

1. IME ZDRAVILA

Cisplatin Strides Arcolab International 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 1 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:

1 mililiter raztopine vsebuje 9 mg (< 1 mmol) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje.

Bistra, brezbarvna do svetlo rumena raztopina, brez vidnih delcev

Vrednost pH je med 3,5 in 6,5.

Osmolarnost je med 262 in 363 mOsmol/l.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Cisplatin Strides Arcolab International je namenjeno za zdravljenje:
napredovalega ali metastatskega raka testisov,
napredovalega ali metastatskega raka jajčnikov,
napredovalega ali metastatskega karcinoma sečnega mehurja,
napredovalega ali metastatskega ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu,
napredovalega ali metastatskega nedrobnoceličnega karcinoma pljuč,
napredovalega ali metastatskega drobnoceličnega karcinoma pljuč.

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

Cisplatin se lahko uporablja kot samostojno zdravljenje in v kombiniranem zdravljenju.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Cisplatin Strides Arcolab International 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pred uporabo razredčiti. Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Razredčeno raztopino za infundiranje se sme dajati le intravensko z infuzijo (glejte spodaj).

Pri dajanju se je treba izogibati uporabi kakršnih koli pripomočkov, ki vsebujejo aluminij in lahko pridejo v stik s cisplatinom (kompleti za intravensko infundiranje, igle, katetri, brizge) (glejte poglavje 6.2).

Odrasli in otroci:

Odmerek cisplatina je odvisen od osnovne bolezni, pričakovanega odziva na zdravljenje in od tega, ali se cisplatin uporablja kot samostojno zdravljenje ali kot sestavni del kombiniranega zdravljenja. Navodila za odmerjanje veljajo tako za odrasle kot otroke.

Za samostojno zdravljenje sta priporočeni naslednji shemi odmerjanja:

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

Če se cisplatin uporablja v kombinaciji s kemoterapijo, je treba odmerek cisplatina zmanjšati. 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 obsevanjem. Običajni odmerek je 40 mg/m² na teden, 6 tednov.

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

Pri bolnikih z okvarjenim 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 dajati z intravensko infuzijo v času od 6 do 8 ur.

Od 2 do 12 ur pred dajanjem do najmanj 6 ur po dajanju cisplatina je treba vzdrževati zadostno hidracijo bolnika. Hidracija je potrebna, da spodbudi zadostno izločanje urina med in po zdravljenju s cisplatinom. Izvaja se z intravensko infuzijo ene od naslednjih raztopin:

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

Hidracija pred zdravljenjem s cisplatinom:

intravensko infundiranje 100 do 200 ml/uro v času od 6 do 12 ur in skupno količino vsaj 1 l.

Hidracija po končanem dajanju cisplatina:

intravensko infundiranje še 2 litrov s hitrostjo od 100 do 200 ml na uro v času od 6 do 12 ur.

Če je izločanje urina po hidraciji manjše kot 100 do 200 ml/uro, je lahko potrebna forsirana diureza. Forsirano diurezo se lahko izvede z intravenskim dajanjem 37,5 g manitola v obliki 10 % raztopine (375 ml 10 % raztopine manitola) ali z dajanjem diuretika, če je delovanje ledvic normalno. Dajanje manitola ali diuretika je potrebno tudi, če je dani odmerek cisplatina večji od 60 mg/m² telesne površine.

Bolnik mora piti velike količine tekočin 24 ur po infundiranju cisplatina, da zagotovi zadostno izločanje urina.

Priprava intravenske infuzije – opozorilo

Tako kot pri vseh drugih potencialno toksičnih zdravilih, je pri ravnanju z raztopino cisplatina nujno treba upoštevati previdnostne ukrepe. Če zdravilo po nesreči pride v stik s kožo, lahko povzroči kožne lezije. Priporoča se uporaba rokavic. Če raztopina cisplatina pride v stik s kožo ali sluznicami, kožo ali sluznice temeljito sperite z milom in vodo.

Priporočljivo je ravnati v skladu s postopki za ravnanje s citostatiki in njihovo odstranjevanje.

Pred dajanjem raztopine bolniku, se prepričajte, da je raztopina bistra in da ne vsebuje delcev.

4.3 Kontraindikacije

Cisplatin je kontraindiciran

- pri bolnikih, ki so preobčutljivi na cisplatin ali druge spojine, ki vsebujejo platino, ali na katero koli pomožno snov;
- pri bolnikih z okvaro ledvic (očistek kreatinina < 60 ml/min) – cisplatin je nefrotoksičen;
- pri bolnikih v dehidriranem stanju (za preprečevanje hudih okvar ledvic je potrebna hidracija pred in po dajanju cisplatina);
- pri bolnikih z mielosupresijo;
- pri bolnikih z okvaro sluha – cisplatin je nevrotoksičen (zlasti ototoksičen);
- pri bolnikih z nevropatijo, ki jo povzroča 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 v profilaktični uporabi (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Cisplatin reagira z aluminijem tako, da tvori črno oborino platine. Izogibati se je treba uporabi vseh intravenskih kompletov, igel, katetrov in brizg, ki vsebujejo aluminij.

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

Ustrezen nadzor in obvladovanje zdravljenja ter zapletov pri zdravljenju je možno le ob ustrezni diagnozi in zagotovljenih natančnih pogojih zdravljenja.

Pred dajanjem cisplatina ter med in po dajanju je potrebno določiti naslednje parametre oz. delovanje naslednjih organov:

- delovanje ledvic;
- delovanje jeter;
- hematopoeza (število rdečih in belih krvničk ter krvnih ploščic);
- elektroliti v serumu (kalcij, natrij, kalij, magnezij).

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

Večkratno dajanje cisplatina je treba odložiti, dokler ne dosežemo normalnih vrednosti naslednjih parametrov:

- kreatinin v serumu $\leq 130 \mu\text{mol/l}$ oz. $1,5 \text{ mg/dl}$,

- sečnina < 25 mg/dl,
- bele krvničke > 4.000/ μ l oz. > $4,0 \times 10^9/l$,
- krvne ploščice > 100.000/ μ l oz. > $100 \times 10^9/l$,
- avdiogram: rezultati znotraj meja normale.

Nefrotoksičnost

Cisplatin povzroča hudo kumulativno nefrotoksičnost. Forsirana diureza s hidracijo ali s hidracijo in ustreznimi diuretiki pred in po dajanju cisplatina zmanjša tveganje za nefrotoksičnost. Izločanje urina 100 ml/uro ali več bo zmanjšalo nefrotoksičnost cisplatina. To lahko dosežemo s predhodno hidracijo z 2 litroma ustrezne intravenske raztopine in podobno hidracijo po dajanju cisplatina (priporočeno 2500 ml/m²/24 ur). Če intenzivna hidracija ne zadostuje za vzdrževanje ustrezne količine izločenega urina, se lahko uporabi osmotski diuretik (npr. manitol).

Hiperurikemija in hiperalbuminemija lahko povečata možnost za nefrotoksičnost, ki jo povzroči cisplatin.

Nevrotoksičnost

Poročali so o hudih primerih nevropatij.

Te nevropatije so lahko nepopravljive in se lahko izrazijo s parestezijo, arefleksijo in izgubo proprioceptivne senzibilnosti ter občutkom tresenja. Prav tako so poročali o izgubi motorične funkcije. Nevrološke preglede je treba opravljati v rednih časovnih presledkih. Pri bolnikih s periferno nevropatijo, ki je ni povzročil cisplatin, je potrebna posebna previdnost.

Ototoksičnost

Ototoksičnost so ugotovili pri do 31 % bolnikov, zdravljenih z enkratnim odmerkom cisplatina 50 mg/m². Ototoksičnost se kaže s tinitusom in/ali izgubo sluha v območju visokih frekvenc (4000 do 8000 Hz). Občasno se lahko pojavi zmanjšana zmožnost poslušanja govora. Učinek ototoksičnosti je lahko še bolj izrazit pri otrocih, ki prejemajo cisplatin. Izguba sluha je lahko enostranska ali obojestranska in lahko postane pogostejša in resnejša s ponovitvami odmerkov, redko pa so poročali o izgubi sluha po prvem odmerku cisplatina. Ototoksičnost se lahko okrepi ob predhodnem obsevanju glave in je lahko povezana z najvišjo plazemsko koncentracijo cisplatina. Ni jasno, ali je ototoksičnost, ki jo povzroči cisplatin, popravljiva. Pred začetkom terapije in pred nadaljnji odmerki cisplatina je potrebno skrbno preverjanje sluha z avdiometrijo. Poročali so tudi o vestibularni toksičnosti (glejte poglavje 4.8).

Pred začetkom zdravljenja s cisplatinom in pred vsakim nadaljnjim ciklom zdravljenja je potrebno opraviti avdiogram (glejte poglavje 4.8).

Alergijske reakcije

Tako kot pri drugih zdravilih, ki vsebujejo spojine s platino se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije (reakcije, podobne anafilaktičnim), ki se v večini primerov pojavijo med perfuzijo in zaradi katerih je potrebno perfuzijo prekiniti in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje (antihistaminiki, adrenalin in/ali glukokortikoidi). Poročali so o navzkrižnih reakcijah, v nekaterih primerih smrtnih, pri vseh spojinah s platino (glejte

poglavji 4.8 in 4.3).

Delovanje jeter in hematološki parametri

Potrebno je spremljanje hematoloških parametrov in delovanja jeter v rednih časovnih presledkih.

Kancerogeni potencial

Pri ljudeh je v redkih primerih z uporabo cisplatina sovpadal pojav akutne levkemije. Na splošno je bil povezan z drugimi spojinami z levkemogenimi delovanjem.

Cisplatin je bakterijski mutagen in povzroča aberacije kromosomov v živalskih celičnih kulturah. Karcinogenost je možna, vendar ni bila dokazana. Cisplatin je teratogen in toksičen za zarodek pri miših.

Reakcije na mestu injiciranja

Med dajanjem cisplatina se lahko pojavijo reakcije na mestu injiciranja. Zaradi možnosti ekstravazacije se priporoča skrbno opazovanje mesta infundiranja zaradi možnosti prehajanja infuzijske raztopine v tkivo okoli vene med dajanjem zdravila. Specifično zdravljenje reakcij ekstravazacije še ni poznano.

Pri bolnikih z akutno bakterijsko ali virusno okužbo je potrebna posebna previdnost.

V primeru ekstravazacije:

- takoj prekinite infuzijo cisplatina;
- ne premikajte igle, aspirirajte ekstravazat s tkiva in spirajte z 0,9 % raztopino natrijevega klorida (če je bila uporabljena višja koncentracija cisplatina, kot priporočeno, glejte poglavje 6.6).

OPOZORILO

Ta citostatik je imel bolj izraženo toksičnost, kot je običajno pri antineoplastični kemoterapiji.

Toksičnost, ki jo povzroči cisplatin, se lahko poveča s kombinirano uporabo drugih zdravil, ki so toksični za navedene organe ali sisteme.

Slabost in bruhanje sta lahko intenzivna in zahtevata ustrezno zdravljenje z antiemetiki.

Po dajanju cisplatina se lahko pogosto pojavijo slabost, bruhanje in driska (glejte poglavje 4.8). Ti simptomi izginejo pri večini bolnikov po 24 urah. Manj huda slabost in anoreksija lahko trajata do sedem dni po zdravljenju.

Profilaktično dajanje antiemetikov je lahko učinkovito za ublažitev ali preprečevanje slabosti in bruhanja.

Izgubo tekočin zaradi bruhanja in driske je treba nadomestiti.

Strog zdravniški nadzor je treba izvajati tudi glede ototoksičnosti, mielodepresije in

anafilaktičnih reakcij (glejte poglavje 4.8).

Cisplatin se je izkazal kot mutagen. Ima lahko tudi negativen učinek na plodnost. Druge antineoplastične učinkovine so se izkazale kot karcinogene, kar je treba upoštevati pri dolgoročni uporabi cisplatina.

Bolniki in bolnice morajo med zdravljenjem s cisplatinom in vsaj še 6 mesecev po njem uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

Pomembni podatki o nekaterih pomožnih snoveh zdravila Cisplatin Strides Arcolab International

Zdravilo Cisplatin Strides Arcolab International vsebuje 9 mg natrija na ml. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Nefrotoksične snovi:

Sočasno dajanje nefrotoksičnih zdravil (npr. cefalosporini, aminoglikozidi, amfotericini B ali kontrastna sredstva) ali ototoksičnih zdravil (npr. aminoglikozidi) potencira toksični učinek cisplatina na ledvice. Med ali po zdravljenju s cisplatinom se priporoča previdnost pri uporabi učinkovin, ki se iz telesa odstranjujejo pretežno preko ledvic, npr. citostatičnih učinkovin, kot sta bleomicin in metotreksat, zaradi možnosti zmanjšane delovanja ledvic.

Toksičnost ifosfamida za ledvice je lahko večja, če se uporablja skupaj s cisplatinom ali pri bolnikih, ki so predhodno prejeli cisplatin.

Po zdravljenju s cisplatinom v kombinaciji z bleomicinom in etopozidom so v nekaterih primerih opažali znižanje koncentracije litija v krvi. Zaradi tega je priporočljivo spremljanje koncentracije litija v krvi.

Pojav nefrotoksičnosti, ki je posledica uporabe cisplatina se lahko okrepi pri sočasnem zdravljenju z antihipertenzivi, ki vsebujejo furosemid, hidralazin, diazoksid in propranolol.

Lahko je potrebna prilagoditev odmerka alopurinola, kolhicina, probenecida ali sulfipirazona, če se ti uporabljajo skupaj s cisplatinom, saj cisplatin povzroči povišanje koncentracije sečne kisline v serumu.

Razen pri bolnikih, ki prejemajo odmerke cisplatina nad 60 mg/m^2 in pri katerih je količina izločenega urina v 24 urah manjša od 1000 ml, se forsirana diureza z diuretiki zanke ne uporablja zaradi možne poškodbe ledvičnega sistema in ototoksičnosti.

Sočasna uporaba ifosfamida povzroča povečano izločanje beljakovin.

Ototoksične učinkovine:

Sočasno dajanje ototoksičnih zdravil (npr. aminoglikozidi, diuretiki zanke) poveča toksični učinek cisplatina na sluh. Razen pri bolnikih, ki prejemajo odmerke cisplatina nad 60 mg/m^2 in pri katerih je količina izločenega urina v 24 urah manjša od 1000 ml, se forsirana diureza z

diuretiki zanke ne uporablja zaradi možne poškodbe ledvičnega sistema in ototoksičnosti.

Ifosfamid lahko poveča izgubo sluha zaradi cisplatina.

Oslabljena živa cepiva:

Cepivo proti rumeni mrzlici je strogo kontraindicirano zaradi tveganja za smrtno sistemsko bolezen po cepljenju (glejte poglavje 4.3). Zaradi tveganja generalizirane bolezni je priporočena uporaba neaktivnega cepiva, če je na voljo.

Uporaba živih virusnih cepiv ni priporočljiva v roku treh mesecev po končanem zdravljenju s cisplatinom.

Peroralni antikoagulanti:

V primeru hkratne uporabe peroralnih antikoagulantov se priporoča redno preverjanje INR.

Antihistaminiki, fenotiazini in drugo:

Sočasna uporaba antihistaminikov, buklizina, ciklizina, loksapina, meklozina, fenotiazinov, tioksantenov ali trimetobenzamidov lahko prekrije ototoksične simptome (kot sta vrtoglavica in tinitus).

Antiepileptiki:

Koncentracije antiepileptikov v serumu lahko med zdravljenjem s cisplatinom ostanejo pod terapevtskimi.

Cisplatin lahko zmanjša absorpcijo fenitoina, kar povzroči zmanjšan nadzor epilepsije, če se fenitoin uporablja trenutno za zdravljenje. Med zdravljenjem s cisplatinom je uvajanje novega antiepileptičnega zdravljenja s fenitoinom strogo kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Kombinacija piroksidina in altretamina:

V randomizirani študiji zdravljenja napredovalega raka na jajčnikih je uporaba piridoksina v kombinaciji z altretaminom (heksametilmelaminom) in cisplatinom negativno vplivala na odzivni čas zdravljenja.

Paklitaksel:

Dokazano je, da lahko zdravljenje s cisplatinom pred infundiranjem paklitaksela zmanjša očistek paklitaksela za 70–75 % in zato poveča nevrotoksičnost (pri 70 % bolnikov ali več).

Ostalo:

Hkratna uporaba mielosupresivnih učinkovin ali obsevanja okrepi učinke mielosupresivnega delovanja cisplatina.

Dajanje cisplatina v kombinaciji z bleomicinom in vinblastinom lahko povzroči Raynaudov fenomen.

V študiji pri bolnikih z rakom z metastatskimi ali napredovalimi tumorji je docetaksel v kombinaciji s cisplatinom povzročil več hudih nevrotoksičnih učinkov (odvisnih od odmerka in senzoričnih) kot zdravilo s posamezno učinkovino v podobnih odmerkih.

Kelatorji, kot je penicilamin, lahko zmanjšajo učinkovitost cisplatina.

Ob sočasni uporabi cisplatina in ciklosporina je treba upoštevati možnost pojava prekomerne imunosupresije s tveganjem limfoproliferacije.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija za moške in ženske

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

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi cisplatina pri nosečnicah. Vendar se glede na farmakološke lastnosti domneva, da je cisplatin toksičen za plod. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja in transplacentarno karcinogenost (glejte poglavje 5.3). Cisplatin se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Cisplatin se izloča v materino mleko. Med zdravljenjem s cisplatinom je dojenje kontraindicirano.

Plodnost

V primeru, da želijo bolniki po zdravljenju s cisplatinom imeti otroke, se priporoča gensko svetovanje. Cisplatin lahko povzroči začasno ali trajno neplodnost. Razmisli se lahko o krioprezervaciji sperme (glejte tudi poglavje 4.4).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu zdravila na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Vendar pa profili neželenih učinkov (kot je nefrotoksičnost) lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolniki, pri katerih se pojavijo takšni neželeni učinki (npr. zaspanost ali bruhanje) se morajo izogibati vožnji in upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

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

Neželeni učinki pri uporabi cisplatina, o katerih so poročali najpogosteje (>10 %), so bili hematološki (levkopenija, trombocitopenija in anemija), gastrointestinalni (anoreksija, slabost, bruhanje in driska), ušesne motnje (okvara sluha), motnje delovanja ledvic (odpoved ledvic, nefrotoksičnost, hiperurikemija) in vročina.

Poročali so o resnih toksičnih učinkih na ledvice, kostni mozeg in ušesa pri do eni tretjini bolnikov, ki so prejeli enkratni odmerek cisplatina. Učinki so na splošno odvisni od odmerka in kumulativni. Ototoksičnost je lahko hujša pri otrocih.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena v skladu 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 (pogostnosti ni mogoče oceniti iz
razpoložljivih podatkov).

**Tabela neželenih učinkov zdravila, o katerih so poročali med kliničnimi študijami ali po prihodu
zdravila na trg
(Izrazi MedDRA)**

| Organski sistemi | Pogostnost | Izraz MedDRA |
|--|-------------------|--|
| <i>Infekcijske in parazitske bolezni</i> | pogosti | sepsa |
| | neznana | okužba ^a |
| <i>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe</i> | redki | akutna levkemija |
| <i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i> | zelo pogosti | odpoved kostnega mozga, trombocitopenija, levkopenija, anemija |
| | zelo redki | trombotična mikroangiopatija, kombinirana s hemolitičnim uremičnim sindromom |
| | neznana | hemolitična anemija s pozitivnim Coombsovim testom |
| <i>Bolezni imunskega sistema</i> | občasni | anafilaktoidna ^b reakcija |
| | redki | imunosupresija |
| <i>Bolezni endokrinega sistema</i> | neznana | zvišana koncentracija amilaze v krvi, neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona |
| <i>Presnovne in prehranske motnje</i> | zelo pogosti | hiponatriemija |
| | občasni | hipomagneziemija |
| | redki | hiperholesterolemija |
| | zelo redki | zvišana koncentracija železa v krvi |
| | neznana | dehidracija, hipokaliemija, hipofosfatemija, hiperurikemija, hipokalcemija, tetanija |
| <i>Bolezni živčevja</i> | pogosti | nevrotoksičnost |
| | redki | krči, periferna nevropatija, levkoencefalopatija, sindrom reverzibilne posterioorne levkoencefalopatije |
| | zelo redki | epileptični napadi |
| | neznana | cerebrovaskularni insult, hemoragični cerebrovaskularni insult, ishemični cerebrovaskularni insult, agevzija, možganski arteritis, Lhermittov znak, mielopatija, avtonomna nevropatija |
| <i>Očesne bolezni</i> | redki | optični retrobulbarni nevritis, motnje premikanja oči |
| | neznana | zamegljen vid, pridobljena barvna slepota, kortikalna slepota, optični nevritis, edem papile vidnega živca, pigmentacija mrežnice |
| <i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i> | občasni | ototoksičnost |
| | neznana | tinitus, oglušelost |
| <i>Srčne bolezni</i> | pogosti | aritmija, bradikardija, tahikardija |
| | redki | miokardni infarkt, huda bolezen koronarnih arterij |
| | zelo redki | zastoj srca |
| | neznana | motnje v delovanju srca |

| <i>Žilne bolezni</i> | pogosti | flebitis |
|--|--------------|---|
| | redki | hipertenzija |
| | neznana | trombotična mikroangiopatija (hemolitični uremični sindrom), Raynaudov fenomen |
| <i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i> | pogosti | dispneja, pljučnica in respiratorna odpoved |
| | neznana | pljučna embolija |
| <i>Bolezni prebavil</i> | redki | stomatitis |
| | neznana | bruhanje, slabost, anoreksija, kolcanje, driska |
| <i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i> | neznana | zvišana koncentracije jetrnih encimov, zvišana koncentracija bilirubina v krvi |
| <i>Bolezni kože in podkožja</i> | pogosti | eritem, kožna razjeda, lokalizirani edem in bolečina |
| | neznana | izpuščaj, izpadanje las |
| <i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i> | neznana | mišični krči |
| <i>Bolezni sečil</i> | zelo pogosti | akutna odpoved ledvic, odpoved ledvic ^c , motnje ledvičnih tubulov |
| <i>Motnje reprodukcije in dojk</i> | občasni | motnje spermatogeneze in ovulacije, ginekomastija |
| <i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i> | neznana | pireksija (zelo pogosti), astenija, slabo počutje, ekstrapazacija na mestu injiciranja ^d |
| <i>Preiskave</i> | redki | znižana koncentracija albumina v krvi |

a: Pri nekaterih bolnikih so zapleti ob infekcijah povzročili smrt.

b: Simptomi, o katerih so poročali pri anafilaktoidni reakciji, kot je edem obraza (priporočeni izraz po MedDRA: edem obraza), sopenje, bronhospazem, tahikardija in hipotenzija, bodo v tabelo pogostnosti neželenih učinkov vključeni v oklepajih za anafilaktoidno reakcijo.

c: Povišane vrednosti BUN in kreatinina, sečne kisline v serumu in/ali zmanjšanje očistka kreatinina so vključeni pod ledvično insuficienco oz. odpovedjo ledvic.

d: Lokalna toksičnost za mehko tkivo, vključno s celulitisom tkiva, fibrozo in nekrozo (pogosti), bolečino (pogosti), edemom (pogosti) in eritemom (pogosti), kot posledica ekstrapazacije.

4.9 Preveliko odmerjanje

Akutno preveliko odmerjanje cisplatina lahko povzroči odpoved ledvic, odpoved jeter, oglušitev, očesno toksičnost (vključno z odstopom mrežnice), znatno mielosupresijo, slabost in bruhanje, ki ju ni mogoče zdraviti, in/ali nevritis. Prevelik odmerek je lahko smrten.

V primeru prevelikega odmerjanja cisplatina ni specifičnega antidota. Tudi če pričnemo z hemodializo v 4 urah po dajanju prevelikega odmerka, je vpliv na odstranjevanje cisplatina iz telesa majhen, zaradi močne in hitre vezave cisplatina na beljakovine.

Zdravljenje v primeru prevelikega odmerjanja poteka s splošnimi podpornimi ukrepi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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 s premreženjem verige DNK. Sinteza beljakovin in RNK sta zavrti v manjši meri.

Čeprav se zdi najpomembnejši mehanizem delovanja zaviranje sinteze DNK, lahko k delovanju cisplatina na novotvorbe pripomorejo tudi drugi mehanizmi, vključno s povečanjem imunogenosti tumorja. Onkolitične lastnosti cisplatina so primerljive z drugimi alkilirajočimi citostatiki. Cisplatin ima tudi imunosupresivne, radiosenzitivirajoče in antibakterijske lastnosti. Cisplatin deluje nespecifično glede na celični cikel. Citotoksično delovanje cisplatina je posledica vezave na vse baze DNK, s prednostno vezavo na položaj N-7 gvanina in adenzina.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po intravenskem dajanju se cisplatin hitro porazdeli po vseh tkivih. Cisplatin slabo prehaja v centralni živčni sistem. Najvišje koncentracije doseže v jetrih, ledvicah, mehurju, mišičnih tkivih, koži, testisih, prostati, trebušni slinavki in vranici.

Po intravenskem dajanju je izločanje na plazemske beljakovine nevezanega cisplatina, ki se izloča preko ledvic s filtracijo, dvofazno, z začetnim razpolovnim časom 10–20 minut in končnim razpolovnim časom 32–53 minut. Odstranjevanje celotne količine platine poteka trifazno z razpolovnimi časi 14 minut, 274 minut in 53 dni.

Vezava cisplatina na beljakovine v plazmi je 90 %.

Izločanje poteka predvsem z urinom: 27–43 % prejetega odmerka se izloči v urin v prvih petih dneh po zdravljenju. Platina se izloča tudi z žolčem.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kronična toksičnost

V modelih kronične toksičnosti so opazili znake ledvične okvare, depresije kostnega mozga, bolezni prebavil in ototoksičnosti.

Mutagenost in karcinogenost

Cisplatin je mutagen v številnih preizkusih *in vitro* in *in vivo* (bakterijski testni sistemi, kromosomske nepravilnosti v živalskih celicah in v tkivnih kulturah). Pri dolgotrajnih študijah se je izkazalo, da je cisplatin karcinogen pri miših in podganah.

Reprodukcijska toksičnost

Pri miših so opazili zaviranje delovanja spolnih žlez, kar je povzročilo amenorejo ali azoospermijo, ki sta lahko trajni in imata za posledico neplodnost. Pri samicah podgan je cisplatin povzročil morfološke spremembe na ovarijih, kar je povzročilo delno in reverzibilno neplodnost.

Študije na podganah so pokazale, da lahko izpostavljenost med nosečnostjo povzroči tumorje pri odraslih potomcih.

Cisplatin je toksičen za zarodek 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 za uravnavanje pH
natrijev hidroksid za uravnavanje pH

6.2 Inkompatibilnosti

Preprečite stik z aluminijem. Cisplatin reagira z aluminijem tako, da tvori črno oborino platine. Izogibati se je treba uporabi vseh intravenskih kompletov, igel, katetrov in brizg, ki vsebujejo aluminij. Cisplatin se razgradi z raztapljanjem v medijih z nizko vsebnostjo kloridnih ionov; koncentracija klorida mora biti ekvivalentna najmanj 0,45-odstotni raztopini natrijevega klorida.

Antioksidanti (kot je natrijev metabisulfit), bikarbonati (natrijev bikarbonat) sulfati, fluorouracil in paklitaksel lahko inaktivirajo cisplatin v infuzijskih sistemih za.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi raztopinami razen s tistimi, ki so omenjene v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Pred odprtjem: 2 leti.

Po redčenju v tekočinah za infundiranje, opisanih v poglavju 6.6:
Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 14 dni pri temperaturi 15 °C –25 °C in shranjevanju zdravila zaščitenemu pred svetlobo.
Zaradi mikrobioloških razlogov je treba zdravilo vedno uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Če raztopina ni bistra ali se v raztopini tvori netopna oborina, raztopine ne smete uporabljati.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila: glejte poglavje 6.3.
Pripravljene raztopine ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Viala vsebuje 50 ml ali 100 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.
Viala, ki vsebuje 50 ml koncentrata, je 100 ml viala iz temnega stekla tipa I s sivim zamaškom iz brombutilne gume in z belo aluminijasto zaporko.

Viala, ki vsebuje 100 ml koncentrata, je 100 ml viala iz temnega stekla tipa I s sivim zamaškom iz brombutilne gume in z modro aluminijasto zaporko.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava in ravnanje z zdravilom

Upoštevajte lokalne predpise za ravnanje s citotoksičnimi spojinami.

Kot pri vseh zdravilih z delovanjem na novotvorbe je tudi pri ravnanju s cisplatinom potrebna previdnost. Redčenje mora potekati pod aseptičnimi pogoji v zaščitni komori, izvajati pa ga mora za to posebej usposobljeno osebje, ki mora uporabljati zaščitne plašče in rokavice. Če zaščitne komore ni na voljo, je treba k zaščitni opremi dodati še obrazno masko in zaščitna očala. Treba je upoštevati previdnostne ukrepe, da se prepreči stik s kožo in sluznicami. Če zdravilo kljub temu pride v stik s kožo, kožo takoj sperite z milnico in vodo. Ob stiku s kožo so opažali mravljinčenje, opekline in pordelost. Če zdravilo pride v stik s sluznico, sluznico obilno spirajte z vodo. Pri vdihovanju so poročali o dispneji, bolečini v prsih, draženju žrela in slabosti.

Če se zdravilo razlije, si mora osebje nadeti rokavice in počistiti razlit material z gobo, ki je v prostoru za ta namen. Področje dvakrat sperite z vodo. Vse raztopine in gobe dajte v plastično vrečko in jo zapečatite.

Noseče ženske se morajo izogibati stiku s citostatičnimi zdravili.

Telesne izločke in izbljuvke je treba odstranjevati previdno.

Če je raztopina motna ali če opazite usedlino, ki se ne raztopi, morate stekleničko zavreči. Poškodovano stekleničko je treba obravnavati in z njo ravnati v skladu s previdnostnimi ukrepi za kontaminirane odpadke. Kontaminirane odpadke je treba shranjevati v posebej za to označenih vsebnikih za odpadke. Glejte poglavje »Odstranjevanje«.

Priprava za intravensko dajanje

Iz stekleničke vzemite potrebno količino raztopine in jo raztopite v vsaj 1 litru naslednjih raztopin:

- raztopina natrijevega klorida 9mg/ml (0,9 %),
- mešanica raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) in raztopine glukoze 50 mg/ml (5 %) (1:1), (koncentracija po mešanju: natrijev klorid 4,5 mg/ml (0,45 %), glukoza 25 mg/ml (2,5 %)),
- raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) in manitol 18,75 mg/ml (1,875 %) raztopina za injiciranje,
- raztopina natrijevega klorida 4,5 mg/ml (0,45 %), raztopina glukoze 25 mg/ml (2,5 %) in manitol 18,75 mg/ml (1,875 %) raztopina za injiciranje.

Združljivost z zgoraj navedenimi raztopinami so dokazali pri koncentraciji 0,1mg/ml.

Pred uporabo injekcijo vedno preglejte. Uporabiti se sme samo bistro raztopino brez delcev.

NE izpostavlajte stiku z materialom za injiciranje, ki vsebuje aluminij.

NE uporabljajte nerazredčene raztopine.

Za kemično in fizikalno stabilnost pri uporabi nerazredčene raztopine glejte poglavje 6.3.

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno vsebino odstranite v skladu z lokalnimi predpisi za ravnanje s citotoksičnimi spojinami.

Odstranjevanje

Vse materiale, ki so se uporabljali pri pripravi in dajanju ali ki so bili v kakršnem koli stiku s cisplatinom, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi za ravnanje s citotoksičnimi spojinami. Ostanke zdravila in vse pripomočke, ki so se uporabljali pri redčenju in dajanju zdravila bolniku, je treba uničiti v skladu s standardnimi bolnišničnimi postopki za ravnanje s citotoksičnimi zdravili in v skladu z lokalnimi predpisi za odstranjevanje nevarnih odpadkov.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Strides Arcolab International Ltd.
Unit 4, Metro Centre, Tolpits Lane,
Watford, Hertfordshire WD 189SS
Združeno kraljestvo

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

5363-I-326/13 (50 ml)
5363-I-327/13 (100 ml)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

31.1.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24.1.2012