

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cisplatin Kabi, 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.

Jedna fiolka z 10 ml koncentratu zawiera 10 mg cisplatyny.

Jedna fiolka z 20 ml koncentratu zawiera 20 mg cisplatyny.

Jedna fiolka z 50 ml koncentratu zawiera 50 mg cisplatyny.

Jedna fiolka z 100 ml koncentratu zawiera 100 mg cisplatyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy ml roztworu zawiera od 0,2 do 0,5 mmol sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny do białozółtego roztwór.

pH pomiędzy 3,5 a 6,5.

Osmolarność pomiędzy 250 a 400 mOsmol/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cisplatyna jest wskazana 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 płuca;
- zaawansowanego lub przerzutowego drobnokomórkowego raka płuca.

W leczeniu raka szyjki macicy cisplatyna jest wskazana w skojarzeniu z radioterapią.

Cisplatyna może być stosowana w monoterapii oraz w terapii skojarzonej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjenci dorośli i dzieci

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

W monoterapii, zalecane są dwa następujące schematy dawkowania:

- pojedyncza dawka od 50 do 120 mg/m² powierzchni ciała co 3 do 4 tygodni;
- 15 do 20 mg/m² pc. na dobę przez pięć dni, co 3 do 4 tygodni.

Jeżeli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Typowa dawka wynosi 20 mg/m² pc. lub większa, raz na 3 do 4 tygodni.

W leczeniu raka szyjki macicy cisplatynę stosuje się w skojarzeniu z radioterapią. Zazwyczaj stosowana dawka to 40 mg/m² pc. co tydzień przez 6 tygodni.

Środki ostrożności, które należy wziąć pod uwagę przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia, patrz punkt 4.4.

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub zahamowaniem czynności szpiku kostnego dawkę należy odpowiednio zmniejszyć.

Cisplatynę w postaci roztworu do infuzji przygotowanego zgodnie z instrukcją (patrz punkt 6.6) należy podawać w infuzji dożylną trwającej 6 do 8 godzin.

Należy zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjenta od 2 do 12 godzin przed podaniem cisplatyny i co najmniej przez 6 godzin po podaniu. Nawodnienie jest konieczne do zapewnienia odpowiedniej diurezy podczas i po leczeniu cisplatyną. Nawodnienie uzyskuje się podając we wlewie dożylnym z jednym z następujących roztworów:

- 0,9% roztwór chlorku sodu;
- mieszanina 0,9% roztworu chlorku sodu i 5% roztworu glukozy (1:1).

Nawodnienie przed leczeniem cisplatyną:

infuzja dożylna 100 do 200 ml/godz. przez okres 6 do 12 godzin, całkowita objętość infuzji to co najmniej 1 litr.

Nawodnienie po zakończeniu podawania cisplatyny:

infuzja dożylna kolejnych 2 litrów z szybkością infuzji 100 do 200 ml na godzinę przez okres 6 do 12 godzin.

Wymuszona diureza może okazać się konieczna, jeśli ilość wydalanego moczu jest mniejsza niż 100 do 200 ml/godz. po nawodnieniu. Wymuszoną diurezę można uzyskać podając dożylnie 37,5 g mannitolu w postaci 10% roztworu (375 ml 10% roztworu mannitolu) lub przez podanie leku moczopędnego, jeśli czynność nerek jest prawidłowa.

Należy podać mannitol lub lek moczopędny, gdy dawka podanej cisplatyny jest większa niż 60 mg/m² powierzchni ciała.

Pacjent powinien pić duże ilości płynów przez 24 godziny po infuzji dożylną cisplatyny, aby zapewnić odpowiednie wydalanie moczu.

Sposób podawania

Cisplatin Kabi, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczyć przed podaniem. Instrukcja dotycząca rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Rozcieńczony roztwór powinien być podawany tylko w infuzji dożyłnej (patrz poniżej). Przy podawaniu należy unikać wszystkich wyrobów zawierających aluminium, które mogą wejść w kontakt z cisplatiną (zestawy do infuzji, igły, cewniki, strzykawki), (patrz punkt 6.2).

4.3 Przeciwwskazania

Cisplatiną jest przeciwwskazana u pacjentów:

- z nadwrażliwością na cisplatinę lub na inne związki zawierające platynę, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1),
- ze zdiagnozowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min). Cisplatiną jest nefrotoksyczna,
- w stanie odwodnienia (konieczne jest nawodnienie przed i po podaniu leku, aby zapobiec ciężkim zaburzeniom czynności nerek),
- z zahamowaniem czynności szpiku kostnego,
- z zaburzeniami słuchu. Cisplatiną jest neurotoksyczna (w szczególności ototoksyczna),
- z neuropatią spowodowaną cisplatiną,
- karmiących piersią (patrz punkt 4.6),
- w skojarzeniu z żywymi szczepionkami, w tym ze szczepionką przeciw żółtej febrze (patrz punkt 4.5),
- w skojarzeniu z fenytoiną stosowaną profilaktycznie (patrz punkt 4.5),
- u których występowały zaburzenia związane z nefrotoksycznością, neurotoksycznością i ototoksycznością, ponieważ mogą się one kumulować.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Cisplatiną reaguje z metalicznym aluminium powodując strącenie czarnego osadu platyny. Należy unikać stosowania zestawów infuzyjnych, igieł, cewników i strzykawek zawierających aluminium.

Cisplatiną może być podawana tylko pod nadzorem doświadczonego lekarza onkologa, mającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.

Właściwe monitorowanie oraz postępowanie związane ze stosowaniem produktu leczniczego oraz leczeniem powikłań jest możliwe wyłącznie w przypadku postawienia trafnej diagnozy i dostępności wymaganych warunków leczenia.

Przed i po podaniu cisplatiną należy przeprowadzić badania krwi w celu monitorowania poniższych parametrów:

- czynność nerek,
- czynność wątroby,
- morfologia,
- elektrolity w surowicy (wapń, sód, potas, magnez).

Ponowne podawanie cisplatiną musi zostać odroczone aż do uzyskania prawidłowych wartości następujących parametrów:

- kreatyniny w surowicy <130 $\mu\text{mol/l}$ lub $1,5$ mg/dl,
- mocznika <25 mg/dl,
- białych krwinek $>4,000/\mu\text{l}$ lub $>4,0 \times 10^9/l$,
- płytek krwi $>100,000/\mu\text{l}$ lub $>100 \times 10^9/l$,
- audiogramu: wynik w zakresie wartości prawidłowych.

Reakcje alergiczne

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych zawierających platynę, mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości (podobne do reakcji anafilaktycznych), w większości przypadków w trakcie infuzji, wymagające przerwania infuzji oraz zastosowania odpowiedniego leczenia objawowego (leki przeciwhistaminowe, adrenalina i/lub glikokortykosteroidy). Odnotowywano występowanie reakcji krzyżowych, w niektórych przypadkach zakończonych zgonem w związku ze stosowaniem wszystkich związków platyny (patrz punkt 4.8 i 4.3).

Nefrotoksyczność

Cisplatyna wykazuje ciężką nefrotoksyczność o charakterze kumulacyjnym. Diureza godzinowa na poziomie 100 ml/godz. lub większa zmniejsza nefrotoksyczność wywołaną przez cisplatynę. Można to osiągnąć poprzez nawodnienie pacjenta za pomocą 2 litrów odpowiedniego roztworu podanego dożylnie przed podaniem produktu leczniczego oraz podobne nawodnienie po podaniu cisplatyny (zalecana objętość 2500 ml/m² pc./24 godz.). Jeśli stosowane nawodnienie jest niewystarczające do utrzymania odpowiedniego poziomu diurezy, należy podać odpowiednie leki moczopędne (np. mannitol). Hiperurykemia i hiperalbuminemia mogą predysponować do wystąpienia nefrotoksyczności wywołanej cisplatyną.

Neurotoksyczność

Odnotowano przypadki wystąpienia ciężkiej neuropatii.

Tego rodzaju neuropatie mogą mieć charakter nieodwracalny i objawiać się występowaniem parestezji, arefleksji oraz utratą czucia proprioceptywnego i odczuwaniem wibracji. Odnotowano również przypadki utraty funkcji motorycznych. Konieczne jest wykonywanie badań w regularnych odstępach czasowych. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania u pacjentów z neuropatią obwodową, która nie jest wywołana cisplatyną.

Ototoksyczność

Do 31% pacjentów przyjmujących pojedynczą dawkę cisplatyny 50 mg/m² pc. doznawało objawów ototoksyczności, takich jak szumy uszne i (lub) utrata słuchu w zakresie wysokich częstotliwości (4000-8000 Hz). W rzadkich przypadkach może wystąpić utrata słuchu w zakresie dźwięków mowy. Działanie ototoksyczne może być nasilone u dzieci leczonych cisplatyną. Utrata słuchu może być jedno- lub obustronna z tendencją do nasilenia i częstszego występowania podczas podawania dawek wielokrotnych. Niemniej jednak, w rzadkich przypadkach odnotowywano przypadki głuchoty po podaniu dawki początkowej. Ototoksyczność może ulec nasileniu w przypadku wcześniejszego lub jednoczesnego stosowania napromieniania czaszki i może wykazywać związek z maksymalnym stężeniem cisplatyny w osoczu. Nie wyjaśniono, czy ototoksyczne działanie cisplatyny ma charakter odwracalny. Przed rozpoczęciem leczenia cisplatyną oraz przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia należy wykonać badania audiometryczne. Odnotowano przypadki toksyczności przedśionkowej (patrz punkt 4.8.).

Czynność wątroby i morfologia krwi

Należy kontrolować czynność wątroby oraz morfologię krwi w regularnych odstępach czasowych.

Potencjalne działanie rakotwórcze

W rzadkich przypadkach odnotowywano u ludzi występowanie ostrej białaczki związane ze stosowaniem cisplatyny, któremu zwykle towarzyszyły inne czynniki wywołujące białaczkę.

Cisplatyna wykazuje działanie mutagenne u bakterii i wywołuje aberracje chromosomowe w kulturach komórek zwierzęcych. Działanie rakotwórcze jest możliwe, jednak nie zostało dowiedzione. Cisplatyna

wykazuje działanie teratogenne oraz toksyczne wobec zarodków myszy.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Podczas podawania cisplatyny mogą wystąpić reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Ze względu na możliwość wynaczynienia, zalecane jest ściśle monitorowanie miejsca infuzji pod kątem ewentualnej infiltracji podczas podawania produktu leczniczego. Obecnie nie jest znane swoiste leczenie reakcji wywołanych wynaczynieniem. Należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania u pacjentów z ostrymi infekcjami bakteryjnymi lub wirusowymi.

W przypadku wynaczynienia:

- natychmiast zakończyć infuzję cisplatyny,
- nie usuwać igły, aspirować wynaczynienie z tkanki i przemyć 0,9% roztworem chlorku sodu (jeśli zastosowano roztwór cisplatyny o stężeniu wyższym niż zalecane, patrz punkt 6.6).

OSTRZEŻENIE

Niniejszy lek cytostatyczny charakteryzuje się większą toksycznością, niż zwykle obserwowana podczas chemioterapii przeciwnowotworowej.

Toksyczność spowodowana cisplatyną może być wzmocniona przez skojarzone stosowanie z innymi produktami leczniczymi, które są toksyczne dla wymienionych organów i układów.

Nudności i wymioty mogą być intensywne i wymagać stosownego leczenia lekami przeciwwymiotnymi.

Nudności, wymioty i biegunka występują często po podaniu cisplatyny (patrz punkt 4.8). Te objawy ustępują u większości pacjentów po 24 godzinach. Mniej nasilone wymioty i anoreksja mogą trwać do siedmiu dni po zakończeniu leczenia.

Profilaktyczne podawanie leków przeciwwymiotnych może być skuteczne w łagodzeniu objawów lub zapobieganiu nudnościom i wymiotom. Utrata płynów spowodowana wymiotami i biegunką, musi być wyrównana.

Należy ściśle monitorować pacjenta w zakresie reakcji ototoksyczności, zahamowania czynności szpiku i reakcji anafilaktycznej (patrz punkt 4.8).

Wykazano działanie mutagenne cisplatyny. Może mieć również negatywny wpływ na płodność. Inne leki przeciwnowotworowe okazały się rakotwórcze i możliwość tą powinno się mieć na uwadze, podczas długotrwałego stosowania cisplatyny.

Antykoncepcja

Zarówno mężczyźni jak i kobiety powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i co najmniej przez 6 miesięcy po leczeniu cisplatyną (patrz punkt 4.6).

Ważne informacje o niektórych składnikach produktu leczniczego Cisplatin Kabi

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (9 mg) na ml, czyli przyjmuje się, że jest "wolny od sodu".

Należy to rozważyć w przypadku konieczności stosowania diety z niską zawartością sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje nefrotoksyczne:

Jednoczesne stosowanie leków nefrotoksycznych (np. cefalosporyn, aminoglikozydów, amfoterycyny B, substancji kontrastujących) lub ototoksycznych (np. aminoglikozydów) nasila toksyczne działanie cisplatyny na nerki. W trakcie lub po zakończeniu leczenia cisplatyną zaleca się ostrożność w stosowaniu substancji wydalanych głównie przez nerki, np. leków cytostatycznych, takich jak bleomycyna i metotreksat, ze względu na potencjalnie zmniejszoną czynność nerek.

Toksyczność nerkowa ifosfamidu może być większa, gdy jest stosowany z cisplatyną oraz u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali cisplatynę.

Redukcję poziomu litu we krwi odnotowano w kilku przypadkach po leczeniu cisplatyną w połączeniu z bleomycyną i etopozydem. Dlatego zaleca się monitorowanie poziomu litu.

Jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych zawierających furosemid, hydralazynę, diazoksyd i propranolol może nasilać nefrotoksyczne działanie cisplatyny.

Może być konieczne dostosowanie dawki allopurynolu, kolchicyny, probenecydu lub sulfinpirazonu, jeśli są stosowane razem z cisplatyną, ponieważ cisplatyna powoduje zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy.

Z wyjątkiem pacjentów otrzymujących dawki cisplatyny wyższe niż 60 mg/m² pc., u których wydalanie moczu jest mniejsze niż 1000 ml na 24 godziny, nie należy stosować wymuszonej diurezy przy użyciu diuretyków pętlowych, ze względu na możliwe uszkodzenie układu moczowego oraz ototoksyczność.

Jednoczesne stosowanie ifosfamidu powoduje wzrost wydalania białka.

Leki ototoksyczne:

Jednoczesne stosowanie leków ototoksycznych (np. aminoglikozydy, diuretyki pętlowe) nasila ototoksyczny wpływ cisplatyny na czynność narządu słuchu. Z wyjątkiem pacjentów otrzymujących dawki cisplatyny wyższe niż 60 mg/m² pc., u których wydalanie moczu jest mniejsze niż 1000 ml na 24 godziny, nie należy stosować wymuszonej diurezy przy użyciu diuretyków pętlowych, ze względu na możliwe uszkodzenie układu moczowego oraz ototoksyczność.

Ifosfamid zwiększa ryzyko utraty słuchu wskutek jednoczesnego stosowania z cisplatyną.

Żywe atenuowane szczepionki:

Szczepienie przeciw żółtej febrze jest bezwzględnie przeciwwskazane ze względu na ryzyko ogólnoustrojowej choroby poszczepiennej, mogącej zakończyć się zgonem (patrz punkt 4.3). Ze względu na ryzyko choroby uogólnionej zaleca się stosowanie szczepionek inaktywowanych, jeśli są dostępne.

Nie zaleca się podawania żywych szczepionek przeciwwirusowych w ciągu 3 miesięcy od zakończenia leczenia cisplatyną.

Doustne leki przeciwzakrzepowe:

W przypadku jednoczesnego stosowania cisplatyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych zaleca się regularne monitorowanie wartości wskaźnika protrombinowego (*ang. INR*).

Leki przeciwhistaminowe, pochodne fenotiazyny i inne:

Jednoczesne stosowanie leków przeciwhistaminowych, buklicyny, cyklizyny, loksapiny, meklozyny, fenotiazyn, pochodnych tioksantenu lub trimetobenzamidów może maskować objawy ototoksyczności (takie jak zawroty głowy i szum uszny).

Leki przeciwdrgawkowe:

Stężenie leków przeciwdrgawkowych w surowicy może pozostawać poniżej wartości terapeutycznych w trakcie leczenia cisplatyną.

Cisplatyna może zmniejszać wchłanianie podawanej jednocześnie fenytoiny prowadząc do zmniejszenia kontroli padaczki. Rozpoczynanie leczenia przeciwdrgawkowego fenytoiną w trakcie terapii cisplatyną jest zdecydowanie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pirydoksyna w skojarzeniu z altretaminą:

W randomizowanym badaniu dotyczącym leczenia zaawansowanego raka jajnika jednoczesne podanie pirydoksyny i altretaminy (heksametylomelaminy) z cisplatyną miało negatywny wpływ na odpowiedź na leczenie.

Paklitaksel:

Leczenie cisplatyną przed podaniem infuzji paklitakselu może zmniejszać klirens paklitakselu o 33% i dlatego może nasilać jego neurotoksyczność (u 70% lub więcej pacjentów).

Inne:

Jednoczesne stosowanie mielosupresantów lub radioterapii zwiększy działanie mielosupresyjne cisplatyny.

Cisplatyna w skojarzeniu z bleomycyną i winblastyną może prowadzić do zespołu Raynauda.

W badaniu obejmującym pacjentów z rakiem przerzutowym lub zaawansowanym, leczenie skojarzone docetaksemem i cisplatyną powodowało cięższe działania neurotoksyczne (zależne od dawki i przeważnie typu neuropatii czuciowej), niż każdy z tych leków podawany w monoterapii, w podobnych dawkach.

Środki chelatujące, takie jak penicylamina, mogą zmniejszać skuteczność cisplatyny.

Podczas jednoczesnego stosowania cisplatyny i cyklosporyny, należy brać pod uwagę zwiększoną immunosupresję z ryzykiem limfoproliferacji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktacjęKobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie trwania leczenia i do 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania cisplatyny u kobiet w okresie ciąży. Jednakże w oparciu o farmakologiczne właściwości, podejrzewa się toksyczne działanie cisplatyny na płód. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozmnażanie i przelóżyskowy wpływ rakotwórczy (patrz punkt 5.3). Nie należy podawać cisplatyny kobietom w okresie ciąży, chyba że jest to konieczne.

Karmienie piersią

Cisplatyna przenika do mleka kobiecego. Pacjentki leczone cisplatyną nie mogą karmić piersią.

Płodność

Pacjentom, którzy planują posiadanie dzieci po zakończeniu leczenia cisplatyną zaleca się konsultację genetyczną. Cisplatyna może powodować czasową lub trwałą niepłodność. Należy rozważyć kriokonserwację nasienia przed rozpoczęciem leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, profile działań niepożądanych (jak nefrotoksyczność) mogą w nieznacznym lub umiarkowanym stopniu wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Dlatego pacjenci, u których występują takie działania (np. senność lub wymioty), powinni unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zależą od zastosowanej dawki i mogą być skumulowane.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (>10%) po zastosowaniu cisplatyny były zaburzenia hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia i niedokrwistość), żołądkowo-jelitowe (jadłowstręt, nudności, wymioty i biegunka), zaburzenia ucha (uszkodzenie słuchu), zaburzenia czynności nerek (niewydolność nerek, nefrotoksyczność, hiperurykemia) i gorączka.

U około jednej trzeciej pacjentów po podaniu pojedynczej dawki cisplatyny zgłaszano ciężkie toksyczne działania na nerki, szpik kostny i uszy. Działania te są zwykle zależne od dawki i kumulują się. Ototoxiczność może być cięższa u dzieci.

Częstość występowania działań niepożądanych określono według następującej konwencji:

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 ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane zgłoszone podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (klasyfikacja MedRA).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość działań niepożądanych	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Posocznica
	Nieznana	Zakażenia ^a
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (włączając cysty i polipy)	Rzadko	Ostra białaczka
Zakażenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Zahamowanie czynności szpiku kostnego, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość
	Nieznana	Niedokrwistość hemolityczna z dodatnim odczynem Coombsa
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje anafilaktoidalne ^b
	Rzadko	Immunosupresja
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Zwiększona aktywność amylazy we krwi, zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hiponatremia
	Niezbyt często	Hipomagnezemia
	Rzadko	Hipercholesterolemia
	Nieznana	Odwodnienie, hipokaliemia, hipofosfatemia, hiperurykemia, hipokalcemia, tężyczka

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość działań niepożądanych	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Neurotoksyczność
	Rzadko	Konwulsje, neuropatia obwodowa, leukoencefalopatia, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii
	Bardzo rzadko	Drgawki
	Nieznana	Udar mózgu, udar krwotoczny, udar niedokrwienny, utrata smaku, zapalenie tętnic mózgowych, objaw Lhermitte'a, mielopatia, neuropatia autonomiczna
Zaburzenia oka	Rzadko	Pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, zaburzenia ruchów gałek ocznych
	Nieznana	Niewyraźne widzenie, daltonizm nabyty, ślepotą korową, zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, pigmentacja siatkówki
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Ototoksyczność
	Nieznana	Szum w uszach, głuchota
Zaburzenia serca	Często	Arytmia, bradykardia, tachykardia
	Rzadko	Zawał mięśnia sercowego, ciężka choroba wieńcowa
	Bardzo rzadko	Zatrzymanie akcji serca
	Nieznana	Zaburzenia serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zapalenie żył
	Rzadko	Nadciśnienie
	Nieznana	Mikroangiopatia zakrzepowa (zespół hemolityczno-mocznicowy), zespół Raynauda
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność, zapalenie płuc, niewydolność oddechowa
	Nieznana	Zator tętnicy płucnej
Zaburzenia żołądka i jelit	Rzadko	Zapalenie jamy ustnej
	Nieznana	Wymioty, nudności, jadłowstręt, czkawka, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i bilirubiny we krwi
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Rumień, owrzodzenie skóry, miejscowy obrzęk i ból
	Nieznana	Wysypka, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	Nieznana	Skurcz mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek ^c , zaburzenia czynności kanalików nerkowych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	Nieprawidłowa spermatogeneza i owulacja, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Nieznana	Gorączka (bardzo często), osłabienie, złe samopoczucie, wynacznienie w miejscu wkłucia ^d
Badania diagnostyczne	Rzadko	Zmniejszone stężenie albumin we krwi

^a Powikłania związane z infekcjami w niektórych przypadkach prowadziły do śmierci pacjenta.

^b Zgłaszane objawy związane z reakcją anafilaktyczną, takie jak obrzęk twarzy, świszczący oddech, skurcz oskrzeli, tachykardia, niedociśnienie zostaną podane w nawiasach w tabeli zdarzeń niepożądanych.

^c Zwiększenie stężenia kreatyniny oraz azotu mocznikowego we krwi, kwasu moczowego w osoczu i (lub) zmniejszenie klirensu kreatyniny zostało zaklasyfikowane wspólnie jako upośledzenie czynności/niewydolność nerek.

^d Miejscowa toksyczność wobec tkanek miękkich w tym zapalenie tkanki łącznej, zwłóknienia i martwica (często), ból (często), obrzęk (często), rumień (często) będące wynikiem wynacznienia.

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301

faks: +48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Skuteczne nawodnienie i diureza osmotyczna mogą pomóc w zmniejszeniu toksyczności, pod warunkiem, że zostaną zastosowane natychmiast po przedawkowaniu.

Ostre przedawkowanie cisplatyny może spowodować niewydolność nerek, niewydolność wątroby, głuchotę, toksyczność w stosunku do narządu wzroku (w tym odwarstwienie siatkówki), istotną mielosupresję, niereagujące na leczenie nudności i wymioty, zapalenie nerwów. Przedawkowanie może być przyczyną zgonu pacjenta.

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania cisplatyny. Nawet hemodializa przeprowadzona do 4 godzin po przedawkowaniu ma niewielki wpływ na eliminację cisplatyny z organizmu na skutek jej szybkiego i silnego wiązania się z białkami.

W przypadku przedawkowania należy zastosować ogólne środki wspomagające.

Napady drgawkowe mogą być leczone z zastosowaniem odpowiednich leków przeciwdrgawkowych. Należy codziennie monitorować czynność nerek, układu krążenia i morfologię krwi w celu oceny potencjalnej toksyczności dla tych układów i narządów. Należy uważnie kontrolować również poziom magnezu i wapnia w surowicy oraz objawy nadwrażliwości mięśni. W przypadku nasilenia objawów tężyczkii należy podać dodatkowe elektrolity. Należy monitorować poziom enzymów wątrobowych oraz kwasu moczowego w surowicy po przedawkowaniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA01.

Mechanizm działania

Cisplatyna jest nieorganicznym związkiem, zawierającym metal ciężki [cis-diaminodichloroplatynę (II)]. Cisplatyna hamuje syntezę DNA, tworząc krzyżowe wiązania. W mniejszym stopniu są hamowane syntezy białka i RNA.

Chociaż najważniejszym mechanizmem działania cisplatyny wydaje się hamowanie syntezy DNA, inne mechanizmy mogą również przyczyniać się do aktywności przeciwnowotworowej cisplatyny, w tym zwiększenie immunogenności nowotworu. Onkolityczne właściwości cisplatyny są porównywalne z właściwościami związków alkilujących. Cisplatyna wykazuje także działanie immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie i przeciwbakteryjne. Cisplatyna prawdopodobnie działa niezależnie od fazy cyklu komórkowego. Działanie cytotoksyczne cisplatyny jest spowodowane wiązaniem się ze wszystkimi zasadami DNA, z preferencją dla pozycji N-7 guaniny i adenozyne.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym, cisplatyna ulega szybkiej dystrybucji do tkanek; cisplatyna słabo penetruje ośrodkowy układ nerwowy. Największe stężenia osiąga w wątrobie, nerkach, pęcherzu moczowym, tkankach mięśni, skórze, jądrach, gruczole krokowym, trzustce i śledzionie.

Eliminacja

Po podaniu w infuzji dożylniej eliminacja przesączalnej, niezwiązanej z białkami cisplatyny odbywa się dwufazowo, początkowy i końcowy czas półtrwania wynosi odpowiednio 10-20 minut i 32-53 minut. Całkowita eliminacja całej ilości platyny przebiega trójfazowo, z okresami półtrwania wynoszącymi odpowiednio 14 minut, 274 minuty i 53 dni.

Cisplatyna wiąże się z białkami osocza w 90%.

Wydalanie odbywa się głównie z moczem: 27- 43% podanej dawki jest odzyskiwane w moczu w ciągu pierwszych pięciu dni po zakończeniu leczenia. Platyna jest również wydalana z żółcią.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność przewlekła

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym obserwowano uszkodzenia nerek, zahamowanie czynności szpiku kostnego, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i ototoksyczność.

Mutagenność i rakotwórczość

W licznych badaniach *in vitro* i *in vivo* cisplatyna wykazuje właściwości mutagenne (testy bakteryjne, zaburzenia chromosomowe w komórkach zwierzęcych i hodowlach tkankowych). W badaniach długotrwałych wykazano rakotwórcze działanie cisplatyny u myszy i szczurów.

Toksyczny wpływ na rozmnażanie

U myszy obserwowano supresję czynności gonad, prowadzącą do zaniku miesiączkowania lub azoospermii, które mogą być nieodwracalne i prowadzić do niepłodności. U samic myszy cisplatyna wywoływała zmiany morfologiczne w jajnikach, powodując częściową i przemijającą niepłodność.

Badania na szczurach wykazały, że narażenie na działanie cisplatyny podczas ciąży może powodować nowotwory u dorosłego potomstwa.

Cisplatyna jest embriotoksyczna u myszy i szczurów, zniekształcenia zgłaszano u obu gatunków. Cisplatyna przenika do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

Sodu chlorek

Kwas solny stężony (do ustalenia pH)

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dopuszczać do kontaktu z aluminium. Cisplatyna może wchodzić w reakcje z metalem (aluminium) tworząc czarny osad platyny. Nie należy stosować wszelkich materiałów zawierających aluminium, takich jak zestawy infuzyjne, igły, cewniki i strzykawki. Cisplatyna rozkłada się po rozpuszczeniu w środowisku o małej zawartości chlorku; stężenie chlorku powinno być równoważne do co najmniej 0,45% chlorku sodu.

Przeciwutleniacze (takie jak pirosiarczyn sodu), dwuwęglany (dwuwęglan sodu), siarczany, fluorouracyl i paklitaksel mogą inaktywować cisplatynę w zestawach infuzyjnych.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem: 2 lata

Po rozcieńczeniu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną w ciągu 8 godzin w temperaturze 15-25°C i przez 14 dni w temperaturze 15-25°C, chroniąc od światła.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony roztwór należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt leczniczy nie jest zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przygotowanego roztworu ponosi osoba podająca lek. Rozcieńczony roztwór należy chronić od światła. Nie przechowywać rozcieńczonych roztworów w lodówce ani zamrażarce.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Jeśli roztwór nie jest przejrzysty lub zawiera nierozpuszczone cząstki nie należy go podawać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiołka zawierająca 10 ml, 20 ml, 50 ml lub 100 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

10 ml koncentratu w fiołce o pojemności 20 ml z oranżowego szkła (typu I) z korkiem z gumy chlorobutyłowej z aluminiowym uszczelnieniem i zieloną nakładką z PP typu „flip-off”, w tekturowym pudełku.

20 ml koncentratu w fiołce o pojemności 20 ml z oranżowego szkła (typu I) z korkiem z gumy chlorobutyłowej z aluminiowym uszczelnieniem i niebieską nakładką z PP typu „flip-off”, w tekturowym pudełku.

50 ml koncentratu w fiolce o pojemności 50 ml z oranżowego szkła (typu I) z korkiem z gumy chlorobutyłowej z aluminiowym uszczelnieniem i żółtą nakładką z PP typu „flip-off”, w tekturowym pudełku.

100 ml koncentratu w fiolce o pojemności 100 ml z oranżowego szkła (typu I) z korkiem z gumy chlorobutyłowej z aluminiowym uszczelnieniem i fioletową nakładką z PP typu „flip-off”, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

- 1 x 10 ml fiolka
- 1 x 20 ml fiolka
- 1 x 50 ml fiolka
- 1 x 100 ml fiolka

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Instrukcja dotycząca przygotowywania i postępowania z produktem leczniczym

Należy przestrzegać lokalnych zaleceń dotyczących postępowania z lekami cytotoksycznymi.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych, należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z cisplatiną.

Rozcieńczenie należy wykonywać w warunkach jałowych w komorze ochronnej, przez wyszkolony personel, w miejscu specjalnie do tego wyznaczonym. Należy nosić ubranie i rękawice ochronne. Jeżeli komora ochronna nie jest dostępna, odzież ochronna powinna zostać uzupełniona o maskę na twarz i okulary ochronne. Należy zastosować środki ostrożności, aby nie dopuścić do kontaktu produktu leczniczego ze skórą i błonami śluzowymi. W przypadku kontaktu roztworu ze skórą, zanieczyszczone miejsce należy natychmiast przemyć wodą z mydłem. W przypadku kontaktu roztworu ze skórą obserwowano mrowienie, pieczenie i zaczerwienienie skóry. W razie kontaktu z błonami śluzowymi należy natychmiast przepłukać je obficie wodą. Po wdychaniu roztworu opisywano duszności, ból w klatce piersiowej, podrażnienie gardła i nudności.

W przypadku rozlania, użytkownicy powinni założyć rękawice i zebrać rozlany materiał przeznaczoną do tego celu gąbką. Zanieczyszczoną powierzchnię należy dwukrotnie przemyć wodą. Umieścić wszystkie roztwory i gąbki w plastikowej torbie i szczelnie ją zamknąć.

Kobiety w ciąży muszą unikać kontaktu z lekami cytotoksycznymi. Należy zachować szczególną ostrożność przy usuwaniu wydaliny i wymiocin.

Jeśli roztwór pozostaje mętny lub osad nie rozpuszcza się, fiolkę należy usunąć.

Uszkodzoną fiolkę należy traktować z taką samą ostrożnością, jak zanieczyszczone odpady. Zanieczyszczone odpady należy przechowywać we właściwie oznakowanych pojemnikach na odpady. Patrz punkt "Usuwanie pozostałości".

Przygotowanie do podawania dożylnego

Należy pobrać z fiolki potrzebną ilość roztworu, po czym rozcieńczyć go w co najmniej 1 litrze następujących roztworów:

- 0,9% (9 mg/ml) roztworze chlorku sodu,
- mieszanina 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu i 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy (1:1)

(końcowe stężenia: 0,45% (4,5 mg/ml) roztwór chlorku sodu, 2,5% (25 mg/ml) roztwór glukozy).

Przed użyciem roztwór należy zawsze obejrzeć. Należy stosować jedynie przezroczyste roztwory, wolne od cząstek stałych.

NIE DOPUSZCZAĆ do kontaktu z materiałami do iniekcji zawierającymi aluminium.

NIE PODAWAĆ w postaci nierozcieńczonej.

W odniesieniu do chemicznej i fizycznej stabilności nierozcieńczonych roztworów, patrz punkt 6.3.

Do jednorazowego użytku. Należy usunąć wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi odpadów cytotoksycznych.

Przygotowanie roztworów do wstrzykiwań dożylnych – Ostrzeżenia

Tak jak w przypadku wszystkich innych leków potencjalnie toksycznych, niezbędne są środki ostrożności przy przygotowywaniu i podawaniu roztworu cisplatyny. Możliwe są zmiany skórne w razie przypadkowego narażenia na działanie produktu leczniczego. Wskazane jest, aby nosić rękawiczki ochronne. W przypadku kontaktu cisplatyny ze skórą lub błonami śluzowymi, należy przemyć skórę lub błonę śluzową wodą i mydłem.

Należy przestrzegać procedur właściwego przygotowania i usuwania pozostałości leków przeciwnowotworowych.

Przed podaniem pacjentowi należy sprawdzić czy roztwór jest przezroczysty i czy nie zawiera zanieczyszczeń.

Usuwanie pozostałości

Wszelkie materiały użyte do przygotowania i podawania lub materiały, które w jakikolwiek sposób weszły w kontakt z cisplatyną należy usunąć zgodnie z lokalnymi zaleceniami dotyczącymi postępowania z odpadami cytotoksycznymi. Pozostałości produktów leczniczych jak również wszystkie materiały użyte do rozcieńczenia i podania muszą zostać zniszczone zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi odpadów niebezpiecznych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22197

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.10.2014 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**