

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cisplatin Actavis, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 1 mg cisplatyny (*Cisplatinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
Przejrzysty, jasnożółty roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Cisplatin Actavis jest przeznaczony do stosowania w leczeniu:

- zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder
- zaawansowanego lub przerzutowego raka jajników
- zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego
- zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi
- zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc
- zaawansowanego lub przerzutowego drobnokomórkowego raka płuc.

Cisplatyna jest wskazana do stosowania w skojarzeniu z radioterapią w leczeniu raka szyjki macicy.

Cisplatyna może być stosowana w monoterapii oraz w terapii skojarzonej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Cisplatynę stosuje się w monoterapii lub skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami tylko pod ścisłym nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego, doświadczonego z leczeniu cytostatykami.

Istotne jest, aby unikać jakiegokolwiek kontaktu cisplatyny z igłami lub zestawami do infuzji dożylnych, które zawierają części aluminiowe. Aluminium reaguje z produktem leczniczym, co powoduje tworzenie się osadu i utratę działania (patrz punkt 6.2).

Dorośli i dzieci:

Dawka cisplatyny uzależniona jest od choroby podstawowej, przewidywanej odpowiedzi na leczenie oraz od tego czy cisplatyna jest stosowana w monoterapii, czy jako składnik chemioterapii skojarzonej. Wskazówki dotyczące dawkowania odnoszą się zarówno do pacjentów dorosłych jak i dzieci.

Monoterapia

Zazwyczaj stosowana dawka w monoterapii, podawana dożylnie to 50 mg/m² pc. do 120 mg/m² pc. jeden raz, co 3 do 4 tygodni lub 15 mg/m² pc. do 20 mg/m² pc. codziennie przez 5 dni, co 3 do 4 tygodni.

Leczenie skojarzone

Kiedy produkt leczniczy jest stosowany w skojarzeniu z innymi cytostatykami, może to wymagać dostosowania dawki. Zazwyczaj stosowana dawka cisplatyny w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami wynosi 20 mg/m² pc. podawana jeden raz, co 3 do 4 tygodni.

W leczeniu raka szyjki macicy cisplatyna jest stosowana w skojarzeniu z radioterapią. Dawka standardowa to 40 mg/m² pc. co tydzień przez 6 tygodni.

Ostrzeżenia i środki ostrożności jakie należy wziąć pod uwagę przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia, patrz punkt 4.4.

Nie należy powtarzać cyklu leczenia do czasu aż czynność nerek będzie w zakresie wartości prawidłowych (stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 130 \mu\text{mol/l}$, odpowiednio 1,5 mg/100 ml i (lub) stężenie azotu mocznikowego we krwi $< 25 \text{ mg/100 ml}$). Nie należy powtarzać cyklu leczenia do czasu aż liczba komórek krwi nie osiągnie wartości akceptowalnych (płytki krwi $> 100\,000/\text{mm}^3$, krwinki białe $> 4\,000/\text{mm}^3$). Przed rozpoczęciem leczenia i każdym nowym cyklem leczenia, konieczne jest przeprowadzenie badań audiometrycznych w celu wykrycia każdej zmiany słuchu.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zahamowaną czynnością szpiku kostnego konieczne jest dostosowanie dawki.

Cisplatynę przygotowaną zgodnie z instrukcjami (patrz punkt 6.6) należy podawać w infuzji dożylniej trwającej przez 6 do 8 godzin.

Konieczne jest utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia poprzez podanie infuzji dożylniej, w czasie od 2 do 12 godzin przed podaniem i 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
- skojarzenie 0,9% roztworu chlorku sodu z 5% roztworem glukozy (1:1).

Nawodnienie przed podaniem cisplatyny:

- infuzja dożylna podawana z szybkością od 100 ml do 200 ml na godzinę przez 6 do 12 godzin, z całkowitą objętością co najmniej 1 l.

Nawodnienie po zakończeniu podawania cisplatyny:

- infuzja dożylna kolejnych 2 litrów podawana z szybkością od 100 ml do 200 ml na godzinę przez 6 do 12 godzin.

Jeżeli wydalanie moczu po nawodnieniu jest mniejsze niż 100 do 200 ml na godzinę, może być konieczne zastosowanie wymuszonej diurezy. Wymuszoną diurezę można wywołać przez dożylnie podanie 37,5 g mannitolu w postaci 10% roztworu lub przez podanie leku moczopędnego, jeśli czynność nerek jest prawidłowa.

Podanie mannitolu lub leku moczopędnego jest również zalecane wtedy, gdy stosowana 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

Cisplatyna jest przeciwwskazana w przypadku nadwrażliwości na cisplatynę lub na inne produkty lecznicze zawierające platynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Cisplatyna ma znane działanie nefrotoksyczne i neurotoksyczne (głównie ototoksyczne), z tego względu jest przeciwwskazana u pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku kostnego, pacjentów odwodnionych oraz pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub słuchu. Powyższe działania toksyczne mogą mieć charakter kumulacyjny jeżeli zaburzenia tego typu występowały wcześniej. Stosowanie cisplatyny podczas karmienia piersią jest przeciwwskazane.

Jednoczesne podawanie cisplatyny i szczepionki przeciwko żółtej febrze jest przeciwwskazane.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Cisplatyna reaguje z aluminium powodując wytrącanie się czarnego osadu platyny. Należy unikać stosowania jakiegokolwiek zestawu do wlewu dożylnego, igieł, cewników i strzykawek zawierających aluminium.

Cisplatynę należy podawać jedynie pod ścisłym nadzorem wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.

Właściwe monitorowanie stanu pacjenta, leczenie choroby i postępowanie w razie powikłań możliwe jest tylko wtedy, gdy ustalone zostało odpowiednie rozpoznanie i dostępne są określone warunki leczenia.

1. Nefrotoksyczność

Cisplatyna powoduje ciężką nefrotoksyczność o charakterze kumulacyjnym. Działanie nefrotoksyczne cisplatyny można zminimalizować zapewniając wydalanie moczu w ilości co najmniej 100 ml na godzinę lub więcej. Przed i po podaniu cisplatyny należy zapewnić odpowiednią diurezę. Można to osiągnąć poprzez nawodnienie pacjenta przed podaniem cisplatyny stosując dożylnie 2 litry odpowiednich roztworów do infuzji dożylnej, podczas gdy w ciągu kolejnych 24 godzin po podaniu cisplatyny w celu nawodnienia zaleca się podanie 2 500 ml/m² pc. Jeśli nawodnienie nie jest wystarczające do utrzymania odpowiedniej diurezy, można podać osmotyczny lek moczopędny (taki jak mannitol).

2. Neuropatie

Obserwowano ciężkie neuropatie, które mogą być odwracalne. Mogą mieć one postać parestezji, arefleksji i utraty czucia proprioceptywnego oraz czucia wibracji. Donoszono także o utracie czynności motorycznych. Konieczne jest regularne badanie neurologiczne.

3. Ototoksyczność

U 31% pacjentów, którzy otrzymywali cisplatynę w dawce pojedynczej 50 mg/m² pc. obserwowano pojawiające się szumy uszne i utratę słuchu w zakresie wysokich częstotliwości (od 4 000 do 8 000 Hz). Czasami występuje zmniejszona zdolność słyszenia normalnych tonów rozmowy. Działania ototoksyczne są bardziej nasilone u dzieci, które przyjmują cisplatynę. Utrata słuchu może być jednostronna lub obustronna oraz występuje częściej i z większym nasileniem wraz z kolejnymi dawkami. Głuchota jest rzadko obserwowana po podaniu początkowej dawki cisplatyny. Ototoksyczność może być nasilona przez napromieniowanie czaszki i może wykazywać związek z maksymalnym stężeniem cisplatyny w osoczu. Nie wiadomo czy ototoksyczność spowodowana cisplatyną jest odwracalna. Przed rozpoczęciem stosowania cisplatyny i przed każdym kolejnym cyklem leczenia należy wykonać badanie audiometryczne. Istnieją doniesienia o toksyczności wobec narządu przedsionkowego (patrz punkt 4.8).

4. Reakcje alergiczne

Podobnie jak podczas stosowania innych produktów leczniczych zawierających związki platyny, większość reakcji nadwrażliwości obserwowano podczas perfuzji. Jeśli wystąpi reakcja nadwrażliwości, należy przerwać wlew i rozpocząć leczenie objawowe. Reakcje krzyżowe obserwowano w przypadku wszystkich związków platyny, czasami zakończone zgonem (patrz punkty 4.8 i 4.3).

5. Czynność wątroby i morfologia krwi

Wymagane jest regularne monitorowanie morfologii krwi obwodowej i czynności wątroby.

6. Działanie rakotwórcze

W rzadkich przypadkach wystąpienie ostrej białaczki u ludzi zbiegało się ze stosowaniem cisplatyny, co na ogół wiązało się z wystąpieniem innych czynników wywołujących białaczkę. Cisplatyna wykazuje działanie mutagenne u bakterii i wywołuje aberracje chromosomowe w

kulturach komórek zwierzęcych. Działanie rakotwórcze jest możliwe, ale nie ma na to dowodów. Cisplatyna wykazuje działanie teratogenne i embriotoksyczne u myszy.

7. Reakcje w miejscu podania

Mogą wystąpić reakcje w miejscu podania cisplatyny. Podczas podawania produktu leczniczego konieczne jest uważne kontrolowanie czy w miejscu wkłucia nie nastąpiło przesączenie, w związku z możliwością wynaczynienia.

Ostrzeżenie

Toksyczność tego cytostatycznego produktu leczniczego jest znacznie większa niż zwykle obserwowana toksyczność podczas chemioterapii przeciwnowotworowej. Nefrotoksyczność o charakterze kumulacyjnym jest ciężka i wymaga ostrożności podczas podawania (patrz punkty 4.8 i 4.2).

Nudności i wymioty mogą być silne i wymagać odpowiedniego leczenia przeciwwymiotnego. Staranna obserwacja jest konieczna z powodu ototoksyczności, mielosupresji i reakcji rzekomoanafilaktycznych.

Przygotowanie roztworu do podania dożylnego

Ostrzeżenie

Podobnie jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych produktów, podczas postępowania z roztworem cisplatyny konieczne jest zachowanie środków ostrożności. Mogą wystąpić zmiany skórne w wyniku przypadkowej ekspozycji na produkt leczniczy. Zalecane jest używanie rękawiczek ochronnych. W przypadku kontaktu roztworu cisplatyny ze skórą lub błoną śluzową, zagrożoną powierzchnię należy ostrożnie przemyć wodą i mydłem.

Zalecane jest przestrzeganie zasad postępowania z lekami cytotoksycznymi podczas przygotowywania, podawania i usuwania produktu leczniczego.

Nie należy stosować roztworu, jeżeli jest nieprzezroczysty i (lub) zawiera osad albo wytrąca się.

Substancje pomocnicze:

Każda fiołka 10 ml zawiera 1,54 mmola (35,38 mg) sodu.

Każda fiołka 50 ml zawiera 7,69 mmola (176,9 mg) sodu.

Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym

Jednoczesne podawanie produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym (np. cefalosporyny, antybiotyki aminoglikozydowe, amfoterycyna B lub środki kontrastowe) lub ototoksycznym (np. antybiotyki aminoglikozydowe) nasila działanie toksyczne cisplatyny na nerki. Zarówno podczas, jak i po leczeniu cisplatyną zalecane jest zachowanie ostrożności, jeśli podaje się inne cytostatyki (tj. bleomycyna i metotreksat), które są wydalane głównie przez nerki, ze względu na potencjalnie zmniejszoną ich eliminację przez nerki. Toksyczne działanie ifosfamidu na nerki może się zwiększyć w przypadku jednoczesnego stosowania z cisplatyną lub u pacjentów uprzednio przyjmujących cisplatynę.

W kilku przypadkach stwierdzono zmniejszenie stężenia litu we krwi po zastosowaniu cisplatyny w leczeniu skojarzonym z bleomycyną i etopozydem. Z tego względu zalecane jest monitorowanie stężenia litu.

Produkty lecznicze o działaniu ototoksycznym

Jednoczesne podawanie antybiotyków aminoglikozydowych i pętlowych leków moczopędnych może powodować toksyczne działanie cisplatyny na narząd słuchu, zwłaszcza jeśli wcześniej istniały zaburzenia czynności nerek.

Z wyjątkiem pacjentów przyjmujących dawki cisplatyny przekraczające 60 mg/m² pc., u których objętość wydalanego moczu wynosi poniżej 1 000 ml na 24 godziny, ze względu na ryzyko działania

nefrotoksycznego i ototoksycznego nie należy stosować pętlowych leków moczopędnych, w celu wymuszenia diurezy.

Żywe atenuowane szczepionki

Jednoczesne stosowanie cisplatyny i szczepionki przeciw żółtej febrze jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia zakończzonego zgonem układowego odczynu poszczepiennego (patrz punkt 4.3). Z uwagi na ryzyko wystąpienia choroby o charakterze uogólnionym, zalecane jest zastosowanie szczepionki nieaktywnej (zabitej), jeśli jest dostępna.

Doustne leki przeciwzakrzepowe

W przypadku jednoczesnego stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych wskazane jest regularne monitorowanie wskaźnika protrombinowego (*ang. INR - International Normalized Ratio*).

Leki przeciwhistaminowe, fenotiazyny i inne

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

Leki przeciwdrgawkowe

Stężenia leków przeciwdrgawkowych w osoczu podczas jednoczesnego leczenia cisplatyną mogą utrzymywać się poniżej zakresu terapeutycznego.

Połączenie z piroksydyną i altretaminą

W randomizowanym badaniu dotyczącym leczenia zaawansowanego raka jajnika, ustalono, że jednoczesne stosowanie pirydoksyny w połączeniu z altretaminą (heksametylomelaminą) i cisplatyną wywierało niekorzystny wpływ na czas odpowiedzi na leczenie.

Paklitaksel

Leczenie cisplatyną poprzedzające wlew paklitakselu wykazało, że klirens paklitakselu zmniejszył się o 33% i w ten sposób zwiększyła się neurotoksyczność.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Zaburzenie płodności

Cisplatyna może powodować aberrację chromosomową w ludzkich plemnikach. Mężczyźni poddani leczeniu cisplatyną powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji i rozważyć możliwość zamrożenia nasienia przed rozpoczęciem leczenia, z powodu możliwej nieodwracalnej bezpłodności.

Ciąża

Cisplatyna stosowana w czasie ciąży wykazuje toksyczne działanie na płód. Nie ma danych z odpowiednich badań dotyczących kobiet w ciąży. Cisplatyna może być stosowana podczas ciąży tylko w przypadku, gdy korzyści wynikające z leczenia przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Podczas leczenia cisplatyną oraz w okresie co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia, należy stosować skuteczne metody antykoncepcji. Dotyczy to pacjentów obu płci. Jeżeli pacjent planuje potomstwo po zakończeniu leczenia, wskazana jest konsultacja genetyczna.

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, zgłaszane działania niepożądane (np. zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego i narządów zmysłów) mogą czasowo wywierać wpływ 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 obserwowanymi po podaniu cisplatyny były: zaburzenia krwi i układu chłonnego (leukopenia, małopłytkowość i niedokrwistość), zaburzenia żołądka i jelit (jadłowstręt, nudności, wymioty i biegunka), zaburzenia ucha (zaburzenia słuchu), zaburzenia nerek (niewydolność nerek, nefrotoksyczność, hiperurykemia) i gorączka.

U około 1/3 pacjentów, którzy otrzymali pojedynczą dawkę cisplatyny, zgłaszano występowanie ciężkiego działania toksycznego na nerki, szpik kostny i narząd słuchu. Działania te były zazwyczaj zależne od podanej dawki i nasilały się wraz z dawką skumulowaną. Ototoksyczność może być cięższa u dzieci.

Częstość występowania określono używając następującej konwencji:
bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela działań niepożądanych stwierdzanych podczas badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu (określenia wg słownika MedDRA)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Terminologia wg MedDRA
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Posocznica
	Nieznana	Zakażenia ^a
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niewydolność szpiku kostnego, małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość
	Nieznana	Niedokrwistość hemolityczna z dodatnim odczynem Coombsa
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rzadko	Ostra białaczka
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje rzekomoanafilaktyczne ^b
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Zwiększenie aktywności amylazy, zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hiponatremia
	Niezbyt często	Hipomagnezemia
	Nieznana	Odwodnienie, hipokalemia, hipofosfatemia, hiperurykemia, hipokalcemia, tężyczka
Zaburzenia układu nerwowego	Nieznana	Incydent mózgowo-naczyniowy, krwotoczny udar mózgu, brak smaku na skutek krwotocznego udaru mózgu. Niedokrwienny udar mózgu, zapalenie tętnic mózgowych, objaw Lhermitte’a, mielopatia, neuropatia autonomiczna

	Rzadko	Drgawki, neuropatia obwodowa, leukoencefalopatia, zespół odwracalnej leukoencefalopatii tylnej
Zaburzenia oka	Nieznana	Nieostre widzenie, nabyty daltonizm, ślepota korowa, zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, pigmentacja siatkówki
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Ototoksyczność
	Nieznana	Szumy uszne, głuchota
Zaburzenia serca	Często	Zaburzenia rytmu serca, bradykardia, tachykardia
	Rzadko	Zawał mięśnia sercowego
	Bardzo rzadko	Zatrzymanie czynności serca
	Nieznana	Zaburzenia czynności serca
Zaburzenia naczyniowe	Nieznana	Mikroangiopatia zakrzepowa (zespół hemolityczno-mocznicowy), objaw Raynauda
Zaburzenia żołądka i jelit	Rzadko	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
	Nieznana	Nudności, wymioty, jadłowstręt, czkawka, biegunka
Zaburzenia dróg żółciowych i wątroby	Nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieznana	Zatorowość płucna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	Wysypka, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Nieznana	Skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nieznana	Ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek ^c , zaburzenia cewek nerkowych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Zaburzenia spermatogenezy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Nieznana	Gorączka (bardzo często), osłabienie, złe samopoczucie, wynacznienie w miejscu podania ^d

* Źródła częstości: Cisplatin Injection Company Core Data Sheet (CCDS), BMS Pharmacovigilance & Epidemiology, 02 August 2010. Częstość nie jest opisana w CCDS; jest uzupełniona przez raport oceniający (*ang. Assessment Report*).

a: powikłania zakaźne, u niektórych pacjentów zakończone zgonem

b: objawy związane z reakcjami anafilaktoidalnymi, takie jak: obrzęk twarzy, świszczący oddech, skurcz oskrzeli, tachykardia i niedociśnienie, podano w nawiasach przy reakcji anafilaktoidalnej w tabeli częstości występowania działań niepożądanych

c: zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi i kreatyniny, kwasu moczowego w surowicy i (lub) zmniejszenie klirensu kreatyniny mieszczą się w określeniu 'niewydolność nerek'

d: miejscowe działanie toksyczne na tkankę miękką spowodowane wynaczynieniem obejmuje: zapalenie tkanki podskórnej, zwłóknienie i martwicę (często), ból (często), obrzęk (często) i rumień (często)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Konieczne jest zachowanie ostrożności w celu zapobiegania przedawkowaniu.

Ostre przedawkowanie cisplatyny może prowadzić do niewydolności nerek, niewydolności wątroby, głuchoty, toksycznego wpływu na oczy (w tym odwarstwienie siatkówki), istotną mielosupresję, nudności i wymioty odporne na leczenie i (lub) zapalenia nerwów.

Przedawkowanie może zakończyć się zgonem.

Znaczne przedawkowanie ($>200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) może wpływać bezpośrednio na ośrodek oddechowy, powodując ciężkie zaburzenia oddychania oraz prowadzić do zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej w wyniku przenikania przez barierę krew-mózg.

Nie ma swoistego antidotum. Nawet w przypadku rozpoczęcia hemodializy po 4 godzinach od przedawkowania, wydaje się, że zabieg ten wykazuje niewielki wpływ na eliminację cisplatyny z organizmu, po szybkim i silnym związaniu się leku z białkami.

Postępowanie w przedawkowaniu obejmuje ogólne leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Cisplatyna [cis-diaminodichloroplatyna] jest związkiem nieorganicznym zawierającym metal ciężki. Mechanizm działania: hamowanie syntezy DNA przez tworzenie wiązań krzyżowych spirali DNA. W mniejszym stopniu hamuje syntezę białka i RNA.

Mimo że najbardziej prawdopodobnym, podstawowym działaniem cisplatyny jest zahamowanie syntezy DNA, na aktywność przeciwnowotworową składają się również inne działania leku, takie jak wzmocnienie immunogenności nowotworu. Cisplatyna ma działanie onkolityczne podobne do działania 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 ze wszystkimi zasadami DNA, z przewagą wiązań w pozycji N-7 guaniny i adenozyne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji wynosi około 30 minut po podaniu produktu leczniczego w postaci bolusa lub wlewu. Stosunek stężeń cisplatyny w osoczu do całkowitych stężeń wolnej platyny waha się od 0,5 do 1,1.

Dystrybucja

Cisplatyna wiąże się w osoczu z białkami w 90%. Zarówno u ludzi, jak i u zwierząt, po podaniu dożylnym pojedynczej dawki, cisplatyna kumuluje się w wątrobie, nerkach, jelicie cienkim, jelicie grubym.

Nieznaczne ilości cisplatyny przechodzą do ośrodkowego układu nerwowego.

Eliminacja

Około 10-40% podanej platyny jest wydalone z moczem w ciągu pierwszych 24 godzin po podaniu cisplatyny. Podobne ilości platyny mogą być wykrywane także w moczu po podawaniu cisplatyny codziennie przez kolejnych 5 dni.

Większość platyny, eliminowana z moczem w godzinę po podaniu, występowała w postaci niezmienionej cisplatyny. Klirens nerkowy cisplatyny wydłuża klirens kreatyniny. Klirens nerkowy wolnej platyny także wydłuża klirens kreatyniny, a zależność ta jest nieliniowa i zależy od dawki, szybkości produkcji moczu, indywidualnego wydalania przez kanaliki nerkowe i ponownego wchłaniania.

Nie ma ścisłego związku pomiędzy dawką i klirensiem nerkowym lub klirensiem nerkowym wolnej platyny i klirensiem kreatyniny.

Eliminacja platyny z kałem jest nieznaczna.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność przewlekła

W badaniach toksyczności przewlekłej obserwowano zaburzenia czynności nerek, zahamowanie czynności szpiku kostnego, zaburzenia żołądka i jelit oraz ototoksyczność.

Działanie mutagenne i rakotwórcze

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Płodność: zahamowanie czynności gruczołów płciowych prowadzące do braku miesiączki lub azoospermii, może czasami powodować nieodwracalne uszkodzenie (całkowita niepłodność).

Ciąża i laktacja: cisplatyna ma działanie embriotoksyczne i teratogenne u myszy i szczurów (dostępne są raporty opisujące wady rozwojowe w przypadku obu gatunków). Cisplatynę wykryto w mleku badanych zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Kwas solny 0,1 mol/l

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Cisplatyna reaguje z aluminium powodując wytrącanie się czarnego osadu platyny. Należy unikać stosowania jakiegokolwiek zestawu do wlewu dożylnego, igieł, cewników i strzykawek zawierających aluminium.

Nie należy mieszać roztworu do infuzji z innymi produktami leczniczymi oprócz tych wymienionych w punkcie 6.6.

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

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

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym.

Nie przechowywać w lodówce, ani nie zamrażać.

Gotowy roztwór zużyć w ciągu 24 godzin. Roztwór przechowywać w temperaturze 15°C-25°C.

Chronić przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka 10 ml w pudełku tekturowym, zawierająca 10 mg cisplatyny (1 mg/ml cisplatyny), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Fiolka 50 ml w pudełku tekturowym, zawierająca 50 mg cisplatyny (1 mg/ml cisplatyny), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Fiolka z brunatnego szkła typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej pokrytym silikonem z aluminiowym wieczkiem oraz nakładką z PP, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Specjalne zalecenia dotyczące przygotowania i dalszego postępowania z roztworem do infuzji

Produkt Cisplatin Actavis można dodatkowo rozcieńczyć z następującymi płynami infuzyjnymi i jest on stabilny przez 6 do 8 godzin w temperaturze pokojowej:

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

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast zużyć. Jeśli nie został od razu zużyty, za czas i warunki przechowywania produktu przed zużyciem odpowiedzialność ponosi użytkownik. Czas ten nie powinien zasadniczo przekroczyć 24 godzin w temperaturze 15°C do 25°C.

Zalecane są następujące środki ostrożności dotyczące wszystkich produktów przeciwnowotworowych:

- Cisplatynę może podawać jedynie odpowiednio wyszkolony personel medyczny z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.
- Kobiety w ciąży powinny być zwolnione z takich obowiązków.
- Personel medyczny, który ma kontakt z produktem leczniczym powinien nosić ubranie ochronne takie jak jednorazowe okulary ochronne, fartuchy ochronne, maski i rękawiczki.
- Wszystkie przedmioty stosowane podczas podawania produktu leczniczego i używane do sprzątania, włączając rękawice ochronne, powinny zostać wyrzucone w specjalnym worku na odpady wysokiego ryzyka, przeznaczonym do spalania w wysokiej temperaturze.
- Jeśli skóra lub oczy będą miały przypadkowy kontakt z roztworem, konieczne jest spłukanie skóry przy użyciu dużej ilości mydła i wody, podczas gdy oczy należy wypłukać roztworem wodorowęglanu sodu.

- W przypadku zanieczyszczenia lekiem, wszystkie przedmioty muszą być zanurzone w 1% roztworze wybielacza i następnie spłukane wodą.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO