopina se sme aplicirati samo v intravenski infuziji (glejte spodaj). Za aplikacijo se ne sme uporabljati noben pripomoček, ki vsebuje aluminij in bi lahko prišel v stik s cisplatinom (kompleti za intravensko infundiranje, igle, katetri, brizge) (glejte poglavje 6.2.).

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 kemoterapiji, je treba zmanjšati njegov odmerek.

Običajni odmerek je 20 mg/m² ali več, enkrat na vsake 3 do 4 tedne.

Pri zdravljenju raka na materničnem vratu se cisplatin uporablja v kombinaciji z radioterapijo.

Običajni odmerek je 40 mg/m² na teden, zdravljenje traja 6 tednov.

Za opozorila 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.

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).

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

Cisplatin 0.5 in 1.0 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje	Različica:	0004	junij 2010
	Prejšnja:	0003	november 2008
MODUL 1 INFORMACIJE O APLIKACIJI IN PREDPISOVANJU ZDRAVILA			Stran: 3
1.3.1.1 POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA			

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/m^2 telesne površine.

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

4.3 Kontraindikacije

Cisplatin je kontraindiciran pri bolnikih:

- ki so preobčutljivi za cisplatin, druge platinove spojine ali katerokoli od pomožnih snovi;
- z okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina $< 60 \text{ ml/min}$);
- ki so dehidrirani (pred zdravljenjem in po njem je potrebna hidracija, da se prepreči huda ledvična disfunkcija);
- s supresijo kostnega mozga;
- z okvaro sluha;
- z nevropatijo, ki jo je povzročil cisplatin;
- ki dojijo (glejte poglavje 4.6);
- v kombinaciji s cepivom proti rumeni mrzlici in fenitoinom v profilaktični uporabi (glejte poglavje 4.5.).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Cisplatin se sme uporabljati samo pod nadzorom onkologa, izobraženega v uporabi kemoterapetskih učinkovin z delovanjem na novotvorbe.

Dokazano je, da je cisplatin kumulativno ototoksičen, nefrotoksičen in nevrotoksičen. Toksičnost, ki jo povzroča cisplatin, se lahko poveča ob kombinirani uporabi z drugimi zdravili, ki so toksična za zadevne organe ali sisteme.

Pred uvedbo zdravljenja s cisplatinom in pred vsakim naslednjim ciklusom je treba opraviti avdiometrijo (glejte poglavje 4.8).

Nefrotoksičnost se lahko prepreči z vzdrževanjem ustrezne hidracije pred, med in po intravenski infuziji cisplatina.

Forsirana diureza s hidracijo ali hidracijo in ustreznimi diuretiki pred aplikacijo cisplatina in po njej zmanjša tveganje za nefrotoksičnost. Hiperurikemija in hiperalbuminemija sta lahko dovzetnostna dejavnika za nefrotoksičnost, ki jo povzroča cisplatin.

Cisplatin 0.5 in 1.0 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje	Različica:	0004	junij 2010
	Prejšnja:	0003	november 2008
MODUL 1 INFORMACIJE O APLIKACIJI IN PREDPISOVANJU ZDRAVILA			Stran: 4
1.3.1.1 POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA			

Pred, med in po aplikaciji cisplatina je treba ugotoviti naslednje parametre:

- delovanje ledvic;
- delovanje jeter;
- hematopoetske funkcije (število rdečih in belih krvnih celic ter trombocitov);
- ravni elektrolitov v serumu (kalcij, natrij, kalij, magnezij).

Te preiskave je treba ponavljati vsak teden v celotnem obdobju zdravljenja s cisplatinom.

Ponavljajoče se aplikacije cisplatina je treba preložiti, dokler se vrednosti naslednjih parametrov ne povrnejo v normalno območje:

- kreatinin v serumu $\leq 130 \mu\text{mol/l}$ oziroma $1,5 \text{ mg/dl}$;
- sečnina $< 25 \text{ mg/dl}$;
- levkociti $> 4.000/\mu\text{l}$ oziroma $> 4,0 \times 10^9/\text{l}$;
- trombociti $> 100.000/\mu\text{l}$ oziroma $> 100 \times 10^9/\text{l}$;
- avdiometrija: rezultati znotraj normalnega območja vrednosti.

Opazili so reakcije na cisplatin, podobne anafilaktičnim. Te reakcije se lahko nadzorujejo z uporabo antihistaminikov, adrenalina in/ali glukokortikoidov.

Poročali so o nevrotoksičnosti po aplikaciji cisplatina, zato se priporočajo nevrološki pregledi.

Pri bolnikih s periferno nevropatijo, ki je ni povzročil cisplatin, je potrebna posebna previdnost.

Pri bolnikih z akutnimi bakterijskimi ali virusnimi okužbami je potrebna posebna previdnost.

V primerih ekstravazacije:

- takoj končajte infuzijo cisplatina;
- ne premikajte igle, aspirirajte ekstravazat iz tkiva in sperite z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida (če ste uporabili raztopine z višjimi koncentracijami cisplatina od priporočenih; glejte poglavje 6.6.).

Po aplikaciji cisplatina se pogosto pojavijo slabost, bruhanje in driska (glejte poglavje 4.8). Pri večini bolnikov ti simptomi izginejo po 24 urah. Slabost in anoreksija se lahko v blažji obliki nadaljujeta do sedem dni po zdravljenju.

Profilaktična uporaba antiemetika lahko učinkovito olajša ali prepreči slabost in bruhanje. Izgubljeno tekočino zaradi bruhanja in driske je treba nadomestiti.

Izkazalo se je, da je cisplatin mutagen. Lahko tudi povzroči neplodnost. Druge antineoplastične učinkovine so se izkazale za karcinogene in to možnost je treba upoštevati

Cisplatin 0.5 in 1.0 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje	Različica:	0004	junij 2010
	Prejšnja:	0003	november 2008
MODUL 1 INFORMACIJE O APLIKACIJI IN PREDPISOVANJU ZDRAVILA			Stran: 5
1.3.1.1 POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA			

pri dolgoročni uporabi cisplatina.

Moški in ženske med zdravljenjem s cisplatinom in še šest mesecev po njem: glejte poglavje 4.6.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba učinkovin, ki zavirajo delovanje kostnega mozga, ali obsevanja poveča mielotoksične učinke cisplatina.

Nefrotoksičnost, ki jo povzroča cisplatin, je lahko pogostejša v primeru sočasnega zdravljenja z antihipertenzivi, ki vsebujejo furosemid, hidralazin, diazoksid in propranolol.

Pri sočasni uporabi nefrotoksičnih (npr. cefalosporinov, aminoglikozidov, amfotericina B ali kontrastnih sredstev) ali ototoksičnih (npr. aminoglikozidov) zdravil se poveča toksični učinek cisplatina na te organe. 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.

Morda bo treba prilagoditi odmerek alopurinola, kolhicina, probenecida ali sulfinpirazona, če se uporabljajo sočasno s cisplatinom, ker cisplatin povzroča povišanje koncentracije sečne kisline v serumu.

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/m^2 , in pri katerih je izločanje urina počasnejše od 1000 ml na 24 ur.

Sočasna uporaba antihistaminikov, buklizina, ciklizina, loksapina, meklozina, fenotiazinov, tioksantenov ali trimetobenzamidov lahko prikrije simptome ototoksičnosti, kot sta omotica in tinitus.

Sočasna uporaba ifosfamida povzroča povečano izločanje beljakovin.

Ototoksičnost cisplatina se je povečala med sočasno uporabo z ifosfamidom, čeprav zadnji ni ototoksičen ob samostojni uporabi.

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

Cisplatin lahko vodi v Raynaudov fenomen, če se uporablja v kombinaciji z bleomicinom in vinblastinom.

Ugotovili so, da lahko zdravljenje s cisplatinom pred infuzijo paklitaksela zmanjša očistek paklitaksela za 70 do 75 % in tako poveča nevrotoksičnost (pri 70 % bolnikov ali več).

Cisplatin 0.5 in 1.0 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje	Različica:	0004	junij 2010
	Prejšnja:	0003	november 2008
MODUL 1 INFORMACIJE O APLIKACIJI IN PREDPISOVANJU ZDRAVILA			Stran: 6
1.3.1.1 POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA			

V študiji, kjer so sodelovali bolniki z rakom z metastatskimi ali napredujočimi tumorji, je docetaksel v kombinaciji s cisplatinom povzročil hujše nevrotoksične učinke (povezane z odmerkom in senzorične) kot samostojna uporaba vsake od učinkovin v podobnih odmerkih.

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.

Cisplatin lahko zmanjša absorpcijo fenitoina, kar vodi v slabši nadzor epilepsije pri bolnikih, ki se že zdravijo s fenitoinom. Med zdravljenjem s cisplatinom je uvedba nove antikonvulzivne terapije s fenitoinom strogo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Kelatorji, kot je penicilamin, lahko zmanjšajo učinkovitost cisplatina.

Zaradi velikih razlik v koagulabilnosti med posameznimi bolniki ter možnosti medsebojnega delovanja peroralnih antikoagulantov in onkološke kemoterapije je potrebno pogostejše preverjanje INR (protrombinskega časa).

Med sočasno uporabo cisplatina in ciklosporina je treba upoštevati možnost prekomerne imunosupresije s tveganjem za proliferacijo limfocitov.

V roku treh mesecev po končanem zdravljenju s cisplatinom se odsvetuje cepljenje z živimi virusi.

Cepljenje proti rumeni mrzlici je strogo kontraindicirano zaradi tveganja za smrtno sistemsko vakcinalno bolezen (glejte poglavje 4.3).

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi cisplatina pri nosečnicah ni dovolj. Vendar se na podlagi farmakoloških lastnosti pričakuje, da bi lahko cisplatin povzročil hude okvare ploda. V študijah na živalih so ugotovili reproduktivno toksičnost in transplacentarno karcinogenost (glejte poglavje 5.3). Cisplatin se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nedvomno nujno.

Ženske v rodni dobi in moški morajo med zdravljenjem in do šest mesecev po njem uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Bolnikom, ki si želijo po zdravljenju s cisplatinom imeti otroke, se priporoča, da se pred poskusom spočetja posvetujejo z zdravnikom. Cisplatin lahko povzroči začasno ali trajno neplodnost, zato pride v poštev zamrznitev sperme (glejte tudi poglavje 4.4).

Cisplatin 0.5 in 1.0 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje	Različica:	0004	junij 2010
	Prejšnja:	0003	november 2008
MODUL 1 INFORMACIJE O APLIKACIJI IN PREDPISOVANJU ZDRAVILA			Stran: 7
1.3.1.1 POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA			

Dojenje

Cisplatin se izloča z materinim mlekom. V obdobju zdravljenja s cisplatinom je dojenje kontraindicirano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso preučili.

Vendar lahko profil neželenih učinkov (na osrednje živčevje in čutila) pomeni manjši ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Bolniki, ki imajo težave s temi učinki (če so npr. zaspani ali bruhanje), ne smejo voziti ali upravljati s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so odvisni od uporabljenega odmerka in so lahko kumulativni.

Neželeni učinki cisplatina, o katerih so najpogosteje poročali (več kot 10 % bolnikov), so bili hematološki (levkopenija, trombocitopenija in anemija), učinki na prebavila (anoreksija, slabost, 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 $\leq 1/1.000$), zelo redki ($\leq 1/10.000$), neznana pogostost (pogostnosti na podlagi razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Infekcijske in parazitske bolezni

Pogosti:

Okužbe. Sepsa.

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Redki:

Cisplatin poveča tveganje za sekundarno levkemijo. Tveganje za sekundarno levkemijo je odvisno od odmerka in ni povezano s starostjo ali spolom.

Na podlagi cisplatinovega mehanizma delovanja obstaja teoretična možnost karcinogenosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogosti:

Pri 25 do 30 % bolnikov, ki se zdravijo s cisplatinom, se pojavijo odmerkov odvisne,

Cisplatin 0.5 in 1.0 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje	Različica:	0004	junij 2010
	Prejšnja:	0003	november 2008
MODUL 1 INFORMACIJE O APLIKACIJI IN PREDPISOVANJU ZDRAVILA			Stran: 8
1.3.1.1 POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA			

kumulativne in večinoma prehodna levkopenija, trombocitopenija in anemija.

Pogosti:

Približno 14 dni po uporabi zdravila se število belih krvnih celic pogosto znatno zmanjša (pri 5 % teh bolnikov na manj kot $1,5 \times 10^9/l$). Po približno 21 dneh je opazno zmanjšanje števila trombocitov (pri manj kot 10 % bolnikov je skupno število manjše od $50 \times 10^9/l$); čas okrevanja je približno 39 dni. Anemija (znižanje za več kot 2 g hemoglobina) se pojavi približno enako pogosto, vendar ponavadi pozneje kot levkopenija in trombocitopenija.

Redki:

Hemolitična anemija s pozitivnim rezultatom Coombsovega testa, ki se je popravila, če se je bolnik prenehal zdraviti s cisplatinom. Podatki o hemolizi, ki jo verjetno povzroča cisplatin, so bili objavljeni v literaturi. Veliki odmerki cisplatina lahko povzročijo hudo odpovedovanje kostnega mozga (vključno z agranulocitozo in/ali aplastično anemijo).

Zelo redki:

Trombotična mikroangiopatija v kombinaciji s hemolitično-uremičnim sindromom.

Bolezni imunskega sistema

Občasni:

Preobčutljivost, ki se lahko kaže kot izpuščaj, urtikarija, eritem ali alergijski pruritus.

Redki:

Poročali so o anafilaktičnih reakcijah ter hipotenziji, tahikardiji, dispneji, bronhospazmu, edemu obraza in vročini.

Morda bo potrebno zdravljenje z antihistaminiki, adrenalinom (epinefrinom) in steroidi.

Dokumentirana je tudi imunosupresija.

Bolezni endokrinega sistema

Zelo redki:

Sindrom neustreznega izločanja antidiuretskega hormona.

Presnovne in prehranske motnje

Redki:

Hipomagneziemija, hipokalciemija, hiponatriemija, hipofosfatemija in hipokaliemija z mišičnimi krči in/ali spremembami elektrokardiograma se pojavijo kot rezultat poškodbe ledvic, ki jo povzroča cisplatin; tako se zmanjša tubulna resorpcija kationov.

Hiperholesterolemija.

Zvišane ravni amilaze v krvi.

Zelo redki:

Zvišane ravni železa v krvi.

Bolezni živčevja

Pogosti:

Za nevrotoksičnost, ki jo povzroča cisplatin, je značilna periferna nevropatija (ponavadi obojestranska in senzorična), redko izguba okusa ali tipa ali optični retrobulbarni nevritis z

Cisplatin 0.5 in 1.0 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje	Različica:	0004	junij 2010
	Prejšnja:	0003	november 2008
MODUL 1 INFORMACIJE O APLIKACIJI IN PREDPISOVANJU ZDRAVILA			Stran: 9
1.3.1.1 POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA			

zmanjšano ostrino vida in možgansko disfunkcijo (zmedenost, dizartrija, posamezni primeri kortikalne slepote, izguba spomina, paraliza). Poročali so o Lhermittovem znaku, avtonomni nevropatiji in mielopatiji hrbtenjače.

Redki:

Možganske motnje (vključno z akutnimi možgansko-žilnimi zapleti, možganskim angiitisom, okluzijo karotidne arterije in encefalopatijo).

Zelo redki:

Konvulzije.

Če se pri bolniku pojavi kateri od zgoraj omenjenih možganskih simptomov, je treba nemudoma prenehati z uporabo cisplatina. Nevrotoksičnost, ki jo povzroči cisplatin, je lahko popravljiva. Vendar je proces pri 30 do 50 % bolnikov nepopravljiv, tudi po prenehanju zdravljenja. Nevrotoksičnost se lahko pojavi že po prvem odmerku cisplatina ali po dolgotrajnem zdravljenju. Pri bolnikih, ki so dobivali cisplatin v visokih koncentracijah ali dalj časa, je nevrotoksičnost lahko huda.

Očesne bolezni

Redki:

Slepota med kombiniranim zdravljenjem s cisplatinom. Po aplikaciji cisplatina v velikih odmerkih so poročali o poslabšanju razločevanja barv in premikanja oči.

Zelo redki:

Po zdravljenju s cisplatinom so poročali o papiloedemu, optičnem nevritisu in kortikalni slepoti. Po kombinirani kemoterapiji, ki ji je sledilo zdravljenje s cisplatinom, so poročali o enem primeru enostranskega optičnega retrobulbarnege nevritisa z zmanjšano ostrino vida.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Zelo pogosti:

Pri približno 31 % bolnikov, ki so se zdravili s cisplatinom v odmerku 50 mg/m², so poročali o poslabšanju sluha. Poškodba je kumulativna in je lahko popravljiva; včasih je omejena na eno uho. Ototoksičnost se kaže kot tinitus in/ali poslabšanje sluha pri višjih frekvencah (4.000 do 8.000 Hz). Poslabšanje sluha pri frekvencah od 250 do 2000 Hz (normalni razpon sluha) so opazili pri 10 do 15 % bolnikov.

Pogosti:

Lahko se pojavita gluhost in vestibularna toksičnost v kombinaciji z vrtoglavico. Predhodno ali sočasno obsevanje lobanje poveča tveganje za poslabšanje sluha.

Redki:

Bolnik morda ne bo več sposoben normalnega pogovora. Poslabšanje sluha, ki ga povzroči cisplatin, je lahko hudo pri otrocih in starejših (glejte poglavje 4.4).

Srčne bolezni

Pogosti:

Opazili so aritmijo, vključno z bradikardijo, tahikardijo in drugimi spremembami

Cisplatin 0.5 in 1.0 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje	Različica:	0004	junij 2010
	Prejšnja:	0003	november 2008
MODUL 1 INFORMACIJE O APLIKACIJI IN PREDPISOVANJU ZDRAVILA			Stran: 10
1.3.1.1 POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA			

elektrokardiograma, npr. spremembami segmenta ST, ter znake miokardne ishemije, zlasti pri kombiniranju z drugimi citotoksičnimi zdravili.

Redki:

Lahko se pojavita hipertenzija in miokardni infarkt, celo nekaj let po kemoterapiji. Huda koronarna arterijska bolezen.

Zelo redki:

Po zdravljenju s cisplatinom v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi učinkovinami so poročali o srčnem zastoju.

Žilne bolezni

Pogosti:

Po intravenski aplikaciji se lahko na predelu injiciranja pojavi flebitis.

Zelo redki:

S kemoterapijo s cisplatinom so povezali žilne bolezni (možganska ali miokardna ishemija, poslabšanje perifernega krvnega obtoka v povezavi z Raynaudovim sindromom).

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti:

Dispneja, pljučnica in odpoved pljuč.

Bolezni prebavil

Zelo pogosti:

Med eno in štirimi urami po uporabi cisplatina se pojavijo anoreksija, slabost, bruhanje in driska (glejte poglavje 4.4).

Občasni:

Kovinska obloga na dlesnih.

Redki:

Stomatitis, driska.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pogosti:

Nenormalno delovanje jeter s povišanimi ravnmi transaminaz in bilirubina v krvi. Učinek je popravljiv.

Redki:

Opazili so znižanje ravni albumina v krvi, ki je morda povezano z zdravljenjem s cisplatinom.

Bolezni kože in podkožja

Pogosti:

Po intravenski aplikaciji se lahko na predelu injiciranja pojavi eritem in kožna razjeda.

Občasni:

Alopecija.

Cisplatin 0.5 in 1.0 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje	Različica:	0004	junij 2010
	Prejšnja:	0003	november 2008
MODUL 1 INFORMACIJE O APLIKACIJI IN PREDPISOVANJU ZDRAVILA			Stran: 11
1.3.1.1 POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA			

Bolezni sečil*Zelo pogosti:*

Odpoved ledvic po posameznem ali več odmerkih cisplatina. Po enem vmesnem odmerku cisplatina (20 mg/m^2 do $< 50 \text{ mg/m}^2$) se lahko pojavi blaga, popravljiva ledvična disfunkcija. Uporaba enega velikega odmerka (50 do 120 mg/m^2) ali ponavljajoča se dnevna uporaba cisplatina lahko povzroči odpoved ledvic z nekrozo ledvičnih tubulov, ki se kaže kot uremija ali anurija. Odpoved ledvic je lahko nepopravljiva.

Nefrotoksičnost je kumulativna in se lahko pojavi v dveh do treh dneh ali dveh tednih po prvem odmerku cisplatina. Koncentracije kreatinina in uree v serumu se lahko povešajo. Nefrotoksičnost so po enem odmerku 50 mg/m^2 cisplatina opazili pri 28 do 36 % bolnikov, ki niso bili ustrezno hidrirani (glejte poglavje 4.4).

Hiperurikemija se pojavi asimptomatsko ali kot protin. O hiperurikemiji, skupaj z nefrotoksičnostjo, so poročali pri 25 do 30 % bolnikov. Hiperurikemija in hiperalbuminemija sta lahko dovzetnostna dejavnika za nefrotoksičnost, ki jo povzroča cisplatin.

Motnje reprodukcije in dojk*Občasni:*

Nenormalna spermatogeneza in ovulacija ter boleča ginekomastija.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*Zelo pogosti:*

Vročina.

Pogosti:

Po intravenski aplikaciji se lahko na predelu injiciranja pojavita lokalizirani edem in bolečina.

Občasni:

kolcanje, astenija, občutek neugodja.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerka so bolj izraženi zgoraj navedeni neželeni učinki. Učinkovita hidracija in osmозна diureza lahko pomagata pri zmanjševanju toksičnosti, če se uporabita takoj po vnosu prevelikega odmerka.

V primeru prevelikega odmerka ($\geq 200 \text{ mg/m}^2$) so možni neposredni učinki na respiratorni center, ki lahko povzročijo smrtno nevarne bolezni dihal in porušeno kislinsko-bazno ravnovesje zaradi prehajanja preko krvno-možganske pregrade.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Cisplatin 0.5 in 1.0 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje	Različica:	0004	junij 2010
	Prejšnja:	0003	november 2008
MODUL 1 INFORMACIJE O APLIKACIJI IN PREDPISOVANJU ZDRAVILA			Stran: 12
1.3.1.1 POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA			

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), platinove spojine; oznaka ATC: L01XA01.

Cisplatin je anorganska spojina, ki vsebuje težko kovino [cis-diamindikloridoplatina(II)]. Zavira sintezo DNK tako, da ustvarja navzkrižne povezave v DNK. V manjši meri zavira tudi sintezo beljakovin in RNK.

Čeprav je glavni mehanizem delovanja cisplatina verjetno zaviranje sinteze DNK, utegne biti njegovo antineoplastično delovanje tudi posledica drugih mehanizmov, vključno s povečanjem imunogenosti tumorja. Onkološke lastnosti cisplatina so primerljive z alkilirajočimi učinkovinami. Cisplatin poveča občutljivost tkiv na obsevanje ter ima imunosupresivne in antibakterijske lastnosti. Verjetno ni specifičen za določeno fazo celičnega ciklusa. Citotoksično delovanje cisplatina povzroča vezava na vse baze DNK, predvsem na položaj N-7 gvanina in adenzina.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po intravenski aplikaciji se cisplatin hitro porazdeli v vsa tkiva. V osrednji živčni sistem skoraj ne prehaja. Najvišje koncentracije doseže v jetrih, ledvicah, sečnem mehurju, mišičnem tkivu, koži, testisih, prostati, trebušni slinavki in vranici.

Po intravenski uporabi poteka odstranjevanje prostega cisplatina, ki ni vezan na beljakovine, v dveh fazah. Začetna razpolovna doba je 10 do 20 minut, končna pa 32 do 53 minut.

Odstranjevanje celotne količine platine je trifazno, razpolovne dobe pa so 14 minut, 274 minut in 53 dni.

90 % cisplatina se veže na beljakovine v plazmi.

Cisplatin se odstranjuje iz telesa predvsem z urinom; 27 do 43 % vnesenega odmerka se izloči z urinom v prvih petih dneh po vnosu. Platina se izloča tudi v žolč.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočem se odmerjanju

V modelih toksičnosti pri ponavljajočem se odmerjanju so opazili znake poškodbe ledvic, depresije kostnega mozga, boleznih prebavil in ototoksičnosti.

Mutagenost in karcinogenost

Cisplatin je pokazal mutagene učinke v številnih testih *in vitro* in *in vivo* (bakterijski testni sistemi, kromosomske nepravilnosti v živalskih celicah in tkivnih kulturah). V dolgoročnih študijah so ugotovili, da je cisplatin karcinogen pri miših in podganah.

Reproduktivna toksičnost

Pri miših so opazili supresijo gonad in posledično amenorejo ali azoospermijo, ki sta lahko nepopravljivi in povzročita neplodnost. Pri podganjih samicah je cisplatin povzročil

Cisplatin 0.5 in 1.0 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje	Različica:	0004	junij 2010
	Prejšnja:	0003	november 2008
MODUL 1 INFORMACIJE O APLIKACIJI IN PREDPISOVANJU ZDRAVILA			Stran: 13
1.3.1.1 POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA			

morfološke spremembe ovarijev, s tem pa delno in popravljivo neplodnost. Študije na podganah so pokazale, da lahko izpostavljenost cisplatinu v obdobju brejosti povzroči tumorje pri odraslih mladičih. Cisplatin je embriotoksičen pri miših in podganah; poročali so o deformacijah pri obeh živalskih vrstah. Cisplatin se izloča v materino mleko.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

voda za injekcije
natrijev klorid
klorovodikova kislina 1N (za uravnavanje vrednosti pH)
natrijev hidroksid 1N (za uravnavanje vrednosti pH)

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 razkroji, če ga razredčite s topilom z majhno vsebnostjo klorida; koncentracija klorida mora biti vsaj enaka 0,45-odstotnemu natrijevemu kloridu.

Zaradi pomanjkanja raziskav inkompatibilnosti tega medicinskega izdelka ne smete mešati z drugimi zdravili.

Antioksidanti (na primer natrijev metabisulfit), bikarbonati (natrijev bikarbonat), sulfati, fluorouracil in paklitaksel lahko inaktivirajo cisplatin v infuzijskih sistemih.

6.3 Rok uporabnosti

Pred odprtjem

Koncentrat za raztopino za infundiranje 0,5 mg/ml:

- 20 ml: 2 leti,
- 50 ml: 2 leti,
- 100 ml: 3 leta.

Koncentrat za raztopino za infundiranje 1,0 mg/ml:

- 10 ml: 18 mesecev,
- 50 ml: 3 leta,
- 100 ml: 3 leta.

Po redčenju

Cisplatin 0.5 in 1.0 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje	Različica:	0004	junij 2010
	Prejšnja:	0003	november 2008
MODUL 1 INFORMACIJE O APLIKACIJI IN PREDPISOVANJU ZDRAVILA			Stran: 14
1.3.1.1 POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA			

Po redčenju z infuzijskimi raztopinami, opisanimi v poglavju 6.6, lahko zdravilo shranite za največ 14 dni pri sobni temperaturi (15–25 °C) in zaščiteno pred svetlobo.

Zdravilo sme biti izpostavljeno svetlobi okolja največ 6 ur. Če izpostavljenost preseže 6 ur, morajo biti vrečke dobro zavite v aluminijasto folijo, da je vsebina zaščitena pred svetlobo.

Zaradi mikrobioloških razlogov je treba razredčeno raztopino porabiti takoj. Če se ne porabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred uporabo, ki ponavadi ne sme trajati dlje kot 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če se je redčenje opravilo v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Cisplatin Teva 0,5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

Nerazredčena raztopina: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne shranjujte v hladilniku in ne zamrzujte. Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini, ki ščiti pred svetlobo.

Cisplatin Teva 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

Nerazredčena raztopina: Shranjujte pri temperaturi med 15 in 25 °C. Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini, za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Raztopine ne smete uporabljati, če ni bistra ali če je v njej netopna oborina.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3. Razredčene raztopine ne shranjujte v hladilniku ali zamrzovalniku.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Cisplatin Teva 0,5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
20-, 50- in 100-mililitrske rjave steklene vialje tipa I z butilnim gumijastim zamaškom, aluminijasto zaporko in plastičnim pokrovčkom.

Cisplatin Teva 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
10-, 50- in 100-mililitrske rjave steklene vialje tipa I z butilnim gumijastim zamaškom, aluminijasto zaporko in plastičnim pokrovčkom.

Na trgu 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. Redčenje mora opraviti usposobljeno osebje v aseptičnih pogojih in v temu namenjenem prostoru. Pri delu nosite zaščitne rokavice. Upoštevajte previdnostne ukrepe za preprečevanje

Cisplatin 0.5 in 1.0 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje	Različica:	0004	junij 2010
	Prejšnja:	0003	november 2008
MODUL 1 INFORMACIJE O APLIKACIJI IN PREDPISOVANJU ZDRAVILA			Stran: 15
1.3.1.1 POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA			

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 skelenje, 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 slabosti.

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 razdelek »Odpadki«.

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. Uporabiti smete 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. Preostanek zdravila in materiale, ki ste jih uporabili za redčenje in aplikacijo, morate uničiti skladno s standardnimi bolnišničnimi postopki, ki veljajo za citotoksične snovi, in skladno z lokalno zakonodajo, ki ureja odstranjevanje nevarnih odpadkov.

Cisplatin 0.5 in 1.0 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje	Različica:	0004	junij 2010
	Prejšnja:	0003	november 2008
MODUL 1 INFORMACIJE O APLIKACIJI IN PREDPISOVANJU ZDRAVILA			Stran: 16
1.3.1.1 POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA			

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5, P.O. Box 552, 2003 RN Haarlem, Nizozemska

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

Cisplatin Teva 0,5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
pakiranje 20 ml:
pakiranje 100 ml:

Cisplatin Teva 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
pakiranje 10 ml:
pakiranje 100 ml:

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

11.8.2010

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

11.8.2010