

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cisplatin Mylan, 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 50 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg cisplatyny.

Jedna fiolka 100 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 100 mg cisplatyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy ml roztworu zawiera 9 mg (<1 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego roztwór niezawierający cząstek stałych.

pH roztworu zawiera się w granicach od 3,5 do 6,5.

Osmolarność roztworu zawiera się w granicach od 262 do 363 mOsm/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Cisplatin Mylan jest przeznaczony do stosowania w leczeniu:

zaawansowanej lub przerzutowej postaci raka jąder,

zaawansowanej lub przerzutowej postaci raka jajników,

zaawansowanej lub przerzutowej postaci raka pęcherza moczowego,

zaawansowanej lub przerzutowej postaci płaskonabłonkowego raka głowy i szyi,

zaawansowanej lub przerzutowej postaci niedrobnokomórkowego raka płuc,

zaawansowanej lub przerzutowej postaci drobnokomórkowego raka płuc.

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

Cisplatinę można stosować w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i populacja pediatryczna

Dawkowanie cisplatyny uzależnione jest od choroby podstawowej, oczekiwanej reakcji oraz od tego, czy cisplatyna stosowana jest w monoterapii czy jako składnik chemioterapii skojarzonej. Wskazówki dotyczące dawkowania dotyczą zarówno pacjentów dorosłych, jak i populacji pediatrycznej.

W monoterapii zalecane są dwa następujące schematy dawkowania:

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

Jeśli cisplatyna jest stosowana w chemioterapii skojarzonej, wówczas dawkę należy zmniejszyć. Zwykle stosowana dawka to 20 mg/m² pc. lub większa podawana raz na 3 do 4 tygodni.

W leczeniu raka szyjki macicy cisplatyna stosowana jest w skojarzeniu z radioterapią. Zwykle stosowana dawka to 40 mg/m² pc. raz na tydzień przez 6 tygodni.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub zahamowaniem czynności szpiku kostnego
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub supresją szpiku kostnego dawkę produktu leczniczego należy odpowiednio zmniejszyć.

Ostrzeżenia i środki ostrożności, które należy brać pod uwagę przed rozpoczynaniem kolejnego cyklu leczenia, patrz punkt 4.4.

Cisplatynę w postaci roztworu do infuzji przygotowanego zgodnie z instrukcją (patrz punkt 6.6) należy podawać we wlewie dożylnym trwającym od 6 do 8 godzin.

Należy utrzymywać odpowiedni poziom nawodnienia pacjenta począwszy od 2 do 12 godzin przed podaniem cisplatyny do co najmniej 6 godzin po podaniu cisplatyny. Nawadnianie pacjenta jest konieczne do zapewnienia odpowiedniego poziomu diurezy w trakcie oraz po zakończeniu podawania cisplatyny. Cel ten osiąga się poprzez podawanie we wlewie dożylnym jednego z następujących roztworów:

- 0,9% roztworu chlorku sodu;
- mieszaniny 0,9% roztworu chlorku sodu i 5% roztworu glukozy w stosunku 1:1.

Nawadnianie przed podaniem cisplatyny:

Wlew dożylny z szybkością od 100 do 200 ml/h przez okres od 6 do 12 godzin, przy czym całkowita objętość wlewu powinna wynosić co najmniej 1 l.

Nawadnianie po zakończeniu podawania cisplatyny:

Podanie kolejnych 2 l we wlewie dożylnym z szybkością od 100 do 200 ml/h przez okres od 6 do 12 godzin.

Jeśli po nawodnieniu ilość wydalanego moczu będzie mniejsze niż 100 do 200 ml/h, wówczas konieczne może okazać się zastosowanie wymuszonej diurezy. Wymuszoną diurezę można uzyskać, podając dożylnie 37,5 g mannitolu w postaci 10% roztworu (375 ml 10% roztworu mannitolu) lub – jeśli czynność nerek jest prawidłowa - podając lek moczopędny. Stosowanie mannitolu lub leku moczopędnego jest ponadto konieczne, jeśli podawana dawka cisplatyny jest większa niż 60 mg/m² powierzchni ciała.

Aby zapewnić odpowiedni poziom wydalania moczu, pacjent musi pić duże ilości płynów w okresie 24 godzin po zakończeniu wlewu cisplatyny.

Sposób podania

Przed podaniem produktu leczniczego Cisplatin Mylan, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczyć.

Rozcieńczony roztwór należy podawać wyłącznie dożylnie, drogą wlewu (patrz powyżej). Do podawania produktu leczniczego należy unikać stosowania jakichkolwiek wyrobów medycznych zawierających aluminium, które mogłyby wchodzić w kontakt z cisplatyną (zestawy infuzyjne, igły, cewniki, strzykawki) (patrz punkt 6.2).

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego
Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Cisplatyna jest przeciwwskazana u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub inne związki zawierające platynę, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min) – cisplatyna jest nefrotoksyczna,
- odwodnionych (aby zapobiec poważnym zaburzeniom czynności nerek, konieczne jest nawadnianie przed i po podaniu cisplatyny),
- z zahamowaniem czynności szpiku kostnego,
- z zaburzeniami słuchu – cisplatyna jest neurotoksyczna (w szczególności ototoksyczna),
- z neuropatią spowodowaną przez cisplatynę,
- w skojarzeniu z żywymi szczepionkami, w tym szczepionką przeciwko żółtej gorączce (patrz punkt 4.5),
- w skojarzeniu ze stosowaną profilaktycznie fenytoiną (patrz punkt 4.5).

Pacjentki stosujące cisplatynę nie powinny karmić piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Cisplatyna reaguje z metalicznym aluminium, tworząc czarny precypitat platyny. W związku z tym należy unikać stosowania jakichkolwiek zawierających aluminium zestawów do podawania wlewów dożylnych, cewników i strzykawk.

Cisplatynę należy podawać pod ścisłym nadzorem odpowiednio wykwalifikowanego lekarza wyspecjalizowanego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Odpowiednie monitorowanie leczenia i leczenie jego powikłań jest możliwe tylko w warunkach umożliwiających odpowiednią diagnostykę i leczenie.

Przed rozpoczęciem podawania cisplatyny, w trakcie jej podawania oraz po zakończeniu jej podawania konieczne jest oznaczanie następujących parametrów czynnościowych dotyczących poszczególnych narządów wewnętrznych:

- parametrów czynnościowych nerek,
- parametrów czynnościowych wątroby,
- parametrów czynnościowych układu krwiotwórczego (liczba krwinek białych, krwinek czerwonych i płytek krwi),
- stężenia elektrolitów w surowicy (wapnia, sodu, potasu, magnezu).

Oznaczenia te należy powtarzać co tydzień przez cały okres leczenia cisplatyną.

Kolejne podanie cisplatyny należy odroczyć do momentu stwierdzenia prawidłowych wartości następujących parametrów:

- stężenia kreatyniny w surowicy ≤ 130 $\mu\text{mol/l}$, czyli $<1,5$ mg/dl,
- stężenia mocznika <25 mg/dl,
- liczby krwinek białych $>4000/\mu\text{l}$, czyli $>4 \times 10^9/\text{l}$,
- liczby płytek krwi $>100\ 000/\mu\text{l}$, czyli $>100 \times 10^9/\text{l}$,
- audiogramu (jego wyniki muszą mieścić się w zakresach norm).

Nefrotoksyczność

Cisplatyna wykazuje ciężkie kumulacyjne działanie nefrotoksyczne. Ryzyko działania nefrotoksycznego zmniejsza wymuszona diureza wskutek nawadniania bądź wskutek nawadniania i stosowania odpowiednich leków moczopędnych przed i po podaniu cisplatyny. Utrzymanie diurezy

na poziomie co najmniej 100 ml/h minimalizuje działanie nefrotoksyczne cisplatyny. Osiągnąć to można poprzez nawodnienie pacjenta 2 litrami odpowiedniego roztworu dożylnego przed rozpoczęciem podawania cisplatyny oraz podobnym nawodnieniem po zakończeniu podawania cisplatyny (zaleca się podawanie 2500 ml/m²/dobę) (patrz punkt 4.2). Jeśli intensywne nawadnianie nie wystarcza do utrzymania diurezy na odpowiednim poziomie, można podać osmotyczny lek moczopędny (np. mannitol).

Hiperurykemia i hiperalbuminemia mogą predysponować do wystąpienia nefrotoksyczności wywoływanej przez cisplatynę.

Neuropatie

Opisywano przypadki ciężkich neuropatii.

Neuropatie te mogą być odwracalne i objawiać się parestezjami, arefleksją, utratą czucia proprioceptywnego i czucia wibracji. Opisywano też utratę motoryki. Należy przeprowadzać w regularnych odstępach czasu badania neurologiczne.

Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów z neuropatią obwodową niewywołaną przez cisplatynę.

Ototoksyczność

Działania ototoksyczne stwierdzano nawet u 31% pacjentów otrzymujących pojedynczą dawkę cisplatyny wynoszącą 50 mg/m² pc.; objawiają się one szumem usznym i (lub) utratą słuchu w zakresie wysokich częstotliwości (od 4000 do 8000 Hz). Sporadycznie może też dochodzić do utraty zdolności słyszenia dźwięków konwersacyjnych. Działanie ototoksyczne może być bardziej wyrażone u dzieci otrzymujących cisplatynę. Utrata słuchu może być jedno- lub obustronna i zwykle jest częstsza i bardziej nasilona przy dawkach wielokrotnych, choć rzadko opisywano całkowitą utratę słuchu już po pierwszej dawce cisplatyny. Działanie ototoksyczne może być bardziej nasilone u pacjentów poddawanych uprzednio napromienianiu głowy i może być związane z maksymalnym stężeniem cisplatyny w osoczu. Nie wiadomo, czy ototoksyczność wywołwana przez cisplatynę jest odwracalna. Przed rozpoczęciem leczenia cisplatyną oraz przed każdym następnym podaniem tego leku powinno się wykonać staranną audiometrię. Opisywano też toksyczny wpływ na błędnik (patrz punkt 4.8).

Pacjent powinien mieć wykonany audiogram przed rozpoczęciem leczenia cisplatyną oraz przed każdym kolejnym cyklem leczenia (patrz punkt 4.8).

Zjawiska alergiczne

Jak w przypadku innych produktów zawierających platynę, mogą wystąpić – w większości przypadków podczas wlewu – reakcje nadwrażliwości (reakcje anafilaktoidalne), które wymagają przerwania wlewu i zastosowania odpowiedniego leczenia objawowego (leków przeciwhistaminowych, adrenaliny i (lub) glikokortykosteroidów). W przypadku wszystkich związków platyny opisywano reakcje krzyżowe, które w niektórych przypadkach prowadziły do zgonu (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Czynność wątroby i układu krwiotwórczego

Czynność układu krwiotwórczego i wątroby muszą być monitorowane w regularnych odstępach czasu.

Działanie rakotwórcze

U ludzi stwierdzono rzadką koincydencję rozwoju ostrej białaczki i stosowania cisplatyny, co generalnie wiązano ze stosowaniem innych leków o właściwościach leukemogennych.

Cisplatyna jest mutagenem bakteryjnym i wywołuje aberracje chromosomowe w hodowlach komórek zwierzęcych. Możliwe, że związek ten ma działanie rakotwórcze, jednak działania tego dotychczas nie wykazano. Cisplatyna wykazuje działanie teratogenne i embriotoksyczne u myszy (patrz punkt 5.3).

Reakcje w miejscu podania

Podczas stosowania cisplatyny mogą wystąpić reakcje w miejscu podania. Ze względu na ryzyko wynaczynienia zaleca się uważne monitorowanie miejsca podawania wlewu w kierunku ewentualnego

nacieku podczas podawania leku. Nie opracowano dotychczas żadnego swoistego sposobu postępowania w przypadku reakcji wskutek wynaczynienia.

U pacjentów z ostrymi zakażeniami bakteryjnymi lub wirusowymi konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności.

W przypadku wynaczynienia:

- natychmiast przerwać podawanie wlewu cisplatyny,
- nie zmieniać położenia igły, zaaspirować wynaczyniony roztwór z tkanek i przepłukać 0,9% roztworem chlorku sodu (jeśli zastosowano roztwór cisplatyny o stężeniu większym niż zalecane, patrz punkt 6.6).

OSTRZEŻENIE

Ten produkt cytostatyczny charakteryzuje się znacznie większą toksycznością niż inne zazwyczaj stosowane leki w chemioterapii nowotworów.

Toksyczne działanie na nerki ma przede wszystkim charakter kumulacyjny, jest ciężkie i wymaga stosowania szczególnych środków ostrożności podczas leczenia cisplatyną (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Działanie toksyczne cisplatyny może być nasilane przez jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych działających toksycznie na dane narządy lub układy narządów.

Nudności i wymioty mogą być bardzo nasilone i wymagają odpowiedniego leczenia przeciwwymiotnego.

Nudności, wymioty i biegunka często występują po podaniu cisplatyny (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów objawy te ustępują po 24 godzinach. Mniej nasilone nudności i jadłowstręt mogą utrzymywać się jeszcze przez siedem dni po zakończeniu podawania leku.

W łagodzeniu lub zapobieganiu nudnościom i wymiotom może być skuteczne profilaktyczne podawanie leków przeciwwymiotnych.

Należy wyrównywać utratę płynów wywołaną przez wymioty i biegunkę.

Konieczne jest też ściśle monitorowanie w kierunku ototoksyczności, mielosupresji i reakcji anafilaktycznych (patrz punkt 4.8).

Wykazano właściwości mutagenne cisplatyny. Może ona też powodować bezpłodność. Wykazano, że inne związki przeciwnowotworowe mogą działać rakotwórczo, i ryzyko to powinno się brać pod uwagę przy długotrwałym stosowaniu cisplatyny.

Mężczyźni i kobiety powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas stosowania cisplatyny oraz przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Cisplatin Mylan

Ten produkt leczniczy zawiera 9 mg sodu w 1 ml. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje nefrotoksyczne

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych wykazujących działanie nefrotoksyczne (np. cefalosporyn, aminoglikozydów, amfoterycyny B, środków kontrastujących) lub ototoksyczne (np. aminoglikozydów) nasila działanie toksyczne cisplatyny na nerki. W trakcie lub po zakończeniu stosowania cisplatyny zaleca się zachowanie ostrożności przy stosowaniu substancji eliminowanych głównie przez nerki, np. cytostatyków, takich jak bleomycyna czy metotreksat, ze względu na ryzyko

ograniczonego wydalania ich przez nerki.

Toksyczny wpływ ifosfamidu na nerki może być bardziej nasilony, kiedy jest on stosowany jednocześnie z cisplatyną bądź kiedy jest on stosowany u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej cisplatynę.

Odnotowano kilka przypadków zmniejszenia stężenia litu we krwi po leczeniu cisplatyną stosowaną w skojarzeniu z bleomycyną i etopozydem. W związku z tym zaleca się monitorowanie stężenia litu.

Działanie nefrotoksyczne cisplatyny może być nasilane przez jednoczesne stosowanie leków hipotensyjnych, w których skład wchodzi furosemid, hydralazyna, diazoksyd lub propranolol.

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

Z wyjątkiem pacjentów otrzymujących cisplatynę w dawkach większych niż 60 mg/m² pc., u których ilość wydalanego moczu jest mniejsza od 1000 ml/dobę, nie należy stosować wymuszonej diurezy za pomocą diuretyków pętlowych ze względu na ryzyko uszkodzenia dróg moczowych i ototoksyczności.

Jednoczesne stosowanie ifosfamidu powoduje zwiększone wydalanie białka z moczem.

Substancje ototoksyczne

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych wykazujących działanie ototoksyczne (np. aminoglikozydów, diuretyków pętlowych) nasila działanie toksyczne cisplatyny na czynność narządu słuchu. Z wyjątkiem pacjentów otrzymujących cisplatynę w dawkach większych niż 60 mg/m² pc., u których ilość wydalanego moczu jest mniejsza niż 1000 ml/dobę, nie należy stosować wymuszonej diurezy za pomocą diuretyków pętlowych ze względu na ryzyko uszkodzenia nerkowych dróg moczowych i ototoksyczności.

Ifosfamid może nasilać utratę słuchu spowodowaną przez cisplatynę.

Żywe szczepionki atenuowane

Podawanie szczepionki przeciw żółtej gorączce jest ściśle przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowej choroby poszczepiennej prowadzącej do zgonu (patrz punkt 4.3). Ze względu na ryzyko uogólnionego odczynu zaleca się stosowanie szczepionki inaktywowanej, jeśli takowa jest dostępna.

Nie zaleca się podawania żywych szczepionek przeciwwirusowych w okresie trzech miesięcy po zakończeniu leczenia cisplatyną.

Doustne leki przeciwzakrzepowe

W przypadku jednoczesnego stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych zaleca się regularne kontrolowanie INR.

Leki przeciwhistaminowe, pochodne fenotiazyny i inne produkty lecznicze

Jednoczesne stosowanie leków przeciwhistaminowych, bukliczyny, cyklizyny, loksapiny, meklozyny, pochodnych fenotiazyny, pochodnych tioksantenu lub pochodnych trimetobenzamidu może maskować objawy ototoksyczności (np. zawroty głowy i szum uszny).

Substancje przeciwdrgawkowe

Podczas stosowania cisplatyny stężenie leków przeciwdrgawkowych w surowicy może pozostawać na subterapeutycznym poziomie.

Cisplatyna może zmniejszać wchłanianie jednocześnie stosowanej fenytoiny, prowadząc do

zmniejszenia kontroli padaczki. Podczas leczenia cisplatyną ściśle przeciwwskazane jest rozpoczynanie leczenia przeciwdrgawkowego fenytoiną (patrz punkt 4.3).

Leczenie skojarzone piroksydyną i altretaminą

W randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym leczenia zaawansowanego raka jajnika stwierdzono niekorzystny wpływ na czas odpowiedzi na leczenie, kiedy pirydoksyna była stosowana w skojarzeniu z altretaminą (heksametylomelaminą) i cisplatyną.

Paklitaksel

Podanie cisplatyny przed wlewem dożylnym paklitakselu może zmniejszać klirens tego drugiego o 33% i w związku z tym zwiększać działanie neurotoksyczne.

Inne

Jednoczesne stosowanie leków mielosupresyjnych lub napromieniania zwiększa działanie mielosupresyjne cisplatyny.

Cisplatyna podawana w skojarzeniu z bleomycyną i winblastyną może prowadzić do pojawienia się objawu Raynauda.

W badaniu z udziałem pacjentów z przerzutowymi lub zaawansowanymi nowotworami złośliwymi stosowanie docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną prowadziło do bardziej nasilonych działań neurotoksycznych (zależnych od dawki i o charakterze czuciowym) niż każdy z tych leków stosowany w monoterapii w podobnych dawkach.

Związki chelatujące, np. penicylamina, mogą zmniejszać skuteczność cisplatyny.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone lub brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania cisplatyny u kobiet w ciąży. Jednakże na podstawie właściwości farmakologicznych cisplatyny należy spodziewać się, że będzie ona wywierała toksyczny wpływ na płód. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na rozrodczość i przełożyskowe działanie rakotwórcze (patrz punkt 5.3).

Cisplatyny nie powinno się stosować podczas ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne lub u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Karmienie piersią

Dostępne z badań na zwierzętach dane farmakodynamiczne/toksykologiczne wykazały przenikanie cisplatyny/jej metabolitów do mleka matki (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt (patrz punkt 4.3).

Płodność

Pacjentom planującym posiadanie potomstwa po zakończeniu leczenia cisplatyną, zaleca się zasięgnięcie porady genetycznej. Cisplatyna może powodować przemijającą lub trwałą bezpłodność. Należy rozważyć możliwość zamrożenia nasienia (patrz punkt 4.4).

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety potomstwa wieku rozrodczym oraz mężczyźni muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia oraz w okresie 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Z profilu działań niepożądanych (np. nefrotoksyczności) wynika jednak, że mogą one wpływać na zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których występują te działania (np. senność lub wymioty) muszą zatem unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane zależą od zastosowanej dawki i mogą mieć charakter kumulacyjny.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi (>10%) cisplatyny były zaburzenia hematologiczne (leukopenia, małopłytkowość i niedokrwistość), zaburzenia układu pokarmowego (jadłowstręt, nudności, wymioty i biegunka), zaburzenia ucha (zaburzenia słuchu), zaburzenia nerek (niewydolność nerek, działania nefrotoksyczne, hiperurykemia) oraz gorączka.

Nawet u jednej trzeciej pacjentów otrzymujących pojedynczą dawkę cisplatyny stwierdzano poważne działania toksyczne na nerki, szpik kostny i uszy; działania te zwykle zależą od podanej dawki i mają charakter kumulacyjny. Działanie ototoksyczne może być cięższe u dzieci.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane były zgłaszane podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu leku do obrotu i są uszeregowane zgodnie z następującą konwencją:

bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układowo-narządowa	Częstość występowania	Określenie wg słownika MedDRA
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Często	Sepsa
	Częstość nieznana	Zakażenia ^a
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>	Rzadko	Ostra białaczka
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Bardzo często	Niewydolność szpiku kostnego, małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość
	Bardzo rzadko	Mikroangiopatia zakrzepowa połączona z zespołem hemolityczno-mocznicowym
	Częstość nieznana	Niedokrwistość hemolityczna z dodatnim odczynem Coombsa
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Niezbyt często	Reakcja anafilaktoidalna ^b
	Rzadko	Immunosupresja
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	Częstość nieznana	Zwiększenie aktywności amylazy, zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Bardzo często	Hiponatremia
	Niezbyt często	Hipomagnezemia
	Rzadko	Hipercholesterolemia
	Bardzo rzadko	Zwiększenie stężenia żelaza we krwi

	Częstość nieznana	Odwodnienie, hipokaliemia, hipofosfatemia, hiperurykemia, hipokalcemia, tężyczka
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Często	Objawy neurotoksyczności
	Rzadko	Drgawki, neuropatia obwodowa, leukoencefalopatia, zespół odwracalnej leukoencefalopatii tylnej
	Bardzo rzadko	Napady drgawek
	Częstość nieznana	Incydent mózgowonaczyniowy, udar mózgu krwotoczny, udar mózgu niedokrwienny, utrata smaku, zapalenie tętnic mózgowych, objaw Lhermitte'a, mielopatia, neuropatia autonomiczna
<i>Zaburzenia oka</i>	Rzadko	Pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, zaburzenia ruchów gałki ocznej
	Częstość nieznana	Nieostre widzenie, nabyty daltonizm, ślepotę korową, zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, pigmentacja siatkówki
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	Niezbyt często	Objawy ototoksyczności
	Częstość nieznana	Szum uszny, głuchota
<i>Zaburzenia serca</i>	Często	Zaburzenia rytmu serca, rzadkoskurcz, częstoskurcz
	Rzadko	Zawał mięśnia sercowego, ciężka choroba wieńcowa
	Bardzo rzadko	Zatrzymanie akcji serca
	Częstość nieznana	Zaburzenia pracy serca

<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Często	Zapalenie żył
	Rzadko	Nadciśnienie tętnicze
	Częstość nieznana	Objaw Raynauda
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Często	Duszność, zapalenie płuc i niewydolność oddechowa
	Częstość nieznana	Zatorowość płucna
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Rzadko	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
	Częstość nieznana	Wymioty, nudności, jadłowstręt, czkawka, biegunka
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Często	Rumień, owrzodzenia skóry, miejscowy obrzęk i ból
	Częstość nieznana	Wysypka, łysienie
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości</i>	Częstość nieznana	Kurcze mięśniowe
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Częstość nieznana	Ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek ^c , zaburzenia cewek nerkowych
<i>Zaburzenia układ rozrodczego i piersi</i>	Niezbyt często	Zaburzenia spermatogenezy i jajczkowania, ginekomastia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Bardzo często	Gorączka
	Częstość nieznana	Gorączka (bardzo często), osłabienie, złe samopoczucie, wynaczynienie w miejscu podania ^d

<i>Badania diagnostyczne</i>	Rzadko	Zmniejszenie stężenia albumin we krwi
	Częstość nieznana	Wzrost aktywności enzymów wątrobowych, wzrost poziomu bilirubiny w surowicy

a: U części pacjentów powikłania zakaźne prowadziły do zgonu.

b: Objawy opisywane przy reakcjach anafilaktoidalnych, takie jak obrzęk twarzy, świszczący oddech, skurcz oskrzeli, częstoskurcz i niedociśnienie, podano w nawiasach przy reakcji anafilaktoidalnej w tabeli częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

c: Zwiększenie stężenia BUN i kreatyniny, kwasu moczowego w surowicy i (lub) zmniejszenie klirensu kreatyniny mieszczą się w zakresie określenia 'niewydolność nerek'.

d: Miejscowe działania toksyczne na tkankę miękką obejmujące zapalenie tkanki podskórnej, włóknienie i martwicę (często), ból (często), obrzęk (często) i rumień (często) w wyniku wynacznienia produktu leczniczego.

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:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

NIEZBĘDNA JEST OSTROŻNOŚĆ W CELU UNIKNIĘCIA PRZYPADKOWEGO PRZEDAWKOWANIA.

Ostre przedawkowanie cisplatyny może prowadzić do niewydolności nerek, niewydolności wątroby, głuchoty, działań toksycznych w obrębie narządu wzroku (w tym odklejenie siatkówki), znacznej mielosupresji, niepoddających się leczeniu nudności i wymiotów i (lub) zapalenia nerwów.

Przedawkowanie może prowadzić do zgonu.

Nie ma swoistej odtrutki, którą można by stosować w przedawkowaniu cisplatyny. Nawet jeśli rozpocznie się hemodializę 4 godziny po przedawkowaniu, nie wpływa ona znacząco na eliminację cisplatyny z organizmu, gdyż ulega ona szybkiemu i silnemu związaniu z białkami.

Leczenie przedawkowania ma charakter ogólnego leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny; kod ATC: L01XA01

Cisplatyna jest związkiem nieorganicznym zawierającym metal ciężki [*cis*-diaminodichloroplatyna (II)]. Hamuje ona syntezę DNA poprzez tworzenie wiązań krzyżowych. W mniejszym stopniu hamowana jest synteza białek i RNA.

Mechanizm działania

Choć najważniejszym mechanizmem działania cisplatyny wydaje się hamowanie syntezy DNA, do aktywności przeciwnowotworowej tego związku mogą przyczyniać się też inne mechanizmy, w tym

zwiększanie immunogenności nowotworu. Właściwości onkolityczne cisplatyny są porównywalne z aktywnością onkolityczną związków alkilujących. Cisplatyna wykazuje też właściwości immunosupresyjne, radiosensytyzujące i przeciwbakteryjne. Cisplatyna wydaje się działać niezależnie od fazy cyklu komórkowego. Za działanie cytotoksyczne cisplatyny odpowiedzialne jest wiązanie ze wszystkimi zasadami DNA z preferencją w stosunku do pozycji N7 guaniny i adenozyne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym cisplatyna ulega szybkiemu rozmieszczeniu we wszystkich tkankach; cisplatyna słabo penetruje ośrodkowy układ nerwowy. Największe stężenie osiąga w wątrobie, nerkach, pęcherzu moczowym, tkance mięśniowej, skórze, jądrach, gruczole krokowym, trzustce i śledzionie. Cisplatyna wiąże się z białkami osocza w 90%.

Eliminacja

Po podaniu dożylnym eliminacja przesączalnej, niezwiązanej z białkami frakcji cisplatyny przebiega dwufazowo – początkowym okres półtrwania wynosi 10-20 minut, a końcowy – 32-53 minut. Eliminacja całości podanej platyny przebiega trójfazowo z okresami półtrwania wynoszącymi odpowiednio: 14 minut, 274 minut i 53 dni.

Cisplatyna w 90% wiąże się z białkami osocza.

Wydalanie cisplatyny odbywa się głównie z moczem: 27-43% podanej dawki przechodzi do moczu w pierwszych pięciu dniach po zastosowaniu. Platyna jest też wydalana z żółcią.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność przewlekła

W badaniach z użyciem modeli doświadczalnych toksyczności przewlekłej stwierdzono cechy wskazujące na uszkodzenie nerek, supresję szpiku kostnego, zaburzenia układu pokarmowego i ototoksyczność.

Mutagenność i rakotwórczość

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

Toksyczny wpływ na rozrodczość

U myszy stwierdzano zahamowanie czynności gonad prowadzące do braku miesiączi u samic i azoospermii u samców, które mogą być nieodwracalne i prowadzić do bezpłodności. U samic szczura cisplatyna wywoływała zmiany morfologiczne w jajnikach, powodując częściową i odwracalną bezpłodność.

Badania na szczurach wykazały, że narażenie na cisplatynę w okresie ciąży może prowadzić do rozwoju nowotworów u dorosłego potomstwa.

Cisplatyna wykazuje właściwości embriotoksyczne u myszy i szczurów, a u obu gatunków zwierząt obserwowano różnego rodzaju deformacje. Cisplatyna przechodzi do mleka kobiet.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

Sodu chlorek

Kwas solny do dostosowania pH

Sodu wodorotlenek do dostosowania pH

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dopuszczać do kontaktu z aluminium. Cisplatyna reaguje z metalicznym aluminium, tworząc precypitat platyny. W związku z tym powinno się unikać stosowania jakichkolwiek zawierających aluminium zestawów do podawania wlewów dożylnych, cewników i strzykawk. Cisplatyna ulega rozkładowi w roztworach o niskiej zawartości jonów chlorkowych; stężenie jonów chlorkowych powinno być co najmniej takie, jak w 0,45% roztworze chlorku sodu.

Przeciwutleniacze (np. metabisiarczyn sodu), wodorowęglany (wodorowęglan 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 w płynach infuzyjnych opisanych w punkcie 6.6:

Trwałość chemiczna i fizyczna została oceniona na 14 dni w temperaturze 15 do 25°C pod warunkiem ochrony przed światłem.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien zostać zużyty natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać. Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Jeśli roztwór nie jest przezroczysty lub zawiera nierozpuszczalny precypitat, wówczas nie wolno go stosować.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

Rozcieńczonego roztworu nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jedna fiolka zawiera 50 ml, lub 100 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Fiolka zawierająca 50 ml koncentratu ma postać fiolki o pojemności 100 ml ze szkła oranżowego typu I zamkniętej szarym korkiem wykonanym z gumy bromobutylowej i aluminiowym uszczelnieniem w pudełku tekturowym.

Fiolka zawierająca 100 ml koncentratu ma postać fiolki o pojemności 100 ml wykonanej ze szkła oranżowego typu I zamkniętej niebieskim korkiem wykonanym z gumy bromobutylowej i aluminiowym uszczelnieniem w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przygotowanie produktu do podania i obchodzenie się z nim

Należy zapoznać się z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi leków cytostatycznych.

Jak w przypadku wszystkich produktów przeciwnowotworowych, podczas obchodzenia się z cisplatyną konieczne jest zachowanie ostrożności. Rozcieńczenie powinno zostać przeprowadzone w warunkach aseptycznych pod wyciągiem przez odpowiednio przeszkolony personel w pomieszczeniu specjalnie do

tego przeznaczonym, przy czym powinno się to wykonywać w ubiorze ochronnym i rękawicach ochronnych. Jeśli nie ma możliwości skorzystania z wyciągu, wówczas należy dodatkowo nałożyć maskę i okulary ochronne. Należy podjąć odpowiednie środki ostrożności mające na celu uniknięcie kontaktu ze skórą i błonami śluzowymi. Jeśli mimo to dojdzie do kontaktu ze skórą, należy ją natychmiast przemyć wodą z mydłem. W przypadku kontaktu ze skórą opisywano mrowienie, oparzenia i zaczerwienienie. W przypadku kontaktu z błonami śluzowymi należy je obficie przepłukać wodą. Wskutek inhalacji opisywano przypadki duszności, bólu w klatce piersiowej, podrażnienia gardła i nudności.

W przypadku rozlania produktu leczniczego osoby mające z nim styczność powinni założyć rękawice ochronne i zebrać rozlany produkt gąbką przechowywaną w pomieszczeniu w tym właśnie celu. Powierzchnię podłogi, na którą został rozlany produkt, należy dwukrotnie spłukać wodą. Całość roztworu oraz zużyte gąbki należy następnie umieścić w worku plastikowym i szczelnie zamknąć.

Kobiety w ciąży powinny unikać kontaktu z lekami cytostatycznymi.

Wszelkie wydzieliny i wymiociny powinno się usuwać z zachowaniem ostrożności.

Jeśli roztwór jest mętny lub znajdują się w nim złoże, które nie dają się rozpuścić, fiolkę powinno się usunąć.

W przypadku obchodzenia się z uszkodzoną fiolką należy przedsięwziąć te same środki ostrożności, co w przypadku skażonych odpadów. Skażone odpady należy bezwzględnie przechowywać w odpowiednio oznaczonych pojemnikach na odpady. Patrz punkt „Usuwanie pozostałości”.

Przygotowanie roztworu do podania dożylnego

Pobrać odpowiednią ilość roztworu z fiołki i rozcieńczyć w co najmniej 1 litrze następujących roztworów:

- roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%);
- mieszaniny roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) i roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) w stosunku 1:1 [przez co uzyskuje się następujące stężenia: 4,5 mg/ml (0,45%) w przypadku roztworu chlorku sodu i 25 mg/ml (2,5%) w przypadku roztworu glukozy];
- mieszaniny roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) i roztworu mannitolu do wstrzykiwań o stężeniu 18,75 mg/ml (1,875%);
- mieszaniny roztworu chlorku sodu o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%), roztworu glukozy o stężeniu 25 mg/dl (2,5%) i roztworu mannitolu do wstrzykiwań o stężeniu 18,75 mg/ml (1,875%).

Zgodność z wymienionymi wyżej roztworami wykazano przy stężeniu 0,1 mg/ml.

Przed użyciem roztwór należy zawsze obejrzeć. Roztwór należy podawać, tylko jeśli jest przezroczysty i wolny od cząstek stałych.

NIE DOPUSZCZAĆ do kontaktu roztworu z aluminium.
NIE PODAWAĆ nierozcieńczonego produktu.

Informacje na temat trwałości chemicznej i fizycznej nierozcieńczonych roztworów, patrz punkt 6.3.

Do jednorazowego użytku. Wszelkie pozostałości usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi leków cytostatycznych.

Usuwanie pozostałości

Wszelkie materiały wykorzystane do przygotowania i podania roztworu lub które w jakikolwiek sposób weszły w kontakt z cisplatyną należy usuwać zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi leków cytostatycznych. Pozostałości produktów leczniczych oraz materiały wykorzystane do

rozcieńczenia i podania roztworu muszą zostać zniszczone zgodnie z obowiązującymi w danym szpitalu standardowymi procedurami postępowania ze związkami cytostatycznymi. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francja

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

20382

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

11/07/2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Wrzesień 2015