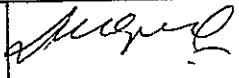


Summary of Product Characteristics Cisplatin Solution for Injection, 0.5 mg/ml

Кратка характеристика на продукта
Цисплатин разтвор за инжекции, 0.5 мг/мл

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-5654/12.02.02	
622/11.06.02	

I B.1 Търговско име на лекарствения продукт

Cisplatin
Solution for injection 0.5 mg/ml

Цисплатин
Разтвор за инжекции, 0.5 мг/мл

I B.2 Количествен и качествен състав

Cisplatin Solution for Injection, 0.5 mg/ml - 10mg/20ml, 25mg/50ml, 50mg/100ml, 100mg/200ml

Цисплатин разтвор за инжекции, 0.5 мг/мл – 10мг/20мл, 25мг/50мл, 50мг/100мл, 100мг/200мл

Цялостният състав е както следва:

Съставка	Функция	Количество в 1 мл	Количество в 1 флакон (20 мл)	Количество в 1 флакон (50 мл)	Количество в 1 флакон/ инфузионно стъкло (100 мл)	Количество в 1 инфузионно стъкло (200 мл)	Спецификация
Цисплатин* ¹	Активен ингредиент	0.5 мг	10 мг	25 мг	50 мг	100 мг	USP/Eur. Ph. Вътрешна спецификация на цисплатин
Натриев хлорид	Изотоничност	9.0 мг	180 мг	450 мг	900 мг	1,800 мг	USP/Eur. Ph.
HCl разр. 1:20* ²	pH корекция	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	USNF/Eur. Ph.
Натриева основа 5%* ³	pH корекция	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	USNF/Eur. Ph.
Вода за инжекции	Разтворител	1 мл	20 мл	50 мл	100 мл	200 мл	USP/Eur. Ph.

*¹ Според доставчика, изходната суровина отговаря на изискванията на USP и Eur. Ph.

*² Нивото на pH по време на производствения процес е 3.3-3.5. Действително използваното количество се определя чрез титрация.

*³ За употреба в случай на преминаване границите на позволеното pH.



I B.3 Лекарствена форма

Цисплатин разтвор за инжекции, 0.5 мг/мл, за интравенозно приложение, флакони по 20, 50 и 100 мл, инфузионни стъкла по 100 и 200 мл.

Подготовка за интравенозно приложение

Цисплатин разтвор за инжекции, 0.5 мг/мл, може да бъде разредена със следните инфузионни разтвори:

5% глюкоза в 0.45% натриев хлорид, с манитол 1.875% w/v

0.9% натриев хлорид с манитол 1.875% w/v

5% глюкоза в 0.45% натриев хлорид.

Полученият разтвор е стабилен в течение на 72 часа когато е предпазен от действието на светлината.

Разтворите на цисплатин реагират с алуминия. Алуминият се разтваря в разтвора на цисплатин, при което платината бива изместена от него и изпада под формата на черен преципитат. Това ще доведе до загуба на активност на разтвора на цисплатин. Следователно, важно е когато се приготвя или използва цисплатин, да не се употребяват приспособления, които съдържат алуминий. Намерено е, че неръждаеми стомани от типовете SS304 и SS316 са съвместими с цисплатин.

I B.4 Клинични данни

4. 1. Показания

Цисплатин е показана като палиативна терапия като се използва или самостоятелно, или в рамките на утвърдена комбинирана терапия с други признати вече химиотерапевтични лекарствени средства при следните индикации:

Метастатични тумори на тестиса

В утвърдени схеми на комбинирана терапия с други признати химиотерапевтични лекарствени средства при пациенти с метастатични тумори на тестиса, които вече са били подложени на съответните хирургични и/или радиотерапевтични процедури.

Метастатични овариални тумори

В утвърдени схеми на комбинирана терапия с други признати химиотерапевтични лекарствени средства при пациенти с метастатични овариални тумори, които вече са били подложени на съответните хирургични и/или радиотерапевтични процедури.

Една вече утвърдена комбинация се състои от цисплатин и циклофосфамид.

Цисплатин като самостоятелно лекарство средство е показана като вторична терапия при пациенти с метастатични овариални тумори, рефрактерни на стандартната химиотерапия, които не са получавали преди това лечение с цисплатин.

Напреднали тумори на пикочния мехур

Цисплатин е показана като самостоятелно лекарство средство при пациенти с карцином на пикочния мехур, състоящ се от клетки от преходноклетъчен тип, който не се поддава повече на локални лечебни мероприятия като хирургично или радиотерапевтично лечение.



4. 2. Дозировка и начин на употреба

Забележка

Цисплатин разтвор за инжекции не съдържа никакви антибактериални предпазни средства и е предназначена само за еднократна употреба.

Всякакъв разтвор на цисплатин, оставащ 48 часа след разреждането с препоръчаният разреждател, трябва да бъде изхвърлен.

Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да бъдат прегледани визуално за неразтворени частици и промяна на цвета преди да се употребят, когато разтворът и контейнерът позволяват това. Игли или интравенозни прибори, съдържащи алуминиеви части, които могат да дойдат в контакт с цисплатин, не трябва да се използват при приготвянето или прилагането на лекарството. Алуминият реагира с цисплатин, причинявайки формирането на преципитат и загуба на активността на лекарството (виж Предпазни мерки).

Цисплатин трябва да бъде прилагана само по интравенозен път и това трябва да става чрез интравенозна инфузия, траеща 6-8 часа. Лекарството може да бъде използвано в дози вариращи между 20-120 мг/м², или самостоятелно, или в комбинация с други антинеопластични лекарствени средства. Факторите, въздействащи върху този избор, включват условията на лечението, съпътстващата терапия която се прилага и токсичните прояви при отделния пациент.

Препоръчва се предварителна хидратация с 1 до 2 литра течности, въведени чрез инфузия 8 до 12 часа преди прилагането на дозата цисплатин.

Лекарството трябва да се разрези в следните инфузионни разтвори:

5% глюкоза в 0.45% натриев хлорид, с манитол 1.875% w/v

0.9% натриев хлорид с манитол 1.875% w/v

5% глюкоза в 0.45% натриев хлорид

и се въвежда под формата на инфузия в течение на 6-8 часа. През следващите 24 часа трябва да се поддържа адекватна хидратация.

Повторен курс на цисплатин не трябва да се прилага докато серумният креатинин е под 1.5 мг/100 мл и/или свързаният с урея азот е под 25 мг/100 мл. Циркулиращите кръвни клетки трябва да бъдат на едно приемливо ниво (тромбоцити >100 000/мм³, бели кръвни клетки > 4000/ мм³).

Следващите дози от цисплатин не трябва да се прилагат докато аудиометричните изследвания не покажат, че слуховата активност е в нормални граници.

Метастатични тестикуларни тумори: Предизвикване на ремисия

Една ефективна комбинация за лечение на пациенти с метастатичен тестикуларен рак включва цисплатин, блеомицин и винбластин.

Терапия предизвикваща ремисия

Цисплатин 20 мг/м² /ден в течение на 5 дни (дни 1-5), всеки 3 седмици за 3 курса (общо 15 дози).

Блеомицин 30 Единици интравенозно седмично (ден 2 на всяка седмица), за 12 последователни дози (общо 12 дози).

Винбластин 0.15-0.2 мг/кг телесно тегло интравенозно два пъти седмично (дни 1 и 2), всеки 3 седмици за 4 курса (общо 8 дози).

Поддържаща терапия

Поддържащата терапия за пациенти които отговарят на горната схема се състои от винбластин 0.3 мг/кг телесно тегло интравенозно, всеки 4 седмици, в течение общо на 2 години.



Метастатични овариални тумори

Цисплатин: 50 мг/м² интравенозно, веднъж всеки 3 седмици (ден 1).

Доксорубицин: 50 мг/м² интравенозно, веднъж всеки 3 седмици (ден 1).

В комбинирана терапия да се прилага цисплатин и доксорубицин последователно.

Като самостоятелно средство да се прилага цисплатин 100 мг/м² интравенозно, веднъж всеки 4 седмици.

Напреднал тумор на пикочния мехур

Цисплатин трябва да се прилага като самостоятелно лечебно средство. Дозировка от 50 до 70 мг/м² трябва да се прилага веднъж всеки 3 - 4 седмици в зависимост от приложената преди това радиационна терапия или химиотерапия. За пациенти, предварително подложени на масирана терапия, се препоръчва начална доза от 50 мг/м² повтаряна всеки 4 седмици.

Разреждане на цисплатин разтвор за инжекции

Цисплатин разтвор за инжекции може да бъде разреден със следните инфузионни разтвори:

5% глюкоза в 0.45% натриев хлорид, с манитол 1.875% w/v

0.9% натриев хлорид с манитол 1.875% w/v

5% глюкоза в 0.45% натриев хлорид

Полученият разтвор е стабилен в течение на 72 часа когато е предпазен от действието на светлината.

Разтворите на цисплатин реагират с алуминия. Алуминият се разтваря в разтвора на цисплатин и платината ще бъде изместена от него и ще изпадне под формата на черен преципитат. Това ще доведе до загуба на активност на разтвора на цисплатин. Следователно, важно е когато се приготвя или използва цисплатин, да не се използват приспособления които съдържат алуминий. Намерено е, че неръждаеми стомани от типовете SS304 и SS316 са съвместими с цисплатин.

4. 3. Противопоказания

Цисплатин е противопоказана при:

- Пациенти с известна свръхчувствителност към лекарството или към други платина-съдържащи съединения.
- Пациенти със съществуващи отпреди бъбречни или слухови увреждания.
- Пациенти с миелосупресия.
- Пациенти с дехидратация.

4. 4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки**Специални предупреждения**

Цисплатин трябва да бъде прилагана само под ръководството на лекар, който има опит при употребата на противоракови химиотерапевтични лекарствени средства. Трябва да има в наличност леснодостъпни адекватни диагностични и терапевтични приспособления и апаратура, за да се осигури съответстващо приложение на терапията и справяне с възможните усложнения.

Нефротоксичност

Цисплатин предизвиква кумулативна нефротоксичност, която се потенцира от нефротоксичните лекарства като аминогликозидите и аминогликозидите



антибиотици (виж Лекарствени взаимодействия). Серумният креатинин, свързаният с уреята азот, креатининовият клирънс и нивата на магнезия, натрия, калия и калция трябва да бъдат измерени преди да се започне лечение и преди всеки последващ курс. При препоръчаната дозировка, дисплатин не трябва да се прилага по-често от веднъж на всеки 3-4 седмици (виж Нежелани лекарствени реакции).

Съобщава се, че ако не се приложи предварителна хидратация, бъбречна токсичност се появява при приблизително една трета от пациентите след прилагане на единична доза. Тази токсичност обикновено се отбелязва през втората седмица след прилагане на дозата и се манифестира чрез покачване на свързания с уреята азот и на серумния креатинин, серумната пикочна киселина и/или намаляване на креатининовия клирънс. Бъбречната функция трябва да се върне до нормата преди прилагането на следващата доза.

Невротоксичност

Съществуват доклади за тежки невропатии при пациенти в чиито схеми за лечение са използвани по-високи дози на дисплатин или по-голяма честота на прилагане на дозите от препоръчаната. Тези невропатии могат да бъдат необратими и се проявяват като парестезии в областите на ходилата - в частите които се покриват от късите чорапи и на китките - в частите които се покриват от ръкавиците; наблюдава се също така арефлексия, загуба на проприоцепцията и на усещането за вибрации. Докладвано е освен това за загуба на моторна функция.

Ототоксичност

Ототоксичността може да се манифестира чрез бучене в ушите и/или загуба на възможността за чуване в областта на високите честоти и понякога глухота. Тъй като ототоксичността на дисплатин е кумулативна, преди започване на лечението и преди всяка последваща доза от лекарството трябва да се провежда аудиометрично изследване (виж Нежелани лекарствени реакции).

Реакции на свръхчувствителност

Докладвано е за появата на анафилактичноподобни реакции към дисплатин. Едем на лицето, бронхоспазъм, тахикардия и хипотензия могат да се появят няколко минути след прилагането на дисплатин. За облекчаване на симптомите ефективно са били използвани адреналин, кортикостероиди и антихистаминови средства.

Пациентите получаващи дисплатин трябва да бъдат наблюдавани внимателно за възможни анафилактичноподобни реакции, а за овладяването на последните трябва да има в наличност съответно подпомагащо оборудване.

Мутагенност/ Канцерогенност

Дисплатин е мутагенна при бактерии; доказано е, че тя причинява хромозомни аберации в животински клетки в тъканна култура. Има данни, че съединения с подобни на дисплатин механизми на действие и мутагенност са канцерогенни.

Тератогенност

Намерено е, че дисплатин е тератогенна и ембриотоксична при мишки.

Ефект върху фертилитета и репродукцията

Ефектът на дисплатин върху гонадите и фертилитета не е напълно определен. Тъй като лекарството предизвиква атрофия на тестисите у животни и платината се



доставя в големи концентрации в тестисите, съществува риск от нежелани реакции и въздействия върху тестисите у мъжете.

Специални предпазни мерки

Както при всички силно действащи антинеопластични лекарства, цисплатин трябва да се прилага само от лекари, които имат опит в антинеопластичната терапия.

Поради кумулативната бъбречна токсичост на цисплатин, тя не трябва да се прилага по-често от веднъж на всеки 3-4 седмици. За да се намали нефротоксичността, се препоръчва предварителна хидратация с 1 до 2 литра течности, дадени под формата на инфузия в течение на 8-12 часа, заедно с поддържане на адекватна хидратация и диуреза през 24-те часа след приложението на цисплатин. Трябва да се провежда ежеседмично изследване на показателите на периферната кръв, а чернодробната функция трябва да се проследява периодично. Трябва да се извършва редовно неврологично изследване и наблюдение. При възникването на първите неврологични симптоми, лечението с цисплатин трябва да бъде прекъснато.

Гаденето и повръщането могат да бъдат контролирани чрез предварително приложение на антиеметик.

Прилагането на цисплатин е несъвместимо с използването на интравенозни прибори, на които иглите и спринцовките съдържат алуминий. При контакт с алуминия ще се формира видим черен преципитат.

Ако се появи потискане на костния мозък, да се обърне внимание на следното:

Да се избягва прилагането на цисплатин при хора с бактериални инфекции, специално в периодите на намален брой на кръвните клетки; пациентът да се прегледа от лекар незабавно, ако се появят температура или настинка, кашлица или сипкавост, болки в гърба ниско или странично, болезнено или трудно уриниране. Да се направи незабавно преглед от лекар, ако се появи у пациента необичайно кървене или контузия, черни, смолисти изпражнения, кръв в урината или изпражненията, или ако се появят точковидни червени петна по кожата.

Фармацевтични предпазни мерки

Разреждане на цисплатин инжекции

Цисплатин инжекции, 0.5 мг/мл може да бъде разрежена със следните инфузионни разтвори:

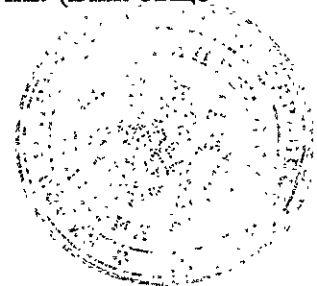
5% глюкоза в 0.45% натриев хлорид, с манитол 1.875% w/v

0.9% натриев хлорид с манитол 1.875% w/v

5% глюкоза в 0.45% натриев хлорид.

Полученият разтвор е стабилен в течение на 72 часа когато е предпазен от действието на светлината.

Разтворите на цисплатин реагират с алуминия. Алуминият се разтваря в разтвора на цисплатин, при което платината бива изместена от него и изпада под формата на черен преципитат. Това ще доведе до загуба на активност на разтвора на цисплатин. Следователно, важно е когато се приготвя или използва цисплатин, да не се употребяват приспособления, които съдържат алуминий. Намерено е, че неръждаеми стомани от типовете SS304 и SS316 са съвместими с цисплатин. (Виж също Дозировка и приложение).



4. 5. Лекарствени и други взаимодействия

Цисплатин/Аминогликозиди

Едновременно приложение на цисплатин с аминогликозидни антибиотици (т.е. гентамицин, канамицин, стрептомицин), може да предизвика повишена нефротоксичност и ототоксичност.

Цисплатин/Бримкови диуретици

Съвместното прилагане на бримкови диуретици и цисплатин може да има допълнителен ототоксичен ефект.

Цисплатин/Антиконвулсанти

Плазмените нива на антиконвулсивните лекарствени средства могат да станат суб-терапевтични по време на терапия с цисплатин.

Цисплатин/Антихиперурикемични

Цисплатин може да предизвика покачване на кръвното ниво на пикочната киселина. Следователно, може да стане необходимо да се направи допълнително нагласяване на дозата на антихиперурикемичните средства при пациенти получаващи такава терапия.

Цисплатин/Потискащи миелопоезата лекарства/Радиационна терапия

Конкурентното използване може да повиши общия ефект на тези медикации и на радиационната терапия; препоръчва се намаляване на дозировката.

Цисплатин/Ваксини, убит вирус

Антителният отговор на пациента към ваксините може да бъде намален поради това, че нормалните защитни механизми могат да бъдат потиснати от терапията с цисплатин. Интервалът между прекъсването на медикациите, които причиняват имunosупресия и възстановяването на възможността на пациента да отговаря на ваксината, зависи от интензитета и типа на имunosупресията - използваната медикация причиняваща имunosупресията, лежащата в основата на всичко болест от която страда пациентът, както и други фактори; изчисленията за възстановяване на имунния отговор варират от 3 месеца до 1 година след лечението.

Цисплатин/Ваксини, жив вирус

Тъй като нормалните защитни механизми могат да бъдат потиснати от терапията с цисплатин, конкурентната употреба на ваксини с жив вирус може да потенцира репликацията на ваксинния вирус и/или може да намали антителния отговор на пациента спрямо ваксината; имунизация на тези пациенти трябва да бъде предприета само с изключителна предпазливост, след гризлив преглед на хематологичния статус на пациента и само със знанието и съгласието на лекаря, ръководещ цисплатин терапията. Интервалът между прекъсване на лечението което причинява имunosупресия и възстановяване на възможността на пациента да отговаря на ваксината, зависи от интензитета и типа на използваното лечение, причиняващо имunosупресия, вида на съответното заболяване, както и от други фактори; изчисленията за това възстановяване варират от 3 месеца до 1 година.

Пациенти с левкемия в ремисия не трябва да получават ваксина с жив вирус поне в течение на 3 месеца след провеждането на тяхната последна химиотерапия. В



допълнение, евентуална имунизация с орална полиовирусна ваксина трябва да бъде отложена при лица, които се намират в близък контакт с тези пациенти, специално при членове на семейството.

Цисплатин/Етопозид

Отбелязани са редки случаи на поява на остра левкемия, със или без прелевкемичва фаза, при пациенти, лекувани с етопозид в съчетание с цисплатин.

Диагностични пречки

Цисплатин може да повиши нивата на свързания с уреята азот, серумния креатинин, серумната глутамино-оксалоцетна трансминаза (SGOT) и серумната пикочна киселина.

Цисплатин може да понижи нивата на креатининовия клирънс, серумния калций, серумния магнезий и серумния калий.

4. 6. Бременност и кърмене

Употреба при бременност

Не е установена безопасна употреба на цисплатин при бременност. Следователно, използването на лекарството при бременни пациентки се препоръчва само когато очакваните преимущества надхвърлят възможния риск за майката и плода.

Жени в детородна възраст не трябва да започват лечение с цисплатин докато не бъде изключена евентуална бременност и трябва да бъдат напълно осведомени за сериозния риск по отношение на плода, ако те забременеят докато трае лечението.

Употреба при кърмене

Тъй като се разполага с малко информация за екскрецията на антинеопластичните лекарствени средства в млякото на кърмачките, не се препоръчва кърмене докато се провежда лечение с цисплатин, поради възможен риск за кърмачето.

Използване в педиатрията

Ототоксичните ефекти на цисплатин могат да бъдат по-тежки при деца (виж Нежелани лекарствени реакции).

Използване при възрастни хора

Няма налице специфична гериатрична информация. По-вероятно е, обаче, възрастните пациенти да имат свързани с възрастта увреждания на бъбречната функция, което може да изисква намаление в дозировката на цисплатин.

4. 7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложим

4. 8. Нежелани лекарствени реакции

(Виж също предупреждения).

Нефротоксичност

Главната дозо-лимитираща токсичност на цисплатин е дозозависимата и кумулативна бъбречна инсуфициенция. Бъбречна токсичност е отбелязана при 28% до 36% от пациентите, лекувани с единична доза от 50 мг/м² площ.



Тя е забелязана първоначално през втората седмица след прилагането на дозата и се проявява чрез покачване на свързания с уреята азот и креатинина, серумната пикочна киселина и/или понижение на креатининовия клирънс.

Бъбречната токсичност става по-продължителна и тежка при повтарящи се курсове с лекарството. Бъбречната функция трябва да се възстанови до нормата преди да може да се приложи друга доза цисплатина. Нарушаването на бъбречната функция е свързано с увреждане на бъбречните тубули. За да се намали нефротоксичността се използва методология на прилагане на цисплатин посредством 6-8 часова инфузия с едновременна и. в. хидратация и предизвикване на манитолова диуреза.

Хематопоеична сиситема

При около 30% от пациентите лекувани с цисплатин е наблюдавана миелосупресия. Промени в броя на циркулиращите тромбоцити и левкоцити се намират между 18-тия и 23-тия ден, като при повече от пациентите настъпва възстановяване около 39-тия ден. Левкопенията и тромбоцитопенията са по-подчертани при дози по-високи от 50 мг/м². Наблюдава се анемия, проявена с намаление с повече от 2 г хемоглобин/100 мл, с приблизително същата честота и с подобно време на поява и времетраене, както при левкопенията и тромбоцитопенията. В допълнение на анемията, вторично към миелосупресията е отбелязана появата на Coombs позитивна хемолитична анемия. В присъствието на хемолитична анемия, причинена от цисплатин, един бъдещ курс на лечение може да бъде придружен от повишена хемолиза и този риск трябва да бъде преценен от лекуващия лекар.

При пациенти, лекувани с етопозид в съчетание с цисплатин, е докладвана макар и рядко, появата на остра левкемия, която може да се прояви с или без прелевкемична фаза.

Невротоксичност

Периферна невропатия: Тежки невропатии се появяват у пациенти, получаващи по-високи дози цисплатин, или по-голяма честота на прилаганите дози от тази, която се препоръчва, или след по-продължително лечение (4 до 7 месеца). Тези невропатии могат да бъдат необратими и се проявяват като парестезии в областите на стъпалата, които се покриват от късите чорапи или китките - в областите които се покриват от ръкавиците; появява се арефлексия, загуба на проприоцепцията и усещането за вибрации. Явява се също така загуба на моторната функция. При забелязване на първите симптоми, лечението с цисплатин трябва да бъде преустановено.

Наблюдавани са също така признаците на Lhermitte, миелопатия на дорзалната колумна и автономна невропатия.

Описани са също загуба на вкусовите възприятия и апоплектични удари.

Докладвани са мускулни крампи, определяни като локализирани, болезнени контракции на неволните мускули, с внезапно възникване и кратко времетраене.

Ототоксичност

Ототоксичност е наблюдавана при пациентите при които е прилагана еднократна доза цисплатин 50 мг/м². Обичайните симптоми на ототоксичност са бучене в ушите или загуба на слуха във високочестотната област (4000 до 8000 Hz); понякога се появява намалена възможност да се чуват нормалните тонове при разговорна реч.

Ототоксичността у децата може да бъде по-тежка, особено при тези под 12 годишна възраст. Загубата на слуха може да бъде едностранна или двустранна и е по-честа и по-тежка при повтарящи се дози. Ототоксичността може да се увеличи при



предварително или едновременно облъчване на краниалната област. Описана е също така вестибуларна токсичност. Не е ясно дали ототоксичността е възвратима.

Тъй като ототоксичността на цисплатин е кумулативна, преди започване на лечението или преди прилагането на следващи дози цисплатин трябва да се провежда грижливо аудиометрично изследване.

Очна токсичност

Наблюдавани са рядко неврити на очните нерви, оток на папилата на зрителния нерв и церебрална слепота при пациенти, получаващи стандартните препоръчани дози цисплатин. Подобрене и/или пълно възстановяване се явява обикновено след преустановяване на лекарството. Използвани са стероиди заедно или без манитол, обаче не е била установена ефикасност.

Отбелязани са неясно виждане и промяна в цветоусещането след прилагането на схеми с по-високи дозировки или при по-често прилагане на единичните дози от това, което се препоръчва.

Промененото възприемане на цветовете се проявява като загуба на възможността за различаване на цветовете, особено в синьо-жълтата ос. Единствената находка при огледа на очните дъна е ненормалната пигментация на ретината в областта на макулата.

Гастроинтестинална система

При болшинството от пациентите лекувани с цисплатин, се появяват значително гадене и повръщане, които понякога са толкова силни, че прилагането на лекарството трябва да бъде преустановено. Гаденето и повръщането обикновено започват един до четири часа след прилагането на лекарството и траят до 24 часа. Различни степени на гадене и повръщане могат да персистират до една седмица след приложението.

За профилактика на повръщането, свързано с прилагането на терапията с цисплатин, са използвани високи дози метоклопрамид.

Ефект върху зъбите

Потискащият ефект на цисплатин върху костния мозък може да предизвика зачестяване на случаите с микробиални инфекции, забавена възможност за излекуването им и кървене от венците.

Цисплатин може също така, макар и рядко, да предизвика стоматит, придружен от значителен дискомфорт.

Съдова система

Макар и рядко, наблюдавано е съвпадение в появата на съдова токсичност с прилагането на цисплатин в комбинация с други антинеопластични лекарствени средства. Явленията са клинически хетерогенни и могат да включват миокарден инфаркт, мозъчносъдов инсулт, тромботична микроангиопатия (HUS) или церебрален артериит. Предполага се наличието на различни механизми за възникването на тези съдови усложнения. Има също така съобщения за появата на синдрома на Рейно при пациенти лекувани с комбинация от блеомицин и винбластин, с или без едновременно използване на цисплатин. Предполага се, че хипомагниемията която се развива едновременно с прилагането на цисплатин, може да бъде ако не основен, то поне добавъчен фактор, свързан с това явление. Понастоящем не е известно, обаче, дали причината за синдрома на Рейно при тия случаи е самото раково заболяване, при което има подчертан съдов риск, дали това е



блеомицина, винбластина, хипомагнезиемията, или пък е комбинацията на всички тези фактори.

Нарушения в серумните електролити

Макар и рядко, докладвани са хипомагнезиемия, хипокалциемия, хипонатриемия, хипокалиемия и хипофосфатиемия, които вероятно са свързани с бъбречно тубулно увреждане. Понякога се появява тетания при пациенти с хипокалциемия и хипомагнезиемия.

Обикновено нормалните серумни електролитни нива се възстановяват чрез допълнително прилагане на електролити и прекъсване на лечението с цисплатин.

Докладвани са също така повишени плазмени нива на желязото и синдром на несъответстващ антидиуретичен хормон.

Хиперурикемия

Появата на хиперурикемия е приблизително толкова честа, колкото повишенията на свързания с уреята азот и серумния креатинин. Тя е по-изразена след дози по-високи от 50 мг/м², а пиковите нива на пикочната киселина се наблюдават между 3 до 5 дни след прилагане на дозата. Лечението на хиперурикемията с Allopurinol ефикасно намалява нивата на пикочната киселина.

Хематологични

При пациенти лекувани с цисплатин може да се появи миелосупресия. Най-ниските нива на циркулиращите тромбоцити и левкоцити се наблюдават между 18-тия и 23-тия ден (с граници 7.7 - 45), с възстановяване до нормата при болшинството от пациентите до 39-тия ден (13-62).

Обикновено се наблюдава анемия (намаление на нивата на хемоглобина до 2г/100 мл кръв), която възниква с приблизително същата честота и по същото време като левкопенията и тромбоцитопенията, като проявява тенденция да бъде по-изявена при по-големите дози цисплатин.

В допълнение на анемията, вторично към миелосупресията е отбелязана появата на Coombs позитивна хемолитична анемия. В присъствието на хемолитична анемия, причинена от цисплатин, един бъдещ курс лечение може да бъде придружен от повишена хемолиза.

Представени са оскъдни данни за това, че развитието на остра левкемия може да съвпадне с използването на цисплатин при хора. В тези доклади е отбелязано, че цисплатин обикновено е прилагана в комбинация с други леукемогенни лекарствени средства.

Остра левкемия, която може да се прояви със или без прелевкемична фаза, е докладвана рядко при пациенти лекувани с етопозид в съчетание с други антинеопластични лекарства, включително цисплатин.

Свръхчувствителност

(Виж също Предупреждения)

Понякога се наблюдават анафилактичноподобни реакции у пациенти, на които преди това е прилагана цисплатин. Реакциите се изразяват в оток на лицето, бронхоспазъм, тахикардия и хипотония, които се появяват няколко минути след прилагане на лекарството. Реакциите могат да бъдат овладяни чрез венозно прилагане на адреналин, кортикостероиди или антихистаминови лекарствени средства. Пациентите получаващи цисплатин трябва да бъдат наблюдавани



внимателно за възможни анафилактичноподобни реакции, а за овладяването на последните трябва да има в наличност съответно помощно оборудване.

Местни ефекти

При интравенозно приложение на цисплатин, макар и рядко, може да се наблюдава локален флебит. След излизане на лекарството извън съда в който е инжектирано, понякога са наблюдавани тежки целулити с некроза на кожата по протежение на цялата ѝ дебелина. Интраартериалната инфузия на цисплатин може да предизвика локална болка, оток и еритема.

Други нежелани лекарствени реакции

Съдова токсичност, съвпадаща с използването на цисплатин в комбинация с други антинеопластични лекарства се проявява рядко. Проявите ѝ са клинично хетерогенни и могат да включват миокарден инфаркт, мозъчносъдов инсулт, тромботична микроангиопатия или церебрален артериит.

Хиперурикемията се проявява със същата честота както покачванията на свързания с уреята азот и серумния креатинин. Тя е по-подчертана при прилагане на дози по-големи от 50 мг/м² и пиковите нива на пикочната киселина обикновено се появяват 3 до 5 дни след прилагане на дозата.

Докладвани са сърдечни смущения и сърдечни реакции включително тахикардия и аритмия.

Съобщава се за появата на преходни повишения на някои чернодробни ензими, специално на SGOT, както и на билирубина.

Отбелязана е поява на хълцания, както и алопеция.

4. 9. Предозиране

Тъй като не съществува познат антидот за цисплатин, трябва да бъдат взети всички възможни мерки за да се избегне предозиране.

Основните правила за избягване на предозирането са следните:

- > Химиотерапията трябва да бъде прилагана само под ръководството на лекар, опитен в използването на противоракови химиотерапевтични лечебни средства.
- > Трябва да има в наличност леснодостъпни адекватни диагностични и терапевтични приспособления и апаратура, за да се осигури съотстващо приложение на терапията и справяне с възможните усложнения.
- > Целият персонал, ангажиран с боравенето с химиотерапевтични средства, трябва да бъде напълно осведомен за потенциалните опасности. Прилагането на тези лекарства никога не трябва да се смята за шаблонна, рутинна задача.
- > Таблицы с нормалните дози на химиотерапевтичните лекарствени средства трябва да се поставят във всички сестрински постове, както и в помещенията, където се приготвят и прилагат лекарствата.
- > Дозировката трябва да бъде грижливо изчислена според големината на телесната повърхност (мг/м²) и записана на табло. Таблото трябва да включва общата доза, изразена като концентрация в общия обем който трябва да бъде приложен.

Прояви

Острото предозиране на това лекарство може да предизвика бъбречна недостатъчност, чернодробна недостатъчност, глухота, очна токсичност (включително отлепване на ретината), значителна миелосупресия, трудно за лечение гадене и повръщане и/или неврит. В допълнение, може да настъпи смърт вследствие на предозиране.



Лечение

Няма известен антидот за лечение на предозирането с цисплатин. Хемодиализата, даже когато започне 4 часа след предозирането, има малък ефект върху отстраняването на платината от тялото, тъй като цисплатин бързо и във висока степен се свързва с протеините. Лечението на предозирането трябва да включва общи поддържащи живота на пациента мероприятия, които да го подкрепят през всеки период на токсичност, който настъпва.

I B.5 Фармакологични данни

5. 1. Фармакодинамични свойства

Цисплатин е платина-съдържащо антигуморно лекарство средство, активно при голям брой злокачествени заболявания на човека. Цисплатин действа предизвиквайки избирателно и непрекъснато потискане на синтеза на ДНК при множество типове клетки. Тя се свързва с ДНК и предизвиква формирането на вътреверижни и междуверижни кръстосани връзки, при което клетките във всички стадии на клетъчния цикъл умират. Макар че главен механизъм на действие на цисплатин е потискането на синтеза на ДНК, в нейната антинеопластична активност могат да играят роля и други механизми. Цисплатин има също така имуносупресивни, радиосензитивни и антимикробни свойства.

5. 2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

След бърза и. в. инжекция на цисплатин в рамките на 1-5 минути или бърза и. в. инфузия в течение на 15 минути или 1 час, незабавно се появява пик в плазмената концентрация на лекарството и на платината.

Когато цисплатин се прилага чрез интравенозна инфузия траеща 6 или 24 часа, плазмените концентрации на общата платина нарастват постепенно по време на инфузията и пикът се явява непосредствено след края на инфузията. Когато се прилагат еднакви дози цисплатин при пациенти с нормална бъбречна или чернодробна функция, независимо дали под формата на бърза и. в. инфузия или посредством инфузии траещи 2-3 или 24 часа, площите под кривите на плазмените концентрации на несвързаната с протеините платина, проследени във времето (AUC₀₋₂₄), биват еквивалентни. След и. в. приложение, цисплатин се разпространява нашироко в телесните течности и тъкани, и достига най-високи концентрации в бъбреците, черния дроб и простатата. По-ниски концентрации са намерени в пикочния мехур, мускулатурата, тестисите, панкреаса и слезката; част от въведената цисплатин се разпределя също така в тънките и в дебелите черва, надбъбречните жлези, сърцето, белите дробове, лимфните възли, щитовидната жлеза, жлъчния мехур, тимуса, големия мозък, малкия мозък, яйчниците и матката. Цисплатин постъпва и се разпределя също така в минимални количества в левкоцитите и еритроцитите. След прилагането цисплатин акумулира в телесните тъкани и е открита в много от тези тъкани до 6 месеца след последната приложена доза от лекарството.

Цисплатин очевидно прониква слабо в ЦНС. Въпреки че нивата в нормалната мозъчна тъкан са ниски, в интрацеребралните тумори могат да бъдат открити значими нива.



Цисплатин се свързва бързо и мащабно с плазмените протеини, включително албумина, гама глобулините и трансферина. Свързването с тъканите и плазмените протеини е в голяма степен необратимо. Свързването с протеините нараства с времето и няколко часа след и. в. приложение само незначителна част - по-малко от 2-10% от цисплатин в кръвта остава несвързана.

Метаболизъм

Цисплатин претърпява бърза неензимна конверсия в неактивни метаболити.

Полуживот

Сед интравенозно приложение под формата на болус, плазмените нива на цисплатин се понижават по бифазен начин. Началният плазмен полуживот е 25-49 минути, а полуживотът след разпределението е 58-73 часа.

Екскреция

Цисплатин се екскретира главно в урината. Обширното протеинно и тъканно свързване предизвиква една удължена или непълна уринна фаза с кумулативна уринна екскреция на 27% до 43% от дозата в течение на първите 5 дни. Не са достатъчно събраните до сега данни, които могат да изяснят дали съществува билиарна или интестинална екскреция.

Ефектите на бъбречното увреждане върху елиминирането на цисплатин не са напълно оценени; индивиди с намалена ренална функция могат да имат понижена елиминация. Съществуват също така някои данни, че пациенти с нарушена бъбречна функция могат да имат покачени плазмени концентрации на несвързаната с белтъците платина.

Ограничени по количество данни показват, че цисплатин се елиминира в минимални количества посредством хемодиализа.

5. 3. Предклинични данни за безопасност

Няма детайлни данни.

I B.6 Фармацевтични данни

6. 1. Списък на помощните вещества и техните количества

Съставка	Функция	Количество в 1 мл	Количество в 1 флакон (20 мл)	Количество в 1 флакон (50 мл)	Количество в 1 флакон/ инфузионно стъкло (100 мл)	Количество в 1 инфузионно стъкло (200 мл)	Спецификация
Натриев хлорид	Изотоничност	9.0 мг	180 мг	450 мг	900 мг	1,800 мг	USP/Eur. Ph.
HCl разр. 1:20* ²	pH корекция	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	USNF/Eur. Ph.
Натриева основа 5%* ³	pH корекция	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	USNF/Eur. Ph.
Вода за инжекции	Разтворител	1 мл	20 мл	50 мл	100 мл	200 мл	USP/Eur. Ph.

*² Нивото на pH по време на производствения процес е 3.3-3.5. Действително използваното количество се определя чрез титрация.

*³ За употреба в случай на премнаване границите на позволеното pH.



6. 2. Физикохимични несъвместимости

Разтворите на цисплатин реагират с алуминия. Алуминият се разтваря в разтвора на цисплатин, при което платината изпада под формата на черен преципитат. Това ще доведе до загуба на активност на разтвора на цисплатин. Следователно, важно е когато се приготвя или използва цисплатин, да не се употребяват приспособления, които съдържат алуминий. Намерено е, че неръждаеми стомани от типовете SS304 и SS316 са съвместими с цисплатин.

Цисплатин не трябва да бъде прилагана в 5% разтвор на глюкоза или други разтвори, които съдържат по-малко от 3 грама натриев хлорид на литър разтвор, тъй като ще се формират продукти на разграждане след около 2 часа престой.

6. 3. Срок на годност

Цисплатин разтвор за инжекции, 0.5 мг/мл има срок на годност 24 месеца при температура под 25°C, предпазен от действието на светлината. Лекарството не трябва да бъде използвано след изтичане на срока за годност, отбелязан върху опаковката.

6. 4. Специални условия на съхранение

Неотворените флакони да се съхраняват при температура под 25°C, предпазени от действието на светлината.

Разредените разтвори на цисплатин инжекции в следните инфузионни разтвори:

5% глюкоза в 0.45% натриев хлорид, с манитол 1.875% w/v;

0.9% натриев хлорид с манитол 1.875% w/v;

5% глюкоза в 0.45% натриев хлорид;

са стабилни в течение на 72 часа при температура под 25°C, предпазени от действието на светлината. Ако приготвянето на разтворите не става при стриктно асептични условия, трайността на разредените разтвори се ограничава от микробиологичната перспектива до максимум 12 часа при съхранение при температура под 25°C, предпазени от действието на светлината.

Лекарството да се съхранява на места, недостъпни за деца!

6. 5. Данни за опаковката

Cisplatin Solution for Injection, 0.5 mg/ml (Цисплатин разтвор за инжекции, 0.5 мг/мл), за интравенозно приложение, флакони по 20, 50 и 100 мл, инфузионни стъкла по 100 и 200 мл.

6. 6. Препоръки при употреба

Цисплатин разтвор за инжекции не съдържа никакви антибактериални предпазни средства и е предназначена само за еднократна употреба.

Всякакъв разтвор на цисплатин, оставащ 48 часа след разреждането с препоръчаният разреждител, трябва да бъде изхвърлен.

Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да бъдат преглеждани визуално за неразтворени частици и промяна на цвета преди да се употребят, когато разтворът и контейнерът позволяват това.

Игли или интравенозни прибори, съдържащи алуминиеви части, които могат да дойдат в контакт с цисплатин, не трябва да се използват при приготвянето или прилагането на лекарството. Алуминият реагира с цисплатин, причинявайки формирането на преципитат и загуба на активността на лекарството (вж. Предпазни мерки).



Разредените разтвори на цисплатин инжекции в следните инфузионни разтвори:

5% глюкоза в 0.45% натриев хлорид, с манитол 1.875% w/v;

0.9% натриев хлорид с манитол 1.875% w/v;

5% глюкоза в 0.45% натриев хлорид;

са стабилни в течение на 72 часа при температура под 25°C, предпазени от действието на светлината. Ако приготвянето на разтворите не става при стриктно асептични условия, трайността на разредените разтвори се ограничава от микробиологичната перспектива до максимум 12 часа при съхранение при температура под 25°C, предпазени от действието на светлината.

Цисплатин не трябва да бъде прилагана в 5% разтвор на глюкоза или други разтвори, които съдържат по-малко от 3 грама натриев хлорид на литър разтвор, тъй като ще се формират продукти на разграждане след около 2 часа престой.

БОРАВЕНЕ С ПРЕПАРАТА И ИЗХВЪРЛЯНЕ НА ОТПАДЪЦИТЕ

Както при всички цитотоксични препарати, трябва да бъдат взети специални предпазни мерки за безопасното боравене с лекарството и изхвърлянето на отпадъците.

Трябва да се вземат стриктни мерки за предпазване от инхалиране на частици и излагане на кожата на действието на цисплатин. Трябва да се вземат следните специални предпазни мерки за безопасно боравене и изхвърляне на отпадъците:

1. Само обучен персонал трябва да приготвя лекарството. Бременни жени не трябва да се допускат до работа с него.
2. Приготвянето трябва да се извършва в специално предназначена за целта зона, в идеалния случай във вертикален ламинарен флоу бокс (биологически обезопасен кабинет-клас II), с работна повърхност покрита с абсорбираща хартия за еднократна употреба с подплатен с пластмасова материя гръб, която да се подменя след работа.
3. Трябва да се носи адекватно предпазно облекло, т.е. ръкавици от PVC, предпазни очила, престилки и маски за еднократна употреба, които да се подменят след работа. В случай на контакт с очите, те трябва да се измият с обилни количества вода или физиологичен разтвор.
4. Да се използват приспособленията Luer-Lock за всички спринцовки и набори от инструменти. Възможното образуване на аерозоли може да бъде намалено чрез използване на големи игли сонди и игли с клапани.
5. Всички неизползвани материали - игли, спринцовки, флакони и други вещи, които са били в контакт с цитотоксичните лекарства, трябва да бъдат отделени, поставени в двойноподплатени полиетиленови торби и изгорени при температура 1000° C или повече. Екскретите трябва да бъдат третираны по същия начин. Течните остатъци трябва да бъдат отмити с изобилно количество вода.



I B.7 Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**Marketing Authorization Holder****ТЕВА ФАРМАЦЕВТИЧНИ ИНДУСТРИИ ЛИМИТИД
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.****5 Basel Street
P.O. Box 3190
Petach Tikva
Israel 49131****Производител:****Pharmachemie BV - Teva Group
Swensweg 5, Haarlem, P.O.Box 552
2003 RN Haarlem, The Netherlands****I B.8 Регистрационен номер в Регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ****Регистрационен номер: 970 0073/17.03.1997****I B.9 Дата на първото разрешение за употреба на лекарствения продукт
в Р. България - 17.03.1997****Първа регистрация в Холандия: 29.10.1984****Регистрационен №. в Холандия: RVG 10619/29.10.1984****Регистрация в други страни: Аржентина, Австрия, Бангладеш, Беларус, Белгия,
Бразилия, Венецуела, Германия, Гърция, Дания, Египет, Израел, Испания, Италия,
Йордания, Кипър, Колумбия, Корея, Латвия, Малайзия, Нова Зеландия, Норвегия,
Обединено Кралство, Пакистан, Перу, Полша, Португалия, Румъния, Русия,
Сингапур, Словацка Република, Тайланд, Тайван, Турция, Узбекистан, Украйна,
Унгария, Финландия, Хонг-Конг, Чили, Швейцария, Швеция, Шри Ланка, Южна
Африка, Япония и др.****I B.10 Дата на (частична) актуализация на текста - 22.05.2002 г.**