

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
SINPLATIN 50 mg –Lyophilized for i.v. Infusion	for i.v. Infusion
Part II: Summary of product characteristics	за употреба № 10320/14.02.05
067/08.09.05	<i>M. M. M.</i>

SINDAN

Кратка характеристика на продукта

1. Търговско име на лекарствения продукт

SINPLATIN 50 mg – Lyophilized for i.v. Infusion

СИНПЛАТИН 50 mg -лиофилизиран прах за инфузионен разтвор за интравенозна инфузия

2. Количествен и качествен състав

Всеки флакон съдържа 50 mg cisplatin.

3. Лекарствена форма

Lyophilized powder for solution for infusion - Леофилизиран прах за инфузионен разтвор. Прах за инфузия – powd. inf.

4. Клинични данни

4.1. Показания

СИНПЛАТИН е показан за следните малигнени заболявания: дребноклетъчен и недребноклетъчен рак на белия дроб, малигнени тумори на урогенителната система (тестиси, яйчници, шийка на матката, ендометриума, пикочния мехур, простатна жлеза), хранопровода и тумори на главата и шията, остеосарком при деца.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Продуктът се прилага в моно- и полихимиотерапия, под строг медицински контрол. Дозировката и начинът на приложение се определят от общото състояние на пациента и неговото по-нататъшно развитие.

Преди лечението се препоръчва обилно хидратиране (1-2 литра за 6-8 часа), също и форсиране на диурезата с манитол и/или фуросемид, за да се намали нефро- и ототоксичността.

Като монотерапия, обикновено дозировка е: 80-100 mg/m² дневно, като единична инфузия, за заболяванията, изброени по-горе, или в петдневно разпределени дози от по 15-20 mg/m² дневно. Лечението трябва да се повтаря на всеки 3-4 седмици.

При полихимиотерапия, обикновената дневната доза е:

- ◆ тестикуларни тумори: 20 mg/m² дневно, 5 последователни дни, повторена 3 пъти през 3 седмичен интервал.
- ◆ метастатични овариални карциноми: 50 mg/m² дневно, повторена след 3 седмици.

Състоянието на пациента се следи чрез клинично-неврологичен контрол, аудиометричен контрол, пълна кръвна картина, контрол на водно-електролитния баланс и бъбречната функция (ако е възможно, да се определи креатининовият клирънс). С въвеждането във флакона на 50 ml дестилирана вода се получава разтвор с концентрация 1 mg/ml, който преди приложението се разрежда с 5% разтвор на декстроза или физиологичен р-р и разтвор на манитол за интравенозно приложение.

4.3. Противопоказания

Алергия към лекарственото вещество или към която и да е от помощните съставки на лекарствения продукт, потисната функция на костния мозък, левкопения, тромбоцитопения, анемия, бъбречна недостатъчност, по време на бременност и кърмене.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Синплатин е високо токсичен лекарствен продукт с относително тесен терапевтичен диапазон и терапевтичен ефект с него не може да се получи без проява на известна токсичност. Следователно препоръчва се цисплатината да се прилага на пациенти в болнични условия, под наблюдението на



лекар, който има опит с онкологичната химиотерапия.

Цисплатината има кумулативна нефротоксичност. Преди началото на лечението с цисплатина и преди всеки следващ курс на терапия трябва да се анализират бъбречната функция и серумния електролит. За да се поддържа продукцията на урина и да се редуцира бъбречната токсичност, се препоръчва цисплатината да се въвежда като интравенозна инфузия в продължение на 6-8 часа. Преди започване на лечението, допълнително се препоръчва 1-2 литра интравенозно вливане на течности за 8-12 часа, последвано от адекватна хидратация в следващите 24 часа след терапията.

Необходим е строг контрол на периферната кръвна картина при пациенти, лекувани с цисплатина. Макар че хематологичната токсичност обикновено е умерена и обратима, може да се проявят тежки тромбоцитопения и левкопения. Пациенти, развили левкопения, трябва да се наблюдават внимателно за признаци на инфекция и може да се наложи антибиотично лечение и трансфузия на кръвни продукти. Препоръчва се специално внимание при пациенти, които развиват тромбоцитопения: специално внимание при изпълнението на инвазивни процедури, търсене на признаци за кръвотечение или кръвонасядане, тест на урината, окултни кръвоизливи в повърнатите материали, избягване на аспирин и други нестероидни противовъзпалителни препарати.

Цисплатината може да има кумулативен ототоксичен ефект, който е по-вероятно да се срещне при схеми за лечение с по-високи дози. При наличие на симптоми на увреждане на слуховия апарат или когато клиничните промени в слуха стават доловими, трябва да се правят периодично аудиограми. Клинично изразено увреждане на слуховата функция може да наложи модификация на схемата за лечение или прекъсването ѝ.

Цисплатината причинява невротоксичност. Следователно неврологичният преглед е основателен при пациенти, лекувани с нея. Тъй като невротоксичността може да има за резултат необратими увреждания, препоръчително е при поява на симптоми на невротоксичност да се прекъсне терапията с цисплатина. В допълнение пациенти, лекувани с цисплатина, трябва да бъдат наблюдавани за възможни анафилактични реакции и съответното да са налице медицинско оборудване и лекарствени продукти за лечение на подобни реакции.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Цисплатината се използва основно в комбинация с антинеопластични лекарствени продукти, имащи подобни цитотоксични ефекти. При тези обстоятелства е възможно взаимно потенциране на токсичността.

Аминогликозидните антибиотици, когато се дават едновременно с цисплатина или 1-2 седмици след нейното приложение може да потенцират нефротоксичните ѝ ефекти. Не се препоръчва едновременната употреба с други нефротоксични препарати през периода на терапията с цисплатина. Съпътстваща и/или последваща употреба на ототоксични препарати, такива като аминогликозидни антибиотици или диуретици, действащи на тубулите на бъбреците, може да повиши цисплатиновия потенциал по отношение ототоксичността, особено при наличието на бъбречна недостатъчност.

Цисплатината може да промени реналното въздействие на блеомицина и метотрексата и да усилва тяхната токсичност.

При пациенти, лекувани с цисплатина и фенитоин, серумните концентрации на последния може да бъдат намалени. При тези пациенти серумните нива на фенитоина трябва да се мониторира и дозата да се променя, когато това се налага.

Цисплатината може да повиши концентрацията на пикочната киселина в кръвта. Така при пациенти, лекувани едновременно и за подагра, лекарствените продукти, свързани с терапията на подаграта и тяхната доза трябва да се съобразят, за да се контролира нивото на пикочната киселина, както и развитието на подаграта.

4.6. Бременност и кърмене

Този лекарствен продукт не трябва да се използва по време на бременност и кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Няма съобщения, касаещи ефектите от лечението с цисплатина върху способността за шофиране и работа с машини. Имайки предвид съобщените нежелани лекарствени реакции, особено върху ЦНС, се приема, че този лекарствен продукт е потенциално опасен.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

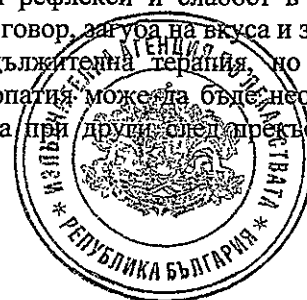
Нефротоксичност. Острата бъбречна токсичност, която беше много висока в миналото и представляваше основния фактор за лимитиране на дозата на цисплатината, е била чувствително редуцирана чрез употребата на 6 до 8 часови инфузии, а така също и чрез едновременното интравенозно хидратиране и форсираната диуреза. Кумулативната токсичност, обаче, остава проблем и може да бъде тежка. Бъбречната недостатъчност, която е свързана с увреждане на бъбречните тубули, може да се забележи първо през втората седмица след лечението и се манифестира чрез повишение на серумния креатинин, пикочната киселина в серума и/или намаляване на креатининовия клирънс. Бъбречната недостатъчност е обикновено лека до умерена и обратима при терапевтичните дози на лекарствения продукт (възстановяването се среща като правило в следващите 2 до 4 седмици); Обаче високи или повтарящи се цисплатинови дози може да повишат степента и продължителността на бъбречната недостатъчност и може да доведат до необратима бъбречна недостатъчност (понякога с фатален изход). Има съобщения за поява на бъбречна недостатъчност като следствие на интраперитонеално приложение на препарата. Цисплатината може да причини сериозни електролитни нарушения, изразяващи се основно чрез хипомагниеземия, хипокалциемия и хипокалиемия и свързана с бъбречните тубули дисфункция. Хипомагниеземия и/или хипокалциемия може да станат симптоматични чрез повишена мускулна възбудимост или крампи, клонус, тремор, карпопедален спазъм и/или тетания.

Гастроинтестинална токсичност. Гадене и повръщане, срещащо се при болшинството от пациентите на цисплатинова терапия, обикновено започват 1 час след началото на терапията и трае до 24 или повече часа. Тези нежелани лекарствени реакции се облекчават само частично от стандартните антиеметици. Тежестта на тези симптоми може да бъде редуцирана чрез разделяне на общата доза за цикъла на по-малки дози, прилагани веднъж дневно за 5 дни.

Хематологична токсичност. По време на цисплатиновата терапия често се появява миелосупресия, но обикновено е лека до умерена и обратима при терапевтични дози. Левкопенията и тромбоцитопенията обаче са дозозависими и може да станат клинично изяви при пациенти, получаващи високи дози цисплатина или при пациенти, които предварително са били лекувани за миелосупресия. Левкоцитите и тромбоцитите падат до най-ниско ниво след около 2 седмици, но при повечето пациенти нивата им се връщат до стойностите от преди терапията в следващите 4 седмици. Цисплатината може също да предизвика анемии, като не е ясно дали това е дозозависимо, защото понякога това може да се дължи и на хемолиза. Има редки съобщения за остра миелогенна левкемия и миелодиспластични синдроми, нарастващи при пациенти, които са били лекувани с цисплатина, обикновено когато е прилаган в комбинация с други потенциални левкогенни агенти.

Ототоксичност. Едностранни или двустранни тинити със или без загуба на слуха се среща в около 10% от пациентите, лекувани с цисплатина и обикновено са обратими. Увреждането на слуховия апарат изглежда е дозозависимо и комутативно и се среща по-често при много млади и много възрастни пациенти.

Невротоксичност. Периферните невропатии не се срещат често при прилагане на лекарствения продукт в терапевтични дози. Те са главно сензорни (парестезия на горните и долните крайници), но може да включват затруднения в моторната дейност, отслабени рефлексии и слабост в долните крайници. Има съобщения също за автономна невропатия, забавен говор, загуба на вкуса и загуба на паметта. Тези невропатии се появяват обикновено след продължителна терапия, но също е възможна проявата им след еднократна доза. Периферната невропатия може да бъде необратима при някои пациенти; тя обаче е частично или напълно обратима при други след прекъсване на цисплатиновата терапия.



Засилена сензитивност. Понякога се съобщава за анафилактични и анафилактичноподобни реакции, такива като зачервяване, лицев оток, задушаване, тахикардия и хипотензия. Тези реакции могат да се срещнат минути след цисплатиновото приложение. Рядко са наблюдавани уртикарен или макулопапулозен кожен обрив.

Очна токсичност. Рядко се съобщава за оптичен неврит, едем на папилата и кортикална слепота при пациенти, лекувани с цисплатина. Тези случаи са обикновено обратими след приключване на терапията.

Хепатотоксичност. Понякога се проявява леко и транзиторно повишаване на серумните трансминази.

Други прояви на токсичност. Кардиоваскуларни увреждания (Заболявания на коронарните артерии конгестивна сърдечна недостатъчност, аритмии, ортостатична хипотония, тромботична микроангиопатия и т.н.), хиперуремия, хипонатриемия (синдром на недостатъчност на антидиуретичния хормон), лека алопеция, миалгия, пирексия и гингивална платинова линия. Има съобщения за пулмонарна токсичност при пациенти, лекувани с цисплатина в комбинация с блеомицин и 5-флуорурацил.

Възможна е проявата на *локални ефекти*, такива като флебити, целулити и некроза на кожата (като резултат на екстравазацията на лекарството). Цисплатината може да увреди мъжката фертилност. Има съобщения за отслабване на сперматогенезата и азоспермия, макар че отслабването на сперматогенезата може да бъде обратимо. Мъжете, подложени на цистоплатиново лечение, трябва да бъдат предупредени относно възможните увреждащи ефекти върху мъжката фертилност.

4.9. Предозиране

Предозирането с цисплатина може да се изрази в усилване на очакваните токсични ефекти (бъбречна недостатъчност, тежка миелосупресия, непрекъснато гадене и повръщане, тежки невросензорни увреждания, чернодробна недостатъчност), понякога завършващи със смъртен изход. Цисплатината няма антидот. Хемодиализата е ефективна, макар и частично до 3 часа след въвеждането на лекарствения продукт, поради бързото и екстензивно свързване на платината с плазмените протеини. Признаците и симптомите на предозиране трябва да се отстранят с поддържащи мероприятия.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

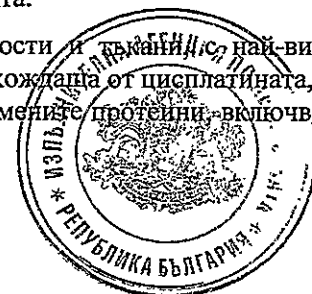
Фармакотерапевтична група: платинов продукт
АТС код: L01XA01

Макар че механизмът на действие не е окончателно изяснен, предполага се, че действа подобно на бифункционалните алкилиращи агенти, чрез възможно кръстосано свързване и нарушаване функцията на ДНК. Първичният фармакодинамичен ефект на цисплатината се изразява в потискане растежа на клетките, което изглежда е неспецифично по отношение цикъла и фазата на развитие на клетката. Освен туморните клетки, таргетни тъкани са главно и онези, характеризирани се с бърза клетъчна пролиферация, такива като костния мозък, гастро-интестиналната мукоза и гонадите. Цисплатината има също имunosупресивни, радиосензитивни и антимикробни свойства.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция. Цисплатината обикновено се прилага интравенозно, като се предпочита интравенозна инфузия за 6 до 8 часа. По време на обикновени интравенозни инфузии, плазмените нива на общата платина, нарастват постепенно и достигат своя връх в края на инфузията.

Разпределение. Платината широко се разпределя в телесните течности и тъкани. Цисплатината има най-високи концентрации в бъбреците, черния дроб и простата. Платината, произхождаща от цисплатината, а не самата цисплатина, бързо и екстензивно се свързва с тъканите и плазмените протеини, включвайки



албумина и γ -глобулина. Три часа след перфузия и два часа след края на 3 часова инфузия, 90% от плазмената платина е свързана с протеините. В резултат на повтарящи се курсове на лечение платината изглежда се кумулира в тъканите на тялото и е била открита в някои от тях до 6 месеца след последната доза от лекарството.

Метаболизъм. Метаболизмът на цисплатина не е напълно изяснен. Биотрансформацията настъпва чрез бърза неензимна конверсия до неактивни метаболити, които не са били окончателно идентифицирани.

Елиминация. Студии, насочени към определяне плазмената елиминация и полуживот на тоталната платина, са показали много широки индивидуални и изследователски различия: от 2 до 72 часа при пациенти в нормално общо състояние и от 1 до 240 часа в краен стадий на бъбречна недостатъчност. Отделянето се осъществява основно чрез бъбреците. Влиянието на бъбречната недостатъчност върху елиминацията на цисплатината и платина-съдържащите продукти не е напълно изяснено. Цисплатината може да се елиминира от системното кръвообращение чрез диализа, но не по-късно от 3 часа след приложението и то до определена граница. Връзките между плазмените концентрации на цисплатината или на платината и терапевтичната активност или клиничната токсичност не са ясно определени, обаче резултатите от изследвания *in vitro* подсказват, че само цисплатината в несвързано състояние или платина-съдържащите продукти са цитотоксични. Има също някои доказателства, че при пациенти с едностранна бъбречна функция, може да се повишат плазмените нива на платината в несвързано състояние.

5.3. Предклинични данни за безопасност

LD₅₀ на цисплатината след интравенозно приложение е 12,8 и 6,6 mg/kg съответно за мишки и плъхове, и повече от 2,5 mg/kg за кучета. Основните таргетни тъкани след приложение на единична доза са бъбреците, лимфопоетичната система и гастроинтестиналният тракт. Токсичните ефекти след повторно приложение на лекарствения продукт бяха изследвани при кучета, плъхове и маймуни. Основните таргетни тъкани на цисплатината, в гореизброените животински видове са бъбреците, хемо- и лимфопоетичната система, гастроинтестиналният тракт и тестисите. Субендокардиална хеморагия и загуба на слух бяха наблюдавани при маймуни. Цисплатината показва генотоксичност в повечето от *in vitro* или *in vivo* проведените тестове. Цисплатината показва токсичност по отношение мъжките репродуктивни органи и ембриотоксичност при мишки и плъхове. Не бяха доказани малформации нито при мишките, нито при плъховете. Все пак трябва да се има предвид, че цисплатината като другите цитостатици, трябва да се счита за потенциално тератогенна.

Няма информация за приложение на цисплатината при животни по време на пери- и постнаталните периоди и не се знае дали продуктът преминава в кърмата. Цисплатината като други цитостатици показва карциногенност при мишки и левкемогенност при плъхове.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

sodium chloride	450 mg
mannitol	500 mg

6.2. Физико-химични несъвместимости

Цисплатината се разрушава при контакт с алуминий. Тъй като алуминият измества платината от цисплатиновата молекула, с образуването на черна утайка и загуба на активност, не трябва да се използват за приготвяне и прилагане на лекарството игли, спринцовки, катетри или интравенозни набори, съдържащи алуминиеви части, които могат да влязат в контакт с цисплатината.

6.3. Срок на годност

2 години



6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява се под 25°C, да се пази от светлина, да се съхранява в оригинална опаковка!
Приготвеният разтвор трябва да бъде използван до 24 часа. Той трябва да се съхранява под 25°C, защитен от светлина. Приготвеният разтвор трябва да бъде охладен или изстуден.

6.5. Данни за опаковката

Картонена опаковка с един стъклен флакон, съдържащ 50 mg стандартизиран сух прах (лиофилизиран прах) за интравенозна инфузия. Флаконите са от безцветно стъкло I хидролитичен клас, с обем 10 ml, затворени със запушалки от синтетичен каучук, покрити с алуминиева капачка, осигурена с полипропиленов печат.

6.6. Препоръки при употреба

Синплатин 50 mg лиофилизиран прах за интравенозна инфузия трябва да се разтвори в стерилна вода за инжекции, така че да се получи разтвор, съдържащ 1mg/ml цисплатина. Полученият разтвор трябва да се разрежи преди употреба с 5% разтвор на декстроза или разтвор на натриев хлорид и манитолов р-р за интравенозно приложение.

Подготовката развора на Синплатин за инжектиране се извършва в специални помещения от специално обучен персонал, снабден с подходящо защитно облекло, включващо ръкавици, наметало, маска и предпазни очила. Бремени жени не трябва да работят със Синплатин.

Неизползваният разтвор на Синплатин и всичките материали, използвани за приготвянето и приложението на развора трябва да се пакетират в двойни полиетиленови торби, които се запечатват и се изгарят при температура 1100°C.

Трябва да се вземат съответни мерки за избягване на вдишването на частици и излагане кожата на въздействието на Синплатин. Ако разтворът инцидентно влезе в контакт с кожата или мукозните мембрани, засегнатата повърхност трябва да се изплакне обилно с вода и сапун. Веднага да се потърси медицинска помощ, ако препаратът проникне в гастроинтестиналния тракт или се вдиша.

В случай на разливане, засегнатата зона трябва незабавно да бъде изолирана, ограничавайки по-нататъшно разпространение чрез покриване на зоната с абсорбиращ материал. Абсорбиращите материали, които са били използвани, след това се събират в полиетиленови торби и се изгарят при 1100°C за минимум 1 секунда.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

SINDAN

11 ION MIHALACHE BLVD.,
781681 Bucharest 1, ROMANIA

8. Регистрационен № в Регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ

20011255/27.12.2001

9. Дата на първото разрешение за употреба на лекарствения продукт

Януари 1999

10. Дата на актуализация на текста

Април 2001

