

## **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

### **1. IME ZDRAVILA**

Cisplatin Accord 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

### **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

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

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

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

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

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

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

### **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Koncentrat za raztopino za infundiranje

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

### **4. KLINIČNI PODATKI**

#### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Cisplatin Accord je indicirano za zdravljenje:

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

#### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

##### **Odmerjanje**

##### **Odrasli in pediatrična populacija**

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/m<sup>2</sup> telesne površine, na vsake 3 do 4 tedne;

- 15 do 20 mg/m<sup>2</sup>/dan v trajanju 5 dni, na vsake 3 do 4 tedne.

Če se cisplatin uporablja v kombinirani terapiji, je treba zmanjšati njegov odmerek. Običajni odmerek je 20 mg/m<sup>2</sup> ali več, enkrat na vsake 3 do 4 tedne.

Pri zdravljenju raka materničnega vratu se cisplatin uporablja v kombinaciji z radioterapijo ali drugimi kemoterapevtiki. Običajni odmerek je 40 mg/m<sup>2</sup> tedensko 6 tednov.

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

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

#### Način uporabe

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

#### Hidracija

2 do 12 ur pred aplikacijo cisplatina do vsaj 6 ur po njej je treba vzdrževati ustrezno hidracijo. Hidracija je potrebna zato, da se zagotovi 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 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<sup>2</sup> telesne površine (BSA - body surface area).

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

Cisplatin 1 mg/ml koncentrata za raztopino za infundiranje je treba pred uporabo razredčiti. Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavji 4.4 in 6.6.

Čeprav se cisplatin običajno aplicira intravensko, so ga bolnikom z intraperitonealnimi malignomi (npr. tumorji jajčnikov) dajali tudi z intraperitonealno instilacijo.

Med uporabo se je treba izogniti vsem pripomočkom, ki vsebujejo aluminij in bi lahko prišli v stik s cisplatinom (kompleti za intravensko infundiranje, igle, katetri, brizge).

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na cisplatin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali druge spojine, ki vsebujejo platino.

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

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

Cisplatin je kontraindiciran tudi pri mielosupresiranih in dehidriranih bolnikih.

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

Sočasna uporaba s cepivom proti rumeni mrzlici je kontraindicirana.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Cisplatin reagira s kovinskim aluminijem tako, da nastane črna oborina platine. Zaradi tega se je treba izogibati infuzijskim setom, iglam, katetrom in brizgam, ki vsebujejo aluminij (glejte poglavje 6.2). Pred aplikacijo raztopine bolniku preverite prosojnost raztopine in odsotnost delcev.

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

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

Pred dajanjem cisplatina, med njim in po njem določite naslednje parametre in funkcije organov:

- delovanje ledvic
- delovanje jeter
- hematopoetska funkcije (število eritrocitov, levkocitov in trombocitov)
- serumske koncentracije elektrolitov (kalcij, natrij, kalij, magnezij).

Te preiskave je treba med zdravljenjem s cisplatinom ponavljati vsak teden.

Ponovno dajanje cisplatina je treba odložiti, dokler niso dosežene normalne vrednosti naslednjih parametrov:

- serumski kreatinin  $\leq 130 \mu\text{mol/l}$  (1,5 mg/100 ml)
- sečnina  $< 25 \text{ mg/dl}$
- levkociti  $> 4000/\mu\text{l}$  ( $> 4,0 \times 10^9/\text{l}$ )
- trombociti  $> 100\,000/\mu\text{l}$  ( $> 100 \times 10^9/\text{l}$ )
- avdiogram: rezultati v mejah normale

#### Nefrotoksičnost

Cisplatin ustvari hudo kumulativno nefrotoksičnost, ki jo lahko povečajo aminoglikozidni antibiotiki. Cisplatina se ne sme dajati pogosteje kot enkrat na vsake 3–4 tedne.

Za vzdrževanje izločanja urina in zmanjšanje toksičnega učinka na ledvice je priporočljivo cisplatin aplicirati v obliki intravenske infuzije, ki traja 6 do 8 ur (glejte poglavje 4.2).

Ponavljajoče se terapije s cisplatinom ne smemo dajati, razen če je raven serumskega kreatinina pod 1,5 mg/100 ml (130 µmol/l) ali sečnine v krvi pod 25 mg/100 ml (9 mmol/l) in so ravni v krvnem obtoku na sprejemljivi ravni. Ker je toksični učinek cisplatina na ledvice kumulativen, je treba pred začetkom zdravljenja in pred vsakim naslednjim zdravljenjem izmeriti BUN, serumski kreatinin ali stopnjo glomerulne filtracije (GFR)/očistek kreatinina (CCr).

Pred zdravljenjem in med zdravljenjem je treba zagotoviti ustrezno hidracijo, da se čim bolj zmanjša nevarnost toksičnosti za ledvice. Izločanje urina 100 ml/uro ali več bo najverjetneje zmanjšalo nefrotoksičnost zaradi cisplatina. To je mogoče doseči s predhodno hidracijo z 2 litroma ustrezne intravenozne raztopine in podobno s hidracijo po zdravljenju s cisplatinom (priporočamo 2500 ml/m<sup>2</sup>/BSA/24 ur). Če močna hidracija ni dovolj za vzdrževanje primerne količine izločanja urina, se lahko aplicira osmotski diuretik (npr. 10 % raztopina manitola).

Posebno pozornost je treba nameniti bolnikom, ki se zdravijo s cisplatinom, in prejemajo sočasno zdravljenje z drugimi potencialno nefrotoksičnimi zdravili (glejte poglavje 4.5).

#### Delovanje kostnega mozga

Pri bolnikih, ki prejemajo cisplatin, je treba pogosto spremljati periferno krvno sliko. Čeprav je hematološka toksičnost običajno zmerna in reverzibilna, se lahko pojavita huda trombocitopenija in levkopenija. Pri bolnikih, pri katerih se razvije trombocitopenija, so priporočljivi posebni previdnostni ukrepi: previdnost pri izvajanju invazivnih posegov; iskanje znakov krvavitve ali modric; testiranje urina, blata in bruhanje nevidne (okultne) kri; izogibanje aspirinu in drugim nesteroidnim antirevmatikom (NSAID). Bolnike, pri katerih se razvije levkopenija, je treba skrbno opazovati zaradi znakov okužbe in bodo morda potrebovali antibiotično podporo in transfuzijo krvnih proizvodov (glejte poglavje 4.8).

#### Delovanje osrednjega živčevja

Znano je, da cisplatin povzroča nevrotoksičnost. Zato je pri bolnikih, ki se zdravijo s cisplatinom, upravičen nevrolški pregled v rednih časovnih presledkih.

Poročali so o hujših primerih nevropatij. Te so lahko ireverzibilne in se lahko pojavijo kot parestezija, arefleksija in proprioceptivna izguba ter zaznava vibracij. Poročali so tudi o izgubi motoričnih funkcij.

#### Ototoksičnost

Cisplatin lahko povzroči kumulativno ototoksičnost, ki je verjetnejša pri režimih z visokimi odmerki. Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti avdiometrijo, ob pojavu slušnih simptomov ali kliničnih sprememb sluha pa je treba avdiograme ponoviti. Zaradi klinično pomembnega poslabšanja slušne funkcije je lahko potrebna sprememba odmerka ali prekinitvev zdravljenja. Poročali so tudi o vestibularni toksičnosti (glejte poglavje 4.8).

Ototoksičnost so opazili pri do 31 % bolnikov, ki so prejemali zdravljenje z enim odmerkom cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup>, izrazila pa se je kot tinitus in/ali izguba sluha pri višjih frekvencah (4000 do 8000 Hz). Občasno se lahko pojavi zmanjšana sposobnost zaznavanja tonov pri pogovoru. Ototoksičen učinek se lahko močneje izrazi pri otrocih, ki prejemajo cisplatin.

Izguba sluha je lahko enostranska ali dvostranska in pogosto postane vse pogostejša in hujša pri ponavljajočih odmerkih; kljub temu se je gluhost po prvem odmerku cisplatina pojavila v redkih primerih. Ototoksičnost lahko poveča predhodno sočasno obsevanje lobanje in je lahko povezana s povišanjem plazemske koncentracije cisplatina. Ni znano, ali je ototoksičnost, ki jo povzroči cisplatin, reverzibilna.

Prav tako je potreben natančen nadzor zaradi ototoksičnosti, mielodepresije in anafilaktičnih reakcij (glejte poglavje 4.8).

#### Alergijske reakcije

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

#### Delovanje jeter in krvna slika

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

#### Karcinogene dispozicije

Pri ljudeh se je sočasno ob jemanju cisplatina v redkih primerih pojavila akutna levkemija, v splošnem povezana z drugimi levkemogenimi dejavniki.

Cisplatin je karcinogen pri miših in podganah (glejte poglavje 5.3).

#### Reakcije na predelu injiciranja

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

#### Učinki na prebavila

Navzea in bruhanje sta lahko močna in zahtevata primerno antiemetsko zdravljenje.

#### Imunosupresivni učinki/ Povečana dovzetnost za okužbe.

Uporaba živih ali živih oslabljenih cepiv pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom zaradi kemoterapevtikov, vključno s cisplatinom, lahko povzroči resne ali smrtne okužbe. Pri bolnikih, ki prejemajo cisplatin, se je treba izogibati cepljenju z živim cepivom. Lahko se dajejo mrtva ali inaktivirana cepiva, vendar je odziv na taka cepiva lahko zmanjšan. Cepljenje proti rumeni mrzlici je strogo kontraindicirano zaradi tveganja za smrtno sistemsko vakcinalno bolezen (glejte poglavje 4.3).

#### Opozorilo za pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 3,5 mg natrija na ml, kar je enako 0,18 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Cisplatin se lahko dodatno pripravi za dajanje z raztopinami, ki vsebujejo natrij (glejte poglavje 6.6), kar je treba upoštevati glede na skupno količino natrija iz vseh virov, ki se bo dajala bolniku.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Cisplatin se lahko uporablja v kombinaciji z drugimi citostatiki z ustreznimi mehanizmi delovanja. V takih primerih se lahko toksični učinki seštevajo.

Mielosupresija, ki jo povzroča cisplatin, bo aditivna k obstoječi okvari ali k podobni toksičnosti drugih učinkovin, kot so cefaloridin, furosemid, aminoglikozidi itd., ki se dajejo sočasno.

#### Nefrotoksične snovi

Pri sočasni uporabi nefrotoksičnih (npr. cefalosporinov, aminoglikozidov, amfotericina B ali kontrastnih sredstev) ali ototoksičnih (npr. aminoglikozidov) zdravil se poveča toksični učinek cisplatina na ledvice. *Nefrotoksičnost* lahko poslabšajo aminoglikozidni antibiotiki, ki se dajejo

hkrati ali 1–2 tedna po zdravljenju s cisplatinom. Sočasna uporaba drugih potencialno nefrotoksičnih zdravil (npr. amfotericina B) med zdravljenjem s cisplatinom ni priporočljiva.

#### Zdravila, ki se izločajo skozi ledvice

Med zdravljenjem s cisplatinom ali po njem se priporoča previdnost pri uporabi snovi, ki se izločajo pretežno skozi ledvice, npr. citostatikov, kot sta bleomicin in metotreksat, ker obstaja možnost zmanjšanega izločanja skozi ledvice.

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

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

#### Ototoksične snovi

Hkratna in/ali naknadna aplikacija ototoksičnih (npr. aminoglikozidov, diuretiki zanke) zdravil bo povečala toksičen učinek cisplatina na slušne funkcije, zlasti v primeru ledvične okvare. 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<sup>2</sup> BSA, in pri katerih je izločanje urina počasnejše od 1000 ml na 24 ur.

Ifosfamid lahko poveča možnost izgube sluha zaradi cisplatina.

#### Peroralni antikoagulanti

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

#### Antihistaminiki, fenotiazini in drugi

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

#### Sočasna uporaba piridoksina in altretamina

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

#### Paklitaksel

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

#### Antikonvulzivne snovi/antiepileptiki

Serumske koncentracije antikonvulzivnih zdravil lahko med zdravljenjem s cisplatinom ostanejo pod terapevtskimi koncentracijami. Na primer: Pri bolnikih, ki prejemajo cisplatin in fenitoin, so lahko serumske ravni fenitoina znižane. Razlog za to sta verjetno zmanjšana absorpcija in/ali povečana presnova. V tem primeru je treba spremljati ravni fenitoina v plazmi in odmerke ustrezno prilagajati.

#### Zdravila za zdravljenje protina

Cisplatin lahko poveča koncentracijo sečne kisline v krvi, zato bo pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila za zdravljenje protina, kot so alopurinol, kolhicin, probenecid ali sulfipirazon, morda potrebna prilagoditev odmerka teh zdravil za nadzor hiperurikemije in protina.

Cisplatin lahko reagira z aluminijem (glejte poglavje 4.2).

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Ustreznih podatkov o uporabi cisplatina pri nosečnicah ni, vendar na podlagi njegovih farmakoloških lastnosti obstaja sum, da cisplatin povzroča resne okvare ploda. Študije na živalih so pokazale vpliv na razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Cisplatin se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če zdravnik oceni, da je tveganje pri posameznem bolniku upravičeno.

### Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri moških in ženskah

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

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

### Dojenje

Cisplatin se izloča v materino mleko. Cisplatin je kontraindiciran med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

### Plodnost

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

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Kljub temu lahko profil neželenih učinkov (kot je nefrotoksičnost) vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

## 4.8 Neželeni učinki

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

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

Učinki so razvrščeni po pogostosti skladno z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10\,000$ ); neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

### Tabela neželenih učinkov zdravila po kliničnih izkušnjah in v obdobju trženja

Organski sistem	Pogostost	Neželeni učinek
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	neznana	okužbe <sup>a</sup>

	pogosti	sepsa
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	zelo pogosti	odpoved kostnega mozga, trombocitopenija, levkopenija, anemija
	neznana	hemolitična anemija s pozitivnim rezultatom Coombsovega testa
<i>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</i>	redki	akutna levkemija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	občasni	anafilaktična <sup>b</sup> reakcija
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	neznana	zvišane ravni amilaze v krvi, neustrezno izločanje antidiuretskega hormona (SIADH)
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	neznana	dehidracija, hipokaliemija, hipofosfatemija, hiperurikemija, hipokalcemija, tetanija
	občasni	hipomagneziemija
	zelo pogosti	hiponatriemija
<i>Bolezni živčevja</i>	neznana	cerebrovaskularni insult, hemoragična kap, agevzija po ishemični kapi, cerebralni arteritis, Lhermittov znak, mielopatija, avtonomna nevropatija
	redki	konvulzije, periferne nevropatije, levkoencefalopatija, sindrom reverzibilne posterioorne levkoencefalopatije
<i>Očesne bolezni</i>	neznana	zamegljen vid, poslabšanje razločevanja barv, kortikalna slepota, optičen nevritis, papiloedem, pigmentacija mrežnice
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	občasni	ototoksičnost
	neznana	tinitus, gluhost

<i>Srčne bolezni</i>	neznana	srčna bolezen
	pogosti	aritmija, bradikardija, tahikardija
	redki	miokardni infarkt
	zelo redki	srčni zastoj
<i>Žilne bolezni</i>	pogosti	venski tromboembolizem
	neznana	trombotična mikroangiopatija (hemolitični uremični sindrom), Raynaudov sindrom
<i>Bolezni prebavil</i>	neznana	bruhanje, navzea, anoreksija, kolcanje, driska
	redki	stomatitis
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	neznana	zvišane vrednosti jetrnih encimov, zvišane ravni bilirubina v krvi
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	neznana	pljučni embolizem
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	neznana	izpuščaj, alopecija
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	neznana	mišični krči
<i>Bolezni sečil</i>	neznana	akutna odpoved ledvic, odpoved ledvic <sup>c</sup> , motnje ledvičnih tubulov
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	občasni	nenormalna spermatogeneza
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	neznana	pireksija (zelo pogosto), astenija, občutek neugodja, ekstravazacija na predelu injiciranja <sup>d</sup>

a: Pri nekaterih bolnikih so infekcijski zapleti povzročili smrt.

b: Simptomi vključujejo obrazni edem, zardevanje, sopihanje, bronhospazem, tahikardija in hipotenzija so zajeti v oklepajih za anafilaktilčno reakcijo v tabeli pogostosti neželenih učinkov.

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

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

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila.

Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na  
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](http://www.jazmp.si).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

### **ZA PREPREČEVANJE NENAMERNEGA PREVELIKEGA ODMERJANJA JE PREVIDNOST BISTVENEGA POMENA.**

Akutni preveliki odmerki cisplatina lahko povzročijo okrepitev pričakovanih toksičnih učinkov, ko so odpoved ledvic, odpoved jeter, huda nevrosenzorična toksičnost (gluhost), toksičnost za oči (vključno z odstopanjem očesne mrežnice), močno mielosupresijo, neobvladljivo navzeo in bruhanje in/ali nevritis. Lahko pride tudi do smrti. Delovanje ledvic, srca in ožilja ter krvno sliko je treba spremljati vsak dan, da se oceni morebitna toksičnost za te sisteme. Skrbno je treba spremljati koncentracije magnezija in kalcija v serumu ter simptome in znake prostovoljne mišične razdražljivosti. Če se pojavi simptomatska tetanija, je treba dajati dodatke elektrolitov. Po akutnem prevelikem odmerjanju je treba dnevno spremljati tudi jetrne encime in sečno kislino v serumu.

V primeru prevelikega odmerka cisplatina ni specifičnega protistrupa. Hemodializa je učinkovita le do 3 ure po dajanju, pa še to le delno. Če se hemodializa izvaja 4 ure po prevelikem odmerku, ima le malo vpliva na odstranitev cisplatina iz telesa, zaradi hitre in obsežne vezave platine vezave na beljakovine v plazmi.

Zdravljenje v primeru prevelikega odmerka vključuje splošne podporne ukrepe.

**Če se med dolgotrajno mielosupresijo pojavi zvišana telesna temperatura, je treba po pridobljenih kulturah vnesti ustrezen domnevni antibiotik.**

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

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

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

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

Cisplatin verjetno ni specifičen za določen celični cikel ali fazo. Poleg tumorskih celic so ciljna tkiva predvsem tista, za katera je značilno hitra proliferacija celic, kot so kostni mozeg, sluznica prebavil in gonade.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Cisplatin se običajno aplicira intravensko, po možnosti z infuzijo, ki traja od 6 do 8 ur. Med običajnimi infuzijami se koncentracije skupne platine v plazmi postopoma povečujejo in dosežejo vrh ob koncu infuzije.

Z intraperitonealno aplikacijo se lahko dosežejo veliki koncentracijski gradienti med intraperitonealno in plazemsko koncentracijo zdravila.

### Porazdelitev

Cisplatin se dobro absorbira v ledvice, jetra, prostato in črevesje. Več kot 90 % snovi, ki vsebuje platino in ki ostane v krvi, se veže (morda ireverzibilno) na beljakovine v plazmi. Prehajanje v cerebrospinalno tekočino (CSF) je slabo, a v intracerebralnih tumorjih je mogoče zaznati znatne količine cisplatina.

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

Po večkratnem zdravljenju se platina kopiči v telesnih tkivih in je bila v nekaterih tkivih zaznana še 6 mesecev po zadnjem odmerku zdravila.

### Biotransformacija

Metabolična usoda cisplatina še ni popolnoma pojasnjena. Biotransformacija poteka s hitro neencimsko pretvorbo v neaktivne presnovke, ki niso bili dokončno opredeljeni.

### Izločanje

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

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

V nekliničnih študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so pri stopnjah izpostavljenosti, podobnih kliničnim, opazili poškodbe ledvic, depresijo kostnega mozga, prebavne motnje, ototoksičnost, nevrotoksičnost in imunosupresijo.

Neklinični podatki kažejo, da je cisplatin mutagen, genotoksičen in rakotvoren. V študijah s ponavljajočimi se odmerki, ki so trajale do 19 tednov, so na miših ugotovili limfome timusa, adenokarcinome mlečnih žlez, fibroliposarkom in adenome pljuč. V študijah s ponavljajočimi se odmerki, ki so trajale do 3 tedne, so pri podganah ugotovili levkemijo in ledvični fibrosarkom.

Neklinične študije na miših so pokazale, da cisplatin neposredno poškoduje oocite primordijalnih foliklov, kar povzroči apoptozo in izčrpanje jajčnikov. Cisplatin povzroča poškodbe testisov in zmanjšanje števila spermijev pri miših, predvsem zaradi vpliva na

diferencirano spermatogonijo. Te ugotovitve kažejo na možne klinično pomembne učinke na moško in žensko plodnost, ki so lahko nepopravljivi.

Študije razvojne toksičnosti kažejo, da je cisplatin embriotoksičen pri miših in podganah ter teratogen pri obeh vrstah pri ravneh izpostavljenosti, ki so podobne kliničnim ravnem izpostavljenosti.

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

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

### **6.2 Inkompatibilnosti**

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

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

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

### **6.3 Rok uporabnosti**

*Pred odprtjem*

3 leta

*Po redčenju*

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

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

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

### *Nerazredčena raztopina*

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

Zaradi izpostavljenosti nizkim temperaturam se lahko ustvari kristal ali oborina. Če v viali opazite motno raztopino (tj. oborino ali kristal), glejte poglavje 6.6.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

za 10 ml

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

za 25 ml

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

za 50 ml

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

za 100 ml

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

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

### **Priprava in ravnanje z zdravilom**

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

Nosečnice ne smejo priti v stik s citostatičnimi zdravili.

Telesne odpadke in izbljuvke je treba previdno odstraniti.

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

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

### **Priprava raztopine za intravensko aplikacijo**

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

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

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

Če v viali opazite oborino ali kristal, vialo pustite na sobni temperaturi (20–25 °C), dokler ne dobite bistre raztopine. Neodprt vsebnik zaščitite pred svetlobo. Zdravilo je treba zavreči, če raztopina po močnem stresanju ne postane bistra.

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

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

### **Odstranjevanje**

Vse materiale, ki so bili uporabljeni za pripravo in aplikacijo ali ki so bili kakorkoli v stiku s cisplatinom, je treba zavreči skladno z lokalnimi predpisi o citotoksičnih zdravilih. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

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

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

H/10/00388/001-004

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve pridobitve: 28.09.2010  
Datum zadnjega podaljšanja: 17.08.2016

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

24. 4. 2023