

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Cisplatin Sandoz 0,5 mg/ml
koncentrat za rastvor za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml sadrži 0,5 mg cisplatina.

1 bočica od 20 ml koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 10 mg cisplatina.

Za punu listu pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Koncentrat je bistar i bezbojan do žućkast rastvor, bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Cisplatin Sandoz je namijenjen za liječenje sljedećih vrsta karcinoma:

- Napredni ili metastatski karcinom testisa
- Napredni ili metastatski karcinom jajnika
- Napredni ili metastatski karcinom karcinom uha, grla, nosa
- Napredni ili metastatski karcinom ezofagusa
- Napredni ili metastatski karcinom grlića materice
- Napredni ili metastatski karcinom endometrija
- Napredni ili metastatski karcinom mokraćnog mjehura
- Napredni ili metastatski karcinom pločastih stanica

Cisplatin Sandoz se uobičajeno koristi u kombinaciji s drugim antineoplastičnim lijekovima u hemoterapiji.

4.2. Doziranje i način primjene

Nakon rastvaranja rastvor se primjenjuje isključivo u obliku intravenozne infuzije.

Doziranje

Odrasli i djeca:

Doziranje cisplatina zavisi od primarne bolesti, očekivanoj reakciji i o tome koristi li se cisplatin kao monoterapija ili kao komponenta kombinovane hemoterapije. Upute za doziranje vrijede i za odrasle i djecu.

Za monoterapiju preporučuju se sljedeća dva režima doziranja:

- Pojedinačna doza od 50 do 120 mg / m² tjelesne površine svake 3 do 4 sedmice;
- 15 do 20 mg / m² / dan tokom pet dana, svake 3 do 4 sedmice.

Ako se cisplatin koristi kao kombinovana terapija, doza cisplatina mora se smanjiti. Tipična doza je 20 mg / m² ili više jednom u 3 do 4 sedmice.

Za liječenje raka grlića materice cisplatin se koristi u kombinaciji s radioterapijom. Tipična doza je 40 mg / m² tjedno za 6 sedmica.

Za upozorenje i mjere opreza koje treba razmotriti prije početka sljedećeg ciklusa liječenja (vidjeti dio 4.4).

Kod bolesnika s bubrežnom disfunkcijom ili depresijom koštane srži, dozu treba adekvatno smanjiti (vidjeti dio 4.3).

Otopinu cisplatina za infuziju pripremljenu prema uputama (vidjeti dio 6.6.) treba upotrijebiti kao intravensku infuziju tokom perioda od 6 do 8 sati.

Odgovarajuća hidratacija mora se održavati od 2 do 12 sati prije primjene do najmanje 6 sati nakon

primjene cisplatina. Hidratacija je neophodna da bi se izazvala dovoljna diureza tokom i nakon tretmana cisplatinom.

To se postiže intravenskom infuzijom na jedan od slijedećih načina:

- rastvor natrijum hlorida 0,9%;
- smjesom otopine natrijum hlorida 0,9% i otopine glukoze 5% (1: 1).

Način upotrebe:

Cisplatin 1 mg / ml sterilni koncentrat treba razrijediti prije primjene. Za uputstva za razblaživanje proizvoda prije primjene vidjeti odjeljak 6.6.

Razblaženi rastvor treba davati samo intravenozno putem infuzije (vidi dole).

Za primjenu, bilo koji pribor koji sadrži luminij koji može doći u kontakt s cisplatinom (setovi za intravensku infuziju, igle, kateteri, šprice) mora se izbjegavati.

Hidratacija prije tretmana cisplatinom:

Intravenska infuzija od 100 do 200 ml / sat tokom perioda od 6 do 12 sati, sa ukupnom količinom od najmanje 1 litre.

Hidratacija nakon prestanka primjene cisplatina:

Intravenska infuzija od još 2 litra brzinom od 100 do 200 ml na sat tokom perioda od 6 do 12 sati.

Prisilna diureza može biti potrebna ako izlučivanje urina bude manje od 100 do 200 ml / sat nakon hidratacije.

Prisilna diureza se može postići intravenskim davanjem 37,5 g manitola u obliku 10% rastvora (375 ml rastvora manitola 10%) ili primjenom diuretika ako su funkcije bubrega normalne.

Također je potrebna primjena manitola ili diuretika kada je primijenjena doza cisplatina veća od 60 mg / m² tjelesne površine.

Potrebno je da pacijent pije velike količine tekućine 24 sata nakon infuzije cisplatina kako bi osigurao adekvatno lučenje urina.

4.3. Kontraindikacije

Cisplatin je kontraindiciran kod pacijenata:

- preosjetljivih na aktivni sastojak ili neke pomoćne sastojke navedene u dijelu 6.1.

Cisplatin kod nekih pacijenata može izazvati alergijske reakcije. Upotreba je kontraindicirana kod onih pacijenata koji imaju alergijske anamneze reakcija na cisplatin ili druge spojeve koji sadrže platinu ili bilo koju komponentu formulacije.

Cisplatin indukuje nefrotoksičnost koja je kumulativna. Stoga je kontraindiciran kod pacijenata s već postojećim oštećenjem bubrega.

Također se pokazalo da je cisplatin kumulativno neurotoksičan (posebno ototoksičan) i ne smije se davati pacijentima sa već postojećim oštećenjem sluha.

Cisplatin je također kontraindiciran kod mielosupresiranih pacijenata i onih koji su dehidrirani.

Pacijenti koji primaju cisplatin ne bi trebali dobiti (vidjeti dio 4.6).

Istovremena primjena vakcine protiv žute groznice je kontraindicirana.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Cisplatin se mora primjenjivati pod strogim nadzorom kvalifikovanog ljekara specijalizovanog za upotrebu hemioterapijskih agenasa. Radi kontrole anafilaktičkih reakcija na raspolaganju treba imati suportivnu opremu.

Cisplatin reaguje sa metalnim aluminijumom stvarajući crni precipitat platine. Moraju se izbjegavati svi kompleti za IV primjenu, igle, kateteri i šprice koje sadrže aluminijum (pogledati dio 6.2.).

Rastvor za infuziju ne smije se miješati sa drugim lijekovima ili dodacima (pogledati dio 6.2.).

Odgovarajuće praćenje i upravljanje liječenjem i njegovim komplikacijama su mogući samo ukoliko je dostupna adekvatna dijagnoza i tačni uslovi liječenja.

Nefrotoksičnost

Cisplatin stvara ozbiljnu kumulativnu nefrotoksičnost. To se može pojačati primjenom aminoglikozidni antibiotika. Razina kreatinina u serumu, klirens uree ili kreatinina u plazmi te razine magnezija, natrijuma i kalijuma treba provjeravati prije započinjanja terapije i prije svakog sljedećeg ciklusa. Cisplatin se ne smije davati češće od jednom u 3-4 sedmice.

Izlučivanje urina od 100 ml / sat ili veći će težiti da minimalizuje nefrotoksičnosti cisplatina. To se može postići putem prethodne hidracije sa 2 litra odgovarajućeg intravenskog rastvora i slične hidracije poslije cisplatina (preporučuje se 2 500 mL/m²/24 sata). Ukoliko snažna hidracija nije dovoljna za održavanje adekvatnog izlučivanja urina, osmotski diuretici se mogu primjenjivati (npr. manitol).

Neuropatije

Ozbiljni slučajevi neuropatija su prijavljeni.

Ove neuropatije mogu biti ireverzibilne i mogu se manifestovati putem parestezije, arefleksije i proprioceptivnog gubitka i osjećaja vibracija. Gubitak motorne funkcije je takođe prijavljen.

Neurološki pregled se mora vršiti u redovnim intervalima.

Poseban oprez je potreban kod pacijenata sa perifernom neuropatijom koja nije izazvana cisplatinom. Prije svakog ciklusa potrebno je utvrditi odsustvo simptoma periferne neuropatije.

Ototoksičnost

Ototoksičnost je primjećena kod i do 31% pacijenata liječenih jednokratnom dozom od 50 mg/m², i manifestuje se tinitusom i/ili gubitkom sluha kod opsega visokih frekvencija (4000 do 8000Hz). Smanjena mogućnost da se čuju konverzijski tonovi se može ponekada javiti. Ototoksični efekat može biti izraženiji kod djece koja primaju cisplatin. Gubitak sluha može biti unilateralan ili bilateralan i teži da postane učestao i ozbiljan kod ponovljenih doza; međutim, gluhoća nakon početne doze cisplatina je prijavljena rijetko. Ototoksičnost se može pojačati sa prethodnim istovremenim kranijalnim zračenjem i može biti povezana sa vršnom koncentracijom cisplatina u plazmi. Nije jasno da li je ototoksičnost cisplatina reverzibilna. Pažljivo praćenje auriometrijom bi se trebalo vršiti prije početka terapije i prije narednih doza cisplatina. Vestibularna toksičnost je takođe prijavljena (pogledati dio 4.8 Neželjena dejstva).

Alergije

Kao i kod drugih lijekova zasnovanih na platini, reakcije preosjetljivosti koje se pojavljuju u većini slučajeva tokom perfuzije se mogu pojaviti i zahtijevaju prekid perfuzije i odgovarajuće simptomatsko liječenje. Unakrsne reakcije, ponekada fatalne su prijavljene kod svih jedinjenja platine (pogledati dio 4.3 Kontraindikacije i dio 4.8 Neželjena dejstva).

Kod primjene cisplatina oočene su reakcije slične anafilaktičkim. Moguće ih je kontrolisati primjenom antihistamina, adrenalina i/ili glukokortikoida.

Funkcija jetre i hematološka formula

Hematološka formula i funkcija jetre se moraju pratiti u redovnim intervalima.

Karcinogeni potencijal

Kod ljudi, u rijetkim slučajevima, pojava akutne leukemije se poklopila se upotrebom cisplatina, što je uopšteno bilo uzrokovano sa leukemogenim agensima.

Cisplatin je bakterijski mutagen i uzrokuje aberacije hromozoma u kulturama na životinjskim ćelijama. Karcinogenost je moguća ali nije bila pokazana. Cisplatin je teratogen i embriotoksičan kod miševa.

Reakcije na mjestu primjene

Reakcije na mjestu injekcije se mogu pojaviti tokom primjene cisplatina. S obzirom na mogućnost ekstrapazacije, preporučuje se strogo praćenje lokacije infuzije zbog moguće infiltracije tokom primjene lijeka. Posebno liječenje za reakcije ekstrapazacije nije poznato u ovom trenutku.

Upozorenje

Citostatski agens ima izraženiju toksičnost nego što je to uobičajeno kod antineoplastične hemoterapije.

Renalna toksičnost, koja je iznad svega kumulativna, je ozbiljna i zahtjeva naročite mjere predostrožnosti tokom primjene (pogledati dio 4.2 Doziranje i način primjene i dio 4.8 Neželjena dejstva).

Mogu se javiti intenzivna mučnina i povraćanje koji iziskuju primjenu odgovarajućih antiemetika.

Strog nadzor se mora takođe vršiti u pogledu ototoksičnosti, mijelodepresije i anafilaktičkih reakcija (pogledati dio 4.8 Neželjena dejstva).

Upozorenje

Priprema intravenskog rastvora

Kao i sa svim drugim potencijalno toksičnim lijekovima, neophodne su mjere predostrožnosti pri rukovanju rastvorom cisplatina. Lezija na koži su moguće u slučaju slučajnog izlaganja proizvodu. Savjetuje se da nosite rukavice. U slučaju da rastvor cisplatina dođe u kontakt sa kožom ili sluznicom, isprati kožu ili sluznicu velikom količinom sapuna i vode.

Preporučuje se pridržavanje procedura koje se odnose na manipulaciju i eliminaciju citostatskih agenasa.

Prije primjene rastvora pacijentu, provjerite da li je rastvor bistar i da ne sadrži čestice. Kod pacijenata sa akutnim bakterijskim ili virusnim infekcijama potrebna je posebna pažnja.

Ovaj medicinski proizvod sadrži 3,5 mg natrijuma po ml, što odgovara 38,3% preporučenog maksimuma SZO dnevno, unos 2 g natrijuma za odraslu osobu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nefrotoksične supstance

Istovremena upotreba nefrotoksičnih (npr. cefalosporina, aminoglikozida, amfotericina B ili kontrastnih sredstava) ili ototoksičnih (npr. aminoglikozida) lijekova će potencirati toksično dejstvo cisplatina na bubrege. Tokom ili nakon liječenja cisplatinom savjetuje se pažnja za supstance koje se pretežno eliminišu preko bubrega, npr. citotoksični agensi poput bleomicina i metotreksata, zbog potencijalno smanjene eliminacije bubrega. Toksičnost po bubrege ifosfamida može biti veća kada se koristi cisplatin ili kod pacijenta kojima je prethodno dat cisplatin.

Smanjene vrijednosti litijuma u krvi je primjećeno u nekoliko slučajeva nakon liječenja cisplatinom u kombinaciji sa bleomicinom i etopozidom. Stoga se preporučuje da se prate vrijednosti litijuma.

Ototoksične supstance

Istovremena primjena ototoksičnih (npr. aminoglikozida, diuretika Henleove petlje) lijekova će potencirati toksični efekat cisplatina na auditornu funkciju. Osim za pacijente koji primaju doze cisplatina koje prelaze 60 mg/m², čija je sekrecija urina manja od 1000 ml po 24 sata, neće se primjenjivati forsirana diureza sa diureticima Henleove petlje u pogledu mogućeg oštećenja bubrežnog trakta i ototoksičnosti.

Ifosamid može povećati gubitak sluha zbog cisplatina.

Oslabljene žive vakcine

Vakcina protiv žute groznice je strogo kontraindikovana zbog rizika od fatalne sistemske vakcinalne bolesti (pogledati dio 4.3 Kontraindikacije). U pogledu rizika od opštih bolesti, savjetuje se da se koristi inaktivirana vakcina ukoliko je moguće.

Oralni antikoagulansi

U slučaju simultane upotrebe oralnih antikoagulanasa savjetuje se redovna provjera INR-a.

Antihistamini, fenotiazini i ostalo

Istovremena upotreba antihistamina, buklizina, ciklizina, loksapina, meklozina, fenotiazina, tioksantena ili trimetobenzamida može maskirati simptome ototoksičnosti (potput vrtoglavice i tinitusa).

Antikonvulzivne supstance

Koncentracije seruma antikonvulzivnih lijekova mogu ostati na supterijskim nivoima tokom liječenja cisplatinom.

Piridoksin + kombinacije altretamina

Tokom randomizovane studije liječenje uznapredovalog karcinoma jajnika, istovremena primjena kombinacije piridoksina i altretamina (heksametilmelamina) te cisplatina nepovoljno je uticala na vrijeme odgovora na liječenje.

Paklitaksel

Liječenje cisplatinom prije infuzije paklitaksela može smanjiti klirens paklitaksela za 33% i tako pojačati neurotoksičnost.

Antiepileptici

Cisplatin može smanjiti resorpciju fenitoina, što rezultira u smanjenoj kontroli epilepsije, kada se fenitoin daje istovremeno sa cisplatinom. To je vjerovatno zbog smanjena apsorpcija i / ili povećanja metabolizma. Kod ovih pacijenata treba pratiti nivo fenitoina u plazmi i prilagodite dozu u skladu s tim.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Cisplatin može biti toksičan za fetus kada se daje trudnici. Cisplatin se ne bi trebao primjenjvati u toku trudnoće osim ako ljekar smatra da je rizik za pacijenta klinički opravdan.

Tokom i najmanje 6 mjeseci nakon liječenja cisplatinom, treba preuzeti odgovarajuće mjere za izbjegavanje trudnoće.

Dojenje

Cisplatin se izlučuje u majčino mlijeko. Dojenje je kontraindikovano za vrijeme liječenja cisplatinom.

Plodnost

Ako pacijent želi da ima potomstvo nakon završenog liječenja preporučuje se genetsko savjetovanje.

S obzirom da liječenje sa cisplatinom može da prouzrokuje ireverzibilnu neplodnost, savjetuje se muškarcima, koji žele potomke u budućnosti, da potraže savjet o kriokonzervaciji sperme prije liječenja.

Kontracepcija kod muškaraca i žena

Pacijenti oba pola moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tokom i najmanje 6 mjeseci nakon liječenja cisplatinom.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Ispitivanja uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama nisu provedena.

Međutim, zbog profila neželjenih dejstava (kao nefrotoksičnost) moguć je slab ili umjeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva zavise od primjenjene doze i mogu imati kumulativni efekat.

Najčešće prijavljivana neželjena dejstva (>10 %) lijeka Cisplatin Sandoz bili su hematološki poremećaji (leukopenija, trombocitopenija i anemija), gasterintestinalni poremećaji (anoreksija,

mučnina, povraćanje i proljev), poremećaji uha (oštećenje sluha), poremećaji bubrega (zatajenje bubrega, nefrotoksičnost, hiperurikemija) i povišena tjelesna temperatura.

Kod oko trećine pacijenata koji su primili jednokratnu dozu cisplatina, prijavljeni su ozbiljni toksični učinci na bubrege, koštanu srž i uši; učinci su uopšteno bili povezani s dozom i kumulativni. Ototoksičnost može biti jače izražena kod djece.

Neželjena dejstva su prema učestalosti razvrstane na sljedeći način:

vrlo česte ($\leq 1/10$);

česte ($\leq 1/100$ do $< 1/10$);

manje česte ($\leq 1/1000$ do $< 1/100$);

rijetke ($\leq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1\,000$);

vrlo rijetke ($\leq 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Preosjetljivost se može prezentovati kao osip, urtikarija, eritem ili alergijski svrab.

Tabela sa neželjenim dejstvima lijeka koja su prijavljena tokom kliničkog i iskustva poslije izdavanja dozvole za stavljanje lijeka u promet (MedDRA uslovi).

Infekcije i infestacije	
Često	Sepsa
Nepoznato	Infekcija ^a
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Veoma često	Insuficijencija koštane srži, trombocitopenija, leukopenija, anemija
Nije poznato	Coombs pozitivna hemolizna anemija
Benigne, maligne i neodređene neoplazme	
Rijetko	Akutna leukemija
Poremećaji imunološkog sistema	
Manje česte	Anafilaktoidne reakcije ^b , preosjetljivost koja se može očitovati pojavom osipa, urtikarije, eritema, ili alergijskog pruritisa
Endokrini poremećaji	
Nepoznato	Povišene amilaze u krvi, neodgovarajuće izlučivanje antidiuretskog hormona
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Nepoznato	Dehidracija, hipokalemija, hipofosfatemija, hiperurikemija hipokalcemija, tetanija,
Manje česte	Hipomagnezemija
Veoma često	Hiponatremija
Poremećaji nervnog sistema	
Nepoznato	Cerebrovaskularni događaj, hemoragijski udar, ishemijski udar, ageuzija, cerebralni arteritis, Lhermitte-ov znak, mijelopatija, autonomna neuropatija
Rijetke	Konvulzije, periferna neuropatija, leukoencefalopatija, reverzibilni posteriorni leukoencefalopatski sindrom
Poremećaji vida	
Nepoznato	Zamućen vid, stečena slijepoća za boje, koritkalno slijepilo, optički neuritis
	papiledem, retinalna pigmentacija
Poremećaji uha i labirinta	
Manje česte	Ototoksičnost
Nepoznato	Tinitus, gluhoća
Srčani poremećaji	
Često	Aritmija, bradikardija, tahikardija
Rijetko	Infarkt miokarda
Vrlo rijetko	Srčani zastoj

Nepoznato	Srčani poremećaji
Vaskularni poremećaji	
Nepoznato	Trombotička mikroangiopatija (hemoliznouremijski sindrom), Raynaud-ov fenomen
Često	Venska tromboembolija
Gastrointestinalni poremećaji	
Rijetko	Stomatitis
Nepoznato	Povraćanje, mučnina, anoreksija, štucanje, dijareja
Hepatobilijarni poremećaji	
Nepoznato	Povećanje enzima jetre, povećan bilirubin u krvi
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Nepoznato	Pulmonarni embolizam
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Nepoznato	Osip, alopecija
Muskuloskeletni, poremećaji kostiju i vezivnog tkiva	
Nepoznato	Mišićni spazmi
Poremećaji bubrega i urinarnih puteva	
Nepoznato	Akutno zatajenje bubrega, zatajenje bubrega ^c , renalni tubularni poremećaj
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojke	
Manje često	Nenormalna spermatogeneza
Opšti poremećaji i poremećaji na mjestu primjene lijeka	
Nepoznato	Pireksija (vrlo često), astenija, opšta slabost, ekstravazacija mjesta injekcije ^d

a: Infekcijske komplikacije su dovele do smrti nekih pacijenata

b: Simptomi koji su prijavljeni za anafilaktoidnu reakciju poput facijalnog edema (PT-facijalni edem), teško disanje, bronhospazam, tahikardija i hipotenzija će biti uključeni u parentezu za anafilaktoidnu reakciju u tabeli sa neželjenim dejstvima.

c: Povišenja uree i kreatinina, mokraćna kiselina u serumu, i/ili smanjenje klirensa kreatinina se mogu svesti pod renalnu insuficijenciju/zatajenje.

d. Lokalna toksičnost mekog tkiva uključujući celulitis, fibroze i nekroze (često) bol (često), edem (često) i eritem (često) kao rezultat ekstravazacije

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

OPREZ JE BITAN ZA SPREČAVANJE SLUČAJNOG PREDOZIRANJA.

Akutno predoziranje Cisplatinom može rezultirati zatajenjem bubrega, otkazivanjem jetre, gluhoćom, očnom toksičnošću (uključujući i odvajanje retina), značajna mijelosupresija, mučnina i povraćanje koje se ne liječe i / ili neuritis. Predoziranje može biti letalno.

Ne postoji specifični antidot u slučaju predoziranja Cisplatinom. Čak i ako je hemodijaliza započeta 4 sata nakon predoziranja malo utječe na eliminaciju cisplatina iz tijela nakon snažne i brze fiksacije cisplatina na proteini.

Liječenje u slučaju predoziranja sastoji se od opštih suportivnih mjera.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamske karakteristike

Farmakoterapijska grupa: ostali antineoplastični agensi / jedinjenja platine

ATC: L01XA01

Cisplatin ima biohemijiska svojstva slična svojstvima bifunkcionalnih alkilirajućih sredstava. Lijek inhibira sintezu stvaranjem poprečnih veza u i između DNA nizova.

Sinteza proteina i RNK je inhibirana u manjoj mjeri.

Iako se čini da je glavni mehanizam djelovanja cisplatina inhibicija sinteze DNK, drugi mehanizmi, uključujući poboljšanje imunogenosti tumora, može biti uključeno u njegovu antineoplastičnu aktivnost. Cisplatin takođe ima imunosupresivna, radiosenzibilna i antimikrobna svojstva. Čini se da cisplatin nije specifičan za ćelijski ciklus.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Postoji dobar unos cisplatina u bubrege, jetru i crijeva. Više od 90% vrsta koje sadrže platinu preostali u krvi vezani su (moguće nepovratno) za proteine plazme.

Penetracija u likvor je slaba, iako se značajne količine cisplatina mogu otkriti u intracerebralnim tumorima.

Distribucija

Klirens ukupne platine iz plazme je brz tokom prva četiri sata nakon intravenske primjene, ali se tada odvija sporije zbog kovalentnog vezivanja za serumske proteine. Razine nevezane platine padaju s poluživotom od 20 minuta do 1 sat, ovisno o brzini infuzije lijeka.

Eliminacija

Eliminacija netaknutog lijeka i različitih proizvoda biotransformacije koji sadrže platinu vrši se putem urina. Otprilike 15-25% primijenjene platine brzo se izlučuje u prva 2-4 sata nakon primjene cisplatina. Ovo rano izlučivanje je uglavnom netaknutog cisplatina. U prva 24 sata nakon primjene, 20-80% se izluči, a ostatak predstavlja lijek vezan za tkiva ili proteine plazme.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti

Pokazalo se da je cisplatin mutagen. Takođe može imati efekat protiv plodnosti. Ostale antineoplastične supstance pokazale su da je kancerogen i ovu mogućnost treba imati na umu pri dugotrajnoj upotrebi cisplatina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

natrijum hlorid
hidrohloridna kiselina, razrijeđena (za podešavanja pH vrijednosti)
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Cisplatin stupa u reakciju sa metalom aluminijumom tako što formira crni talog platine. Mora se izbeći upotreba opreme koja sadrži aluminijum (setovi za intravensku primenu, kateteri i špricevi). Ovaj lijek se ne smije miješati sa drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Cisplatin koncentrat za rastvor za infuziju se ne smije razblaživati samo sa 5 % rastvorom glukoze ili samim 5 % rastvorom manitola, već samo sa mješavinama koje dodatno sadrže natrijum hlorid kako je navedeno u dijelu 6.6.

Antioksidansi (kakav je natrijum-metabisulfit), bikarbonati (natrijum-bikarbonat), sulfati, fluorouracil i paklitaksel mogu inaktivirati cisplatin u infuzionim sistemima.

6.3. Rok trajanja

Lijek pakovan za prodaju
3 godine.

Rastvor za infuziju nakon razrjeđivanja (pogledati dio 6.6):

Hemijska i fizička stabilnost za upotrebu je pokazana tokom 48 sati na 2 do 8°C kada je zaštićeno od svjetla za rastvore sa konačnom koncentracijom cisplatina od 0,1 mg/ml nakon razrjeđivanja cisplatina 0,5 mg/ml koncentrata sa jednim od sljedećih rastvora:

- 0,9% rastvor natrijum hlorida;
- mješavina 0,9% natrijum hlorida i 5% rastvor glukoze (1:1)
- mješavina 0,9% natrijum hlorida i 5% rastvor manitola (1:1)

S mikrobiološkog stajališta, proizvod se treba upotrijebiti odmah.

Ako se ne iskoristi odmah, čuvanje do upotrebe i uslovi prije upotrebe su odgovornost korisnika i normalno neće biti duži od 24 sata na 2°C do 8°C, osim ako je rekonstitucija/razrjeđivanje (itd.) obavljeno u nadziranom i validiranom aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek pakovan za prodaju:

Lijek čuvati na temperaturi do 25°C. Nemojte čuvati u frižideru niti ga zamrzavati. Bočicu čuvajte u vanjskoj kutiji.

Za uslove čuvanja razrijeđenog lijeka, pogledati dio 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj kontejnera

Staklo boje ćilibara (amber) tipa I sa hlorobutil gumenim čepom sa aluminijumskim zaštitom.

Pakovanje od:

1 bočica sa 20 ml (10mg) koncentrata za rastvor za infuziju u kutiji.

Bočice se pakuju sa ili bez zaštitnog plastičnog omota (OncoSafe).

6.6. Posebne mjere predostrožnosti za odlaganje i drugo rukovanje

Cisplatin koncentrat za rastvor za infuziju je potrebno razrijediti prije upotrebe. Za pripremu rastvora za infuziju bilo koji instrument koji sadrži aluminijum koji može doći u kontakt sa cisplatinom (setovi za intravensku infuziju, igle, kateteri, šprice) moraju se izbjegavati (pogledati dio 6.2).

Priprema rastvora za infuziju mora se odvijati u aseptičkim uslovima.

Za pripremu rastvora za infuziju treba se upotrebljavati jedna od sljedeće navedenih rastvora:

- Natrijum-hlorid 0,9%
- Mješavina natrijum-hlorida 0,9% i glukoze 5% (u odnosu 1:1), čime se dobijaju finalne koncentracije: natrijum-hlorid 0,45% i glukoza 2,5%

Ako je hidratacija prije liječenja sa cisplatinom neizvodljiva, koncentrat se mora razblažiti sa:

- Mješavinom natrijum hlorida 0.9% i rastvora manitola 5 % (1:1)(na taj način se dovodi do finalne koncentracije : natrijum hlorid 0.45 %, manitol 2.5 %).

Priprema rastvora cisplatine za infuziju

Zahtijevana količina (doza) koncentrata cisplatine 0.5 mg/ml preračunata na osnovu uputa navedenih u dijelu 4.2 treba se razblažiti u 1 do 2 litre jedne od gore navedenih infuzionih tečnosti (rastvora).

Razrijeđeni rastvor se treba primjeniti samo kao intravenska infuzija (pogledati dio 4.2). Potrebno je upotrebljavati samo bistro i bezbojne do žućkaste rastvore bez vidljivih čestica.

Lijek je namijenjen samo za pojedinačnu upotrebu.

Citotoksične lijekove treba pripremati samo medicinsko osoblje koje je obučeno za sigurno rukovanje sa preparatom.

Potrebno je pogledati lokalne smjernice za rukovanje sa citotoksičnim lijekovima.

Kao i sa ostalim citotoksičnim lijekovima, sa cisplatinom se rukuje sa posebnim oprezom: neophodna je i značajna primjena zaštitnih rukavica, maski za lice i zaštitnih odijela. Ako je moguće, priprema bi se trebala odvijati u laminarnoj komori. Mora se izbjegavati kontakt sa kožom i/ili sluznicama.

Trudnice ne bi trebalo da rukuju sa cisplatinom.

Kontakt sa kožom: isperite sa velikom količinom vode. Nanesite mast ako imate osjećaj privremenog žarenja (napomena: neke osobe su osjetljive na platinu i mogu imati reakcije po koži).

U slučaju prolijevanja, osobe koje rukuju sa cisplatinom treba da obuku rukavice i da pakupe prosutu tečnost sa spužvom koja se čuva u prostoru namijenjenom za tu svrhu. Potrebno je dva puta sa vodom isprati to područje. Sve rastvore i spužvu je potrebno staviti u plastičnu kesu i zavezati. U slučaju prolijevanja, sve stvari koje su došle u kontakt sa cisplatinom treba odložiti u skladu sa lokalnim smjernicama za rukovanje sa citotoksičnim lijekovima.

Bilo koja neupotrebljena količina lijeka ili otpadnog materijala treba se odložiti u skladu sa lokalnim zahtjevima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

ZU - Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa

7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o.

Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo , Bosna i Hercegovina

IME I ADRESA PROIZVOĐAČA (ADMINISTRATIVNO SJEDIŠTE)

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (PUŠTANJE LIJEKA U PROMET)

Fareva Unterach GmbH, Mondseestraße 11 4866 Unterach, Austrija

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Cisplatin Sandoz 0,5 mg/1 mL koncentrat za rastvor za infuziju, 1 bočica sa 20 mL koncentrata za rastvor za infuziju, u kutiji; reg.br.: 04-07.3-2-3948/20, datum reg.: 25.01.2021

Cisplatin Sandoz 0,5 mg/1 mL koncentrat za rastvor za infuziju, 1 bočica sa 100 mL koncentrata za rastvor za infuziju, u kutiji; reg.br.: 04-07.3-2-3949/20, datum reg.: 25.01.2021

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA

26.01.2026.