

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cisplatin-Ebewe, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiera 1 mg cisplatyny (*Cisplatinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Koncentrat jest przejrzystym, bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Chemioterapia skojarzona nowotworów złośliwych jajnika i jądra.
- Chemioterapia nowotworów złośliwych szyjki macicy, zaawansowanego raka pęcherza moczowego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, raka płuca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Cisplatin-Ebewe należy rozcieńczyć przed zastosowaniem (patrz punkt 6.6).

Rozcieńczony roztwór należy podawać wyłącznie w infuzji dożylniej (patrz niżej).

Podczas podawania należy unikać wszelkich urządzeń zawierających aluminium (zestawy do infuzji dożylniej, igły, cewniki, strzykawki), które mogłyby mieć kontakt z cisplatyną (patrz punkt 6.2).

Dorośli i dzieci

Dawki cisplatyny zależą od choroby podstawowej, oczekiwanej reakcji oraz od tego, czy cisplatyna zastosowana będzie w monoterapii, czy będzie składnikiem chemoterapii skojarzonej.

Poniższe przykłady dawkowania dotyczą stosowania u dorosłych i u dzieci.

W monoterapii zalecane są następujące dwa schematy dawkowania:

- pojedyncza dawka od 80 do 100 mg/m² pc., podawana co 3 do 4 tygodni;
- dawka 20 mg/m² pc./dobę przez 5 kolejnych dni co 3 do 4 tygodni.

Jeśli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Dawka wynosi zazwyczaj co najmniej 20 mg/m² pc., co 3 do 4 tygodnie.

Przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia należy zapoznać się z ostrzeżeniami i środkami ostrożności wymienionymi w punkcie 4.4.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zahamowaną czynnością szpiku kostnego dawkę należy odpowiednio zmniejszyć.

Roztwór cisplatyny przygotowany zgodnie z instrukcją (patrz punkt 6.6) należy podawać w infuzji dożylniej przez 6 do 8 godzin.

Konieczne jest utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia w okresie od 2 do 12 godzin przed podaniem, przez co najmniej 6 godzin po podaniu cisplatyny. Nawodnienie jest niezbędne w celu wywołania wystarczającej diurezy w czasie i po zastosowaniu cisplatyny. Można to uzyskać, podając w infuzji dożylniej jeden z poniższych roztworów:

- 0,9% roztwór chlorku sodu,
- 0,9% roztwór chlorku sodu z 5% roztworem glukozy (1:1).

Nawodnienie przed zastosowaniem cisplatyny:

infuzja dożylna podawana z szybkością 100 do 200 ml/godzinę przez 6 do 12 godzin.

Nawodnienie po zakończeniu podawania cisplatyny:

infuzja dożylna następnych 2 litrów podawana z szybkością 100 do 200 ml/godzinę przez 6 do 12 godzin.

Jeśli wydalanie moczu po nawodnieniu jest mniejsze niż 100 do 200 ml/godzinę, konieczne może być zastosowanie wymuszonej diurezy. Wymuszoną diurezę można wywołać przez dożylną podanie 37,5 g mannitolu w postaci 10% roztworu (375 ml 10% roztworu mannitolu) lub przez podanie leku moczopędnego, jeśli czynność nerek jest prawidłowa. Podanie mannitolu lub leku moczopędnego konieczne jest również wtedy, gdy podawana dawka cisplatyny jest większa niż 60 mg/m² pc.

W celu zapewnienia wydalania odpowiednich ilości moczu pacjent powinien wypijać duże ilości płynów w czasie 24 godzin po zakończeniu infuzji cisplatyny.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na inne produkty lecznicze zawierające platynę.
- Zaburzenia czynności nerek.
- Odwodnienie.
- Zahamowanie czynności szpiku kostnego.
- Zaburzenia słuchu.
- Neuropatia wywołana przez cisplatynę.
- Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Jednoczesne szczepienie przeciw żółtej febrze.
- Jednoczesne leczenie fenytoiną (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt Cisplatin-Ebewe może być podawany jedynie pod nadzorem specjalisty onkologa, z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.

Dowodzono, że cisplatyna ma kumulujące się wraz z dawką działanie ototoksyczne, nefrotoksyczne i neurotoksyczne. Toksyczne działanie cisplatyny mogą nasilać jednocześnie stosowane inne produkty lecznicze o szkodliwym działaniu na wymienione narządy i układy.

Przed rozpoczęciem leczenia cisplatyną i przed każdym kolejnym cyklem leczenia konieczne jest wykonanie badania audiometrycznego.

Działaniu nefrotoksycznemu można zapobiegać przez utrzymanie odpowiedniego nawodnienia przed, w czasie i po zakończeniu podawania dożylnego cisplatyny. Wymuszona diureza (przez nawodnienie lub nawodnienie i podanie odpowiedniego leku moczopędnego przed i po podaniu cisplatyny) zmniejsza ryzyko działania toksycznego na nerki.

Przed rozpoczęciem leczenia cisplatyną, w trakcie jego trwania i po zakończeniu konieczne jest skontrolowanie:

- stężenia elektrolitów w surowicy (wapnia, sodu, potasu, magnezu);

- czynności krwiotwórczej (liczby krwinek czerwonych i białych oraz płytek krwi);
- czynności nerek;
- czynności wątroby.

Badania te trzeba powtarzać co tydzień przez cały okres leczenia cisplatyną.

Cisplatynę można podać powtórnie po osiągnięciu prawidłowych wartości:

- stężenia kreatyniny w surowicy ($<130 \mu\text{mol/l}$, co odpowiada $1,5 \text{ mg/dl}$);
- stężenia mocznika w surowicy ($<25 \text{ mg/dl}$);
- liczby krwinek białych ($>4000/\mu\text{l}$ [$>4,0 \times 10^9/\text{l}$]);
- liczby płytek krwi ($>100\,000/\mu\text{l}$ [$100 \times 10^9/\text{l}$]);
- prawidłowego audiogramu.

Szczegółnej ostrożności wymagają pacjenci z neuropatią obwodową niewywołaną cisplatyną oraz chorzy z ostrym zakażeniem bakteryjnym lub wirusowym.

W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać infuzję cisplatyny. Nie należy usuwać igły. Należy usunąć z tkanki wynaczyniony roztwór cisplatyny przez aspirację i przepłukać 0,9% roztworem chlorku sodu (jeśli zastosowano roztwór cisplatyny o stężeniu większym niż zalecane), patrz punkt 6.6.

Po podaniu cisplatyny często występują nudności, wymioty i biegunka (patrz punkt 4.8).

W łagodzeniu lub zapobieganiu nudnościom i wymiotom skuteczne może być profilaktyczne podanie leków przeciwwymiotnych. Konieczne jest uzupełnianie płynów utraconych przez organizm w trakcie wymiotów i biegunki.

Zarówno kobiety, jak i mężczyźni leczeni cisplatyną muszą stosować skuteczną antykoncepcję, aby zapobiec ciąży w czasie leczenia cisplatyną oraz przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu terapii. Jeśli kobieta lub mężczyzna planuje posiadanie dzieci po zakończeniu leczenia, lekarz zaleci konsultację genetyczną. Leczenie cisplatyną może spowodować nieodwracalną niepłodność, dlatego przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni uzyskać poradę dotyczącą zamrożenia nasienia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie leków hamujących czynność szpiku kostnego lub napromieniania nasila mielosupresyjne działanie cisplatyny.

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych obniżających ciśnienie tętnicze, zawierających furosemid, hydralazynę, diazoksyl lub propranolol, nasila wywołane przez cisplatynę działanie nefrotoksyczne.

Ponieważ cisplatyna zwiększa stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi, podczas jednoczesnego stosowania z cisplatyną konieczne może być dostosowanie dawki allopurynolu, kolchicyny, probenecydu lub sulfinpirazonu.

Z wyjątkiem pacjentów otrzymujących dawki cisplatyny większe niż $60 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ i u których wydalanie moczu jest mniejsze niż 1000 ml/dobę , nie należy stosować diurezy wymuszonej z użyciem pętlowych leków moczopędnych ze względu na możliwe uszkodzenie nerek i ototoksyczność.

Jednoczesne stosowanie leków przeciwhistaminowych, buklizyny, cyklizyny, loksapiny, meklozyny, fenotiazyn, tioksantenów lub trimetobenzamidów może maskować objawy ototoksyczności (tj. zawroty głowy i szumy uszne).

Jednoczesne podawanie produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym (np. cefalosporyn, antybiotyków aminoglikozydowych, amfoterycyny B, środków kontrastujących) lub ototoksycznych (np. antybiotyków aminoglikozydowych) nasila toksyczne działanie cisplatyny na te narządy.

Zarówno w trakcie, jak i po leczeniu cisplatyną zaleca się ostrożność podczas stosowania substancji wydalanych głównie przez nerki (np. środków cytostatycznych, jak bleomycyna czy metotreksat) ze względu na możliwość ograniczonego wydalania przez nerki.

Jednoczesne stosowanie ifosfamidę powoduje zwiększone wydalanie białka. Odnotowano również nasilenie ototoksyczności cisplatyny stosowanej jednocześnie z ifosfamidem (który podawany w monoterapii nie ma działania ototoksycznego).

W randomizowanym badaniu u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika stwierdzono, że na odpowiedź na leczenie ujemnie wpływało jednoczesne podawanie pirydoksyny i heksametylomelaminy.

Dowodzono, że stosowanie cisplatyny przed wlewem paklitakselu może spowodować u co najmniej 70% pacjentów zmniejszenie klirensu paklitakselu o 70-75% i nasilenie neurotoksyczności.

W klinicznym badaniu u pacjentów z przerzutami nowotworu lub zaawansowaną postacią nowotworu docetaksel stosowany jednocześnie z cisplatyną powodował cięższe, zależne od dawki działania neurotoksyczne (zaburzenia czuciowe) niż wtedy, gdy stosowany był w porównywalnych dawkach w monoterapii.

W kilku przypadkach zaobserwowano zmniejszenie stężenia litu we krwi po leczeniu cisplatyną, podawaną jednocześnie z bleomycyną i etopozydem. Zaleca się monitorowanie stężenia litu.

Cisplatyna, podawana jednocześnie z bleomycyną i winblastyną może spowodować wystąpienie objawu Raynauda.

Cisplatyna podawana podczas leczenia fenytoiną może hamować wchłanianie fenytoiny, prowadząc do zmniejszenia kontroli napadów drgawkowych. Rozpoczęcie nowej terapii przeciwpadaczkowej podczas leczenia cisplatyną jest bezwzględnie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Czynniki chelatujące, jak penicylamina, mogą osłabiać skuteczność cisplatyny.

W związku ze znacznymi różnicami osobniczymi w krzepliwości krwi podczas choroby i możliwością wystąpienia interakcji między doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi a produktami stosowanymi w chemioterapii przeciwnowotworowej, należy częściej kontrolować czas protrombinowy (INR).

Podczas jednoczesnego stosowania cisplatyny i cyklosporyny należy wziąć pod uwagę możliwość nadmiernej immunosupresji z ryzykiem limfoproliferacji.

W ciągu trzech miesięcy od zakończenia leczenia cisplatyną nie należy podawać żywych szczepionek wirusowych.

Podawanie szczepionki przeciw żółtej febrze jest ściśle przeciwwskazane z powodu ryzyka układowego odczynu poszczepiennego ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.3).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania cisplatyny u kobiet w ciąży, ale na podstawie właściwości farmakologicznych należy spodziewać się możliwości rozwoju ciężkich wad wrodzonych. Z badań na zwierzętach wynika, że cisplatyną wykazuje toksyczny wpływ na reprodukcję oraz działanie rakotwórcze (patrz punkt 5.3). Stosowanie cisplatyny w czasie ciąży jest przeciwwskazane.

Karmienie piersią

Cisplatyna przenika do mleka kobiecego. Karmienie piersią podczas leczenia jest przeciwwskazane.

Wpływ na płodność

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w czasie stosowania cisplatyny i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Jeśli pacjentka planuje ciążę po zakończeniu leczenia, wskazana jest konsultacja genetyczna. Mężczyzn należy poinformować o możliwości zamrożenia nasienia (patrz punkt 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgłaszane działania niepożądane (na ośrodkowy układ nerwowy i narządy zmysłów) mogą niekorzystnie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zależą od zastosowanej dawki i mogą się nasilać wraz z kumulacją dawki. Najczęściej (>10%) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po podaniu cisplatyny były zaburzenia krwi i układu chłonnego (leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość), zaburzenia żołądka i jelit (jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka), zaburzenia ucha (zaburzenia słuchu), zaburzenia nerek (niewydolność nerek, hiperurykemia) i gorączka.

U około 1/3 pacjentów, którzy otrzymali pojedynczą dawkę cisplatyny, zgłaszano ciężkie działanie toksyczne na nerki, szpik kostny i narząd słuchu. Wymienione działania są zazwyczaj zależne od podanej dawki i nasilają się wraz z dawką skumulowaną. Ototoksyczność może być cięższa u dzieci.

Niżej wymieniono działania niepożądane według układów i narządów oraz częstości ich występowania. Częstości określono następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często:

zakażenia, posocznica

Nowotwory łagodne i złośliwe (łącznie z torbielami i polipami)

Rzadko:

zwiększenie ryzyka białaczki wtórnej

Ryzyko białaczki wtórnej jest zależne od dawki, a nie jest zależne od wieku i płci. Działanie rakotwórcze jest teoretycznie możliwe, lecz nie zostało dowiedzione.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często (25-30% pacjentów):

zależna od dawki, nasilająca się wraz z dawką skumulowaną i zazwyczaj przemijająca leukopenia, małopłytkowość i niedokrwistość.

Często:

istotne zmniejszenie liczby białych krwinek ($< 1,5 \times 10^9/l$ u 5% pacjentów), najczęściej po upływie około 14 dni od zastosowania cisplatyny.

Zmniejszenie liczby płytek krwi jest zauważalne po upływie około 21 dni, całkowita liczba była mniejsza niż $50 \times 10^9/l$ (u $< 10\%$ pacjentów; okres powrotu do wartości prawidłowych wynosi około 39 dni). Niedokrwistość (zmniejszenie hemoglobiny o więcej niż 2 g%) występuje z podobną częstością, ale zazwyczaj zaczyna się później niż leukopenia i małopłytkowość.

Rzadko:

niedokrwistość hemolityczna z dodatnim odczynem Coombsa, przemijająca po zakończeniu podawania cisplatyny.

W piśmiennictwie opisano przypadki hemolizy wywołanej prawdopodobnie cisplatyną. Po zastosowaniu dużych dawek cisplatyny może wystąpić ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego (z agranulocytozą i (lub) niedokrwistością aplastyczną).

Bardzo rzadko:

mikroangiopatia zakrzepowa z zespołem hemolityczno-mocznicowym.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często:

reakcje alergiczne (w postaci wysypki, pokrzywki, zaczerwienienia lub świądu).

Rzadko:

reakcje anafilaktyczne, niedociśnienie tętnicze, przyspieszenie czynności serca, duszności, skurcz oskrzeli, obrzęk twarzy i gorączka.

Konieczne może być zastosowanie leków przeciwhistaminowych, adrenaliny i steroidów.

Udokumentowano wystąpienie immunosupresji.

Zaburzenia endokrynologiczne

Bardzo rzadko:

nieprawidłowe wydzielanie ADH.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko:

hipomagnezemia, hipokalcemia, hiponatremia, hipofosfatemia i hipokaliemia, kurcze mięśni i (lub) zmiany w zapisie EKG, hipercholesterolemia, zwiększenie aktywności amylazy w surowicy.

Bardzo rzadko:

zwiększenie stężenia żelaza.

Zaburzenia układu nerwowego

Często:

neurotoksyczność wywołana cisplatyną charakteryzuje się neuropatią obwodową (najczęściej dwustronną i czuciową) oraz rzadko utratą smaku lub dotyku, bądź pozagałkowym zapaleniem nerwu z utratą wzroku i zaburzeniami mózgowymi (splątanie, zaburzenia mowy, pojedyncze przypadki ślepoty korowej, utrata pamięci, porażenie). Obserwowano objaw Lhermitte'a, neuropatię autonomiczną i mielopatię rdzenia kręgowego.

Rzadko:

utrata czynności życiowych mózgu (w tym jeden przypadek ciężkich powikłań mózgowo-naczyniowych, zapalenia tętnic mózgu, zamknięcia tętnicy szyjnej, encefalopatii).

Bardzo rzadko:

napady padaczkowe.

Stosowanie cisplatyny należy natychmiast zakończyć, jeśli wystąpi jeden z wymienionych objawów mózgowych. Neurotoksyczność wywołana cisplatyną może być przemijająca, jednak u 30-50% pacjentów zmiany są nieodwracalne nawet po zakończeniu leczenia. Neurotoksyczność może wystąpić po pierwszej dawce cisplatyny lub po długim czasie stosowania. Ciężka neurotoksyczność może wystąpić u pacjentów, którzy otrzymali cisplatynę w dużych stężeniach lub przez długi czas.

Zaburzenia oka

Rzadko:

utrata wzroku (występuje w trakcie stosowania schematów skojarzonych zawierających cisplatynę), zaburzenie widzenia kolorów i poruszania oczami (po podaniu cisplatyny w dużych dawkach).

Bardzo rzadko:

obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zapalenie nerwu wzrokowego i ślepotą korową. Po zastosowaniu chemioterapii skojarzonej, po której podawano cisplatynę, opisano jeden przypadek jednostronnego pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego z utratą ostrości widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika

Bardzo często:

zaburzenia słuchu (u około 31% pacjentów leczonych dawką cisplatyny 50 mg/m² pc.).

Działanie nasila się wraz z dawką skumulowaną, może być nieodwracalne i czasem ograniczone do jednego ucha. Ototoksyczność objawia się szumami usznymi i (lub) zaburzeniami słyszenia dźwięków o wyższych częstotliwościach (4000-8000 Hz). U 10-15% pacjentów notowano zaburzenia słyszenia dźwięków o częstotliwościach 250-2000 Hz (prawidłowy zakres słyszenia).

Często:

głuchota i zaburzenia przedsionkowe w połączeniu z zawrotami głowy.

Napromienianie czaszki przed lub w trakcie podawania cisplatyny zwiększa ryzyko utraty słuchu.

Rzadko:

utrata zdolności prowadzenia normalnej rozmowy.

Zaburzenie słuchu wywołane stosowaniem cisplatyny może mieć ciężki przebieg u dzieci i u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia serca

Często:

zaburzenia rytmu serca, w tym bradykardia, tachykardia i inne zmiany w zapisie EKG, tj. zmiany odcinka ST, objawy niedokrwienia (zwłaszcza po zastosowaniu terapii skojarzonej z innymi cytostatykami).

Rzadko:

nadciśnienie tętnicze i zawał mięśnia sercowego (nawet w ciągu kilku lat po zakończeniu chemioterapii).

Bardzo rzadko:

zatrzymanie akcji serca (po zastosowaniu cisplatyny z innymi produktami cytotoksycznymi).

Zaburzenia naczyniowe

Często:

zapalenie żyły w miejscu podania.

Bardzo rzadko:

zaburzenia naczyniowe (niedokrwienie mózgowe lub wieńcowe, zaburzenia krążenia obwodowego związane z zespołem Raynauda).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często:

duszność, zapalenie płuc i niewydolność oddechowa.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często:

jadłowstręt, nudności, wymioty i biegunka (występują między 1. i 4. godziną po zastosowaniu cisplatyny, patrz punkt 4.4).

Niezbyt często:

metaliczny osad na dziąsłach.

Rzadko:
zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często:
odwracalne zaburzenia czynności wątroby ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny.

Rzadko:
zmniejszenie stężenia albuminy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często:
rumień i owrzodzenie skóry w miejscu podania.

Niezbyt często:
łysienie.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo często:
zaburzenia czynności nerek po zastosowaniu pojedynczej lub wielokrotnej dawki cisplatyny. Niewielkie i odwracalne zaburzenia czynności nerek można odnotować po zastosowaniu dawki pośredniej (20 mg/m² pc. do <50 mg/m² pc.). Zastosowanie pojedynczej dużej dawki (50 mg/m² do 120 mg/m² pc.) lub ponowne zastosowanie cisplatyny w ciągu doby może spowodować niewydolność nerek z martwicą kanalików ujawniającą się jako mocznica lub bezmocz. Niewydolność nerek może być nieodwracalna. Nefrotoksyczność kumuluje się i może pojawić się po 2-3 dniach lub dwóch tygodniach po zastosowaniu pierwszej dawki cisplatyny. Możliwe jest zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy. Ryzyko działania toksycznego na nerki zmniejsza wymuszona diureza przez nawodnienie lub przez nawodnienie i podanie odpowiedniego leku moczopędnego przed i po podaniu cisplatyny. Nefrotoksyczność obserwowano u 28-36% pacjentów bez odpowiedniego nawodnienia po podaniu pojedynczej dawki cisplatyny wynoszącej 50 mg/m² pc. Hiperurykemia występuje bezobjawowo lub jako dna moczanowa. Hiperurykemię związaną z nefrotoksycznością zgłaszano u 25-30% pacjentów. Hiperurykemia i hiperalbuminemia mogą być czynnikami predysponującymi do nefrotoksyczności wywołanej cisplatyną.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często:
zaburzenia spermatogenezy i owulacji, bolesna ginekomastia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często:
gorączka.

Często:
obrzęk i ból w miejscu podania.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie leku powoduje nasilenie opisanych wyżej działań toksycznych. Odpowiednie nawodnienie i diureza osmotyczna, zastosowane bezpośrednio po przedawkowaniu, mogą przyczynić się do zmniejszenia toksyczności cisplatyny.

Przedawkowanie cisplatyny (>200 mg/m² pc.), może wywierać bezpośredni wpływ na ośrodek oddechowy w wyniku przenikania cisplatyny przez barierę krew-mózg, co z kolei może spowodować zaburzenia oddychania prowadzące do zgonu oraz zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, związki platyny
Kod ATC: L01XA01

Cisplatyna [cis-diaminodichloroplatyna(II)] jest związkiem nieorganicznym zawierającym metal ciężki. Cisplatyna hamuje syntezę DNA przez tworzenie wiązań krzyżowych w obrębie i pomiędzy nićmi DNA. W mniejszym stopniu hamuje syntezę białka i RNA.

Mimo że podstawowym działaniem cisplatyny zdaje się być zahamowanie syntezy DNA, na aktywność przeciwnowotworową składają się również inne działania leku, takie jak wzmocnienie immunogenności nowotworu. Działanie onkolityczne cisplatyny może być porównane z działaniem czynników alkilujących. Cisplatyna posiada także właściwości immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie i działanie przeciwbakteryjne.

Wydaje się, że działanie cisplatyny nie zależy od cyklu komórkowego.

Cytotoksyczne działanie cisplatyny wynika z wiązania wszystkich zasad DNA, z przewagą wiązań w pozycji N-7 guaniny i adenozyne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym cisplatyna ulega szybkiej dystrybucji do wszystkich tkanek. Po podaniu dawek od 20 do 120 mg/m² pc. największe stężenia cisplatyny stwierdza się w wątrobie, gruczole krokowym i nerkach, nieco mniejsze w pęcherzu moczowym, mięśniach, jądrach, trzustce i śledzionie, a najmniejsze w jelitach, nadnerczach, sercu, płucach, mózgu i mózdzku.

Więcej niż 90% całkowitej cisplatyny w osoczu wiąże się z białkami w ciągu dwóch godzin po podaniu. Proces ten może być nieodwracalny. Frakcja związana z białkami nie wykazuje aktywności przeciwnowotworowej. Farmakokinetyka cisplatyny jest nieliniowa. Cisplatyna przekształcana jest w nieenzymatycznym procesie do jednego lub więcej metabolitów. Po dożylnym podaniu w bolusie dawki od 50 do 100 mg/m² pc. eliminacja cisplatyny z osocza przebiega dwufazowo. U ludzi odnotowano następujące okresy półtrwania: $t_{0,5}$ dystrybucji: 10 do 60 minut; $t_{0,5}$ końcowej fazy eliminacji: około 2 do 5 dni.

W wyniku znacznego wiązania całkowitej zawartości cisplatyny z białkiem, faza eliminacji wydłuża się lub jest niecałkowita, a łączne wydalenie w moczu w okresie 84-120 godzin wynosi od 27 do 45% podanej dawki. W wyniku wydłużonej infuzji większa część dawki wydalana jest w moczu.

Wydalenie z kałem jest minimalne, a w pęcherzyku żółciowym i jelicie grubym wykrywane są niewielkie ilości cisplatyny. W przypadku zaburzenia czynności nerek okres półtrwania wydłuża się, co teoretycznie może również wystąpić w przypadku wodobrzusza spowodowanego dużą zdolnością cisplatyny do wiązania z białkami.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność przewlekła:

Badania toksyczności przewlekłej wskazują na zaburzenia czynności nerek, zahamowanie czynności szpiku kostnego, zaburzenia żołądka i jelit oraz ototoksyczność.

Działanie mutagenne i rakotwórcze:

Cisplatyna wykazuje działanie mutagenne w szeregu testów *in vitro* i *in vivo* (testy z zastosowaniem bakterii i uszkodzenia chromosomów w hodowlach komórek i tkanek zwierzęcych). Długotrwałe badania na myszach i szczurach dowiodły działania rakotwórczego cisplatyny.

Toksyczny wpływ na reprodukcję:

Płodność:

Zahamowanie czynności gruczołów płciowych objawiające się brakiem miesiączki lub azoospermią (które mogą być nieodwracalne), powodujące całkowitą niepłodność.

Z badań na szczurach wynika, że ekspozycja na działanie leku w czasie ciąży powoduje powstawanie nowotworów u dorosłego potomstwa.

Ciąża i laktacja:

U myszy i szczurów cisplatyna wykazuje działanie embriotoksyczne i teratogenne, a u obu gatunków odnotowano występowanie wad rozwojowych. Cisplatynę wykryto w mleku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Kwas solny rozcieńczony

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Cisplatyna wchodzi w reakcję z glinem, w wyniku czego powstaje czarny osad platyny. Z tego względu konieczne jest unikanie urządzeń zawierających części aluminiowe (zestawy do infuzji dożylnych, igły, cewniki, strzykawki), które mogą mieć kontakt z cisplatyną.

Nie mieszać produktu leczniczego Cisplatin-Ebewe z innymi produktami leczniczymi oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Koncentratu cisplatyny 1 mg/ml nie należy rozcieńczać samym 5% roztworem glukozy lub samym 5% roztworem mannitolu, lecz tylko mieszaniną zawierającą dodatkowo chlorek sodu, jak podano w punkcie 6.6.

Przeciwutleniacze (takie jak pirosiarczyn), wodorowęglany (wodorowęglan sodu), siarczany, fluorouracyl i paklitaksel mogą inaktywować cisplatynę w zestawach do infuzji.

6.3 Okres ważności

Fiolki przed otwarciem:

2 lata

Fiolki po otwarciu, przed rozcieńczeniem:

Koncentrat pobrać z fiolki bezpośrednio przed użyciem.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast zużyć. W przeciwnym razie za warunki i czas przechowywania pozostałego w fiolce produktu odpowiedzialność ponosi użytkownik. Wykazano, że produkt przechowywany w temperaturze poniżej 25°C (niezależnie od dostępu światła) zachowuje stabilność fizyczną i chemiczną do 28 dni, jeśli pobrania dokonano w kontrolowanych, walidowanych warunkach z zachowaniem aseptyki.

Po rozcieńczeniu:

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast zużyć. W przeciwnym razie za warunki i czas przechowywania sporządzonego roztworu odpowiedzialność ponosi użytkownik.

Roztwór może być przechowywany nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, bez dostępu światła, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych, walidowanych warunkach z zachowaniem aseptyki.

Wykazano, że roztwór w stężeniu 0,1 mg/ml rozcieńczony 0,9% roztworem NaCl lub 0,9% roztworem NaCl i 5% roztworem glukozy, w temperaturze poniżej 25°C i bez dostępu światła zachowuje stabilność fizyczną i chemiczną do 28 dni. Na stabilność roztworu cisplatyny mają wpływ jony chlorkowe, dlatego stężenie chlorku sodu zastosowanego do rozcieńczenia musi być nie mniejsze niż 0,45%.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Przechowywać w opakowaniu oryginalnym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po otwarciu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła oranżowego (typu I) z korkiem z gumy chlorobutylowej i aluminiowym uszczelnieniem w tekturowym pudełku.

1 fiolka zawiera 10 ml, 20 ml, 50 ml lub 100 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Fiolki mogą być umieszczone w przezroczystych pojemnikach z tworzywa sztucznego (ONKO-Safe).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Koncentrat produktu Cisplatin AP należy rozcieńczyć przed zastosowaniem. Podczas sporządzania roztworu do infuzji należy unikać kontaktu cisplatyny z jakimikolwiek urządzeniami aluminiowymi (zestawy do infuzji, igły, cewniki, strzykawki), patrz punkt 6.2.

Przygotowanie roztworu do infuzji musi odbywać się w warunkach jałowych. Odtworzenie koncentratu, rozcieńczanie roztworu i dalsze postępowanie powinno odbywać się w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

Do rozcieńczenia koncentratu należy użyć jednego z następujących roztworów:

- 0,9% roztwór chlorku sodu,
- mieszanina 0,9% roztworu chlorku sodu z 5% roztworem glukozy (1:1) (w wyniku czego powstaje roztwór o stężeniach: 0,45% chlorku sodu i 2,5% glukozy).

Jeśli nie jest możliwe nawodnienie pacjenta przed zastosowaniem cisplatyny, koncentrat można rozcieńczyć stosując mieszaninę 0,9% roztworu chlorku sodu i 5% roztworu mannitolu (1:1) (w wyniku czego powstaje roztwór o stężeniach: 0,45% chlorku sodu i 2,5% mannitolu).

Przygotowywanie roztworu cisplatyny do infuzji:

Wymaganą ilość (dawkę) koncentratu cisplatyny o stężeniu 1 mg/ml, wyliczoną zgodnie z instrukcją przedstawioną w punkcie 4.2, należy rozcieńczyć 1-2 litrami jednego z wyżej wymienionych roztworów.

Rozcieńczony roztwór należy podawać wyłącznie w postaci infuzji dożyłnej (patrz punkt 4.2).

Należy podawać wyłącznie przejrzysty, bezbarwny roztwór, który nie zawiera żadnych widocznych cząstek.

Leki cytotoksyczne mogą być przygotowywane jedynie przez odpowiednio wyszkolony personel, posiadający wiedzę o stosowanych produktach oraz w warunkach zapewniających jego właściwe przygotowanie i podanie.

Podobnie jak w przypadku innych środków cytotoksycznych, podczas postępowania z cisplatyną konieczne jest zachowanie największej ostrożności: wymagane jest używanie rękawiczek, maski na

twarz i odzieży ochronnej. Jeśli to możliwe, wszelkie czynności z cisplatyną należy wykonywać pod wyciągiem. Trzeba unikać kontaktu ze skórą i (lub) błonami śluzowymi. Kobiety w ciąży nie powinny pracować z cisplatyną.

Kontakt ze skórą: spłukać dużą ilością wody; w razie uczucia pieczenia, posmarować maścią (uwaga: u niektórych osób wrażliwych na platynę mogą wystąpić reakcje skórne).

Rozlany roztwór należy zetrzeć (po uprzednim nałożeniu rękawiczek) przeznaczoną wyłącznie do tego celu gąbką. Następnie powierzchnię należy zmyć dwukrotnie wodą. Roztwór wraz z gąbkami należy umieścić w plastikowym worku i zakleić. W przypadku rozlania roztworu, wszystkie materiały, które miały kontakt z cisplatyną, należy przechowywać i zniszczyć zgodnie z lokalną procedurą regulującą utylizację preparatów cytotoksycznych.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG,
Mondseestrasse 11
4866 Unteracht, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 19903

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

2012-03-19

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2012-12-18