

UPUTSTVO ZA LEK

Cisplatin Pfizer 1 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju cisplatin

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primete ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Cisplatin Pfizer i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Cisplatin Pfizer
3. Kako se primenjuje lek Cisplatin Pfizer
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Cisplatin Pfizer
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Cisplatin Pfizer i čemu je namenjen

Lek Cisplatin Pfizer pripada grupi lekova koji se zovu citostatici, a koriste se za lečenje kancera. Aktivna supstanca ovog leka je cisplatin. Lek Cisplatin Pfizer se može primenjivati sam, ali se češće primenjuje u kombinaciji sa drugim citostaticima.

Za šta se koristi?

Lek Cisplatin Pfizer ima sposobnost da uništava ćelije u organizmu koje izazivaju određene vrste kancera (tumor testisa, tumor jajnika, tumor mokraćne bešike, epitelijalni tumor glave i vrata, kancer pluća i kancer grlića materice u kombinaciji sa zračenjem)

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Cisplatin Pfizer

Lek Cisplatin Pfizer ne smete primati:

- ukoliko ste alergični (preosetljivi) na aktivnu supstancu cisplatin, na druga jedinjenja koja sadrže platinu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6).
- ukoliko imate tešku bubrežnu bolest
- ukoliko imate poremećaj sluha
- ukoliko imate veoma smanjen broj krvnih ćelija (koji se naziva mijelosupresija), što će proveriti lekar na osnovu laboratorijske analize krvi
- ukoliko ste skloni dehidraciji (prekomernom gubitku tečnosti iz organizma)
- ukoliko dojite
- ukoliko treba da primite vakcinu protiv žute groznice

Recite Vašem lekaru ukoliko se bilo šta od navedenog odnosi na Vas pre nego što primite ovaj lek.

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa Vašim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom pre nego što primite lek Cisplatin Pfizer:

- ukoliko se pojave simptomi oštećenja nerava (periferne neuropatije), kao što su trnjenje i žmarci, utrnulost ili oslabljen osećaj dodira
- ukoliko ste primili zračnu terapiju glave

Recite Vašem lekaru ukoliko se bilo šta od navedenog odnosi na Vas pre nego što primite ovaj lek.

Drugi lekovi i lek Cisplatin Pfizer

Obavestite Vašeg lekara ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove. To se posebno odnosi na lekove koji mogu stupati u interakcije sa cisplatinom:

- određeni antibiotici, kao što su cefalosporini, aminoglikozidni antibiotici i amfotericin B, kao i određena kontrastna sredstva koja se koriste za medicinska snimanja, mogu pogoršati neželjena dejstva cisplatina, posebno na bubrege
- određeni lekovi za izbacivanje viška tečnosti iz organizma koji se nazivaju diuretici Henleove petlje, aminoglikozidni antibiotici, antikancerski lek koji se naziva ifosfamid, mogu pogoršati gubitak sluha izazvan cisplatinom
- istovremena primena cisplatina sa bleomicinom (antikancerski lek), metotreksatom (koji se koristi za lečenje kancera i artritisa) i paklitakselom (antikancerski lek) može pojačati neželjena dejstva
- cisplatin može uticati na efekat oralnih antikoagulanasa (lekova za razređivanje krvi). Lekar će pratiti ovaj efekat kroz laboratorijske testove krvi
- primena određenih antihistaminika može prikriti simptome poremećaja ravnoteže (kao što je vrtoglavica i zujanje u ušima)
- efekat lekova za lečenje epilepsije (npr. fenitoina) može biti smanjen, pa mogu biti potrebne kontrole koncentracije leka u krvi

- cisplatin može pogoršati neželjena dejstva antikancerskog leka ifosfamida

Trudnoća i dojenje

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što uzmete ovaj lek.

Zbog mogućeg rizika od oštećenja ploda, i muškarci i žene koji su na terapiji cisplatinom treba da koriste adekvatnu kontracepciju tokom celokupnog trajanja terapije, kao i najmanje šest meseci nakon završetka terapije.

Pitajte Vašeg lekara ili farmaceuta za savet pre uzimanja bilo kog leka.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Nemojte upravljati vozilima ni rukovati mašinama ukoliko se kod Vas javi bilo koje neželjeno dejstvo koje smanjuje sposobnost za obavljanje ovih aktivnosti.

Lek Cisplatin Pfizer sadrži natrijum.

Bočica sa 10 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži oko 35 mg natrijuma po dozi. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

Bočica sa 50 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži oko 177 mg natrijuma po dozi. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

3. Kako se primenjuje lek Cisplatin Pfizer

Doziranje i način primene

Lek Cisplatin Pfizer primenjuje isključivo stručno medicinsko osoblje sa iskustvom u terapiji karcinoma. Koncentrat za rastvor za infuziju se razblažuje rastvorom natrijum-hlorida ili rastvorom glukoze.

Lek Cisplatin Pfizer se primenjuje putem infuzije u venu (intravenska infuzija).

Lek Cisplatin Pfizer ne sme doći u kontakt sa bilo kojim materijalom koji sadrži aluminijum.

Preporučena doza cisplatina zavisi od Vašeg opšteg zdravstvenog stanja, očekivanih efekata terapije, kao i od toga da li se primenjuje samostalno (kao monoterapija) ili u kombinaciji sa drugim lekovima (kombinovana hemioterapija).

Lek Cisplatin Pfizer (monoterapija)

Preporučuje se sledeće doziranje:

- pojedinačna doza od 50 do 120 mg/m² telesne površine, svake 3 do 4 nedelje;
- doza od 15 do 20 mg/m²/dan u trajanju od 5 dana, svake 3 do 4 nedelje.

Lek Cisplatin Pfizer u kombinaciji sa drugim hemioterapijskim lekovima (kombinovana hemioterapija)

- 20 mg/m² ili više, jednom na svake 3 do 4 nedelje.

U terapiji kancera glića materice cisplatin se primenjuje u kombinaciji sa radioterapijom (zračenjem). Uobičajena doza je 40 mg/m² nedeljno, u trajanju od 6 nedelja.

Kako bi se izbeglo ili smanjilo neželjeno dejstvo leka na bubrege, neophodno je da pijete velike količine tečnosti u periodu od 24 sata nakon primanja cisplatina.

Ako ste primili više leka Cisplatin Pfizer nego što treba

Malo je verovatno da ćete primiti veću dozu leka od propisane, s obzirom na to da se terapija daje pod stručnim nadzorom lekara ili medicinske sestre. Lekar će osigurati da primite odgovarajuću dozu u skladu sa Vašim stanjem. U slučaju predoziranja, možete osetiti izražena neželjena dejstva. Lekar će primeniti terapiju

za zbrinjavanje simptoma ovih neželjenih dejstava. Ukoliko mislite da ste primili previsoku dozu, odmah kontaktirajte Vašeg lekara.

Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji primaju ovaj lek.

Ukoliko se kod Vas pojavi bilo koji od sledećih neželjenih efekata, odmah obavestite Vašeg lekara:

- teška alergijska reakcija - može se javiti iznenadni osip sa svrabom (koprivnjača) oticanje šaka, stopala, članaka, lica, usana, usta ili ždrela (što može izazvati otežano gutanje i disanje), možete takođe osetiti nesvesticu
- težak bol u grudima koji se može širiti ka vilici ili ruci, praćen znojenjem, nedostatkom daha i mučninom (srčani napad)
- bol ili otok na mestu primene infuzije (može se javiti usled nepravilnog uvođenja igle u venu i može prouzrokovati ozbiljno oštećenje okolnog tkiva)

Ovo su ozbiljni neželjeni efekti i mogu zahtevati hitno medicinsko zbrinjavanje.

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- smanjenje funkcije koštane srži (što može uticati na stvaranje krvnih ćelija)
- smanjenje broja belih krvnih zrnaca, što povećava sklonost ka infekcijama (leukopenija)
- smanjenje broja krvnih pločica, što povećava rizik od stvaranja modrica i krvarenja (trombocitopenija)
- smanjenje broja crvenih krvnih zrnaca, što može dovesti do slabosti i blede kože (anemija)
- smanjena koncentracija natrijuma u krvi
- povišena temperatura

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- ubrzan, nepravilan ili usporen srčani rad
- sepsa (trovanje krvi)

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- teška alergijska reakcija (videti u tekstu iznad)
- oštećenje sluha (ototoksičnost)
- smanjena koncentracija magnezijuma u krvi
- poremećaj spermatogeneze

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

- povećan rizik od akutne leukemije
- konvulzije (epileptički napadi)
- nesvestica, glavobolja, zbunjenost i gubitak vida
- gubitak određenih moždanih funkcija, uključujući i moždani poremećaj koji se karakteriše grčevima i smanjenim nivoom svesti
- srčani napad
- zapaljenje sluzokože usta (stomatitis)
- periferna neuropatija senzornih nerava, koja se karakteriše trnjenjem, svrabom ili peckanjem bez poznatog uzroka, i ponekad gubitkom čula ukusa, dodira, vida, iznenadnim probadajućim bolovima iz vrata preko leđa do nogu prilikom savijanja napred

Veoma retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek):

- srčani zastoj

Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka):

- znaci infekcije kao što su groznica ili zapaljenje grla
- hemolitička anemija
- neodgovarajuće lučenje hormona vazopresina (ADH) što može prouzrokovati smanjenje koncentracije natrijuma u krvi i zadržavanje tečnosti u organizmu
- povišene koncentracije enzima amilaze u krvi
- dehidracija
- smanjene koncentracije kalcijuma, fosfata i kalijuma u krvi
- povišene koncentracije mokraćne kiseline u krvi
- grčevi mišića
- oštećenje kičme koje dovodi do osećaja elektrošokova u ekstremitetima
- oštećenje funkcije mozga (zbunjenost, nerazgovetan govor, ponekad slepilo, gubitak pamćenja i paraliza)
- moždani udar
- gubitak čula ukusa
- poremećaji vida (zamućen vid, poremećaj u viđenju boja, gubitak vida ili bol u oku)
- zujanje u ušima i gluvoća
- srčane tegobe
- neuobičajeno hladne i blede šake i stopala
- peckanje, trnjenje ili podrhtavanje šaka, stopala ili nogu
- uporna glavobolja
- mučnina i povraćanje
- gubitak apetita, anoreksija
- štucanje
- proliv
- povišene koncentracije enzima jetre i bilirubina
- otežano disanje
- problemi sa bubrezima i mokrenjem
- opadanje kose
- osip
- ekstremni umor/slabost
- otok ili osetljivost na mestu primene infuzije
- grčevi i spazam mišića
- osećaj žarenja i peckanja
- neočekivano stvaranje modrica ili krvarenje
- hemolitički uremijski sindrom, što može dovesti do poremećaja u radu bubrega i krvi

Lek Cisplatin Pfizer može izazvati promene u krvi, jetri i bubrezima. Lekar će Vam redovno uzimati uzorke krvi tokom terapije, kako bi putem laboratorijskih testova kontrolisao da li je došlo do ovih promena.

Ukoliko bilo koje neželjeno dejstvo postane ozbiljno, ili primetite neko neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu.

Terapija cisplatinom može potencijalno izazvati sterilitet kod muškaraca. Muškarcima koji žele u budućnosti da postanu očevi preporučuje se da pre započinjanja terapije potraže savet u vezi sa zamrzavanjem sperme. Obratite se Vašem lekaru ukoliko imate bilo kakvih nedoumica.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Cisplatin Pfizer

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Cisplatin Pfizer posle isteka roka upotrebe naznačenog na kutiji nakon „Važi do”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Čuvanje neotvorenog leka:

Neotvorene bočice leka čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti. Ne čuvati u frižideru, niti zamrzavati!

Čuvanje pripremljenog rastvora:

Pokazana je fizička i hemijska stabilnost koncentrata za rastvor za infuziju nakon razblaženja sa 0,9% rastvorom natrijum-hlorida. Sa mikrobiološkog stanovišta, proizvod treba upotrebiti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme čuvanja nakon razblaženja i uslovi pre primene su odgovornost korisnika i ne treba da budu duži od 24 časa na temperaturi do 25 °C, osim ukoliko se razblaživanje ne izvrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Pripremljeni rastvor ne zamrzavati! Ne čuvati u frižideru, jer hlađenje može da dovede do precipitacije (taloženja) leka!

Rastvor se mora čuvati zaštićen od svetlosti i tokom davanja infuzije.

Bočice su namenjene samo za jednokratnu upotrebu. Neiskorišćeni rastvor treba odbaciti.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Cisplatin Pfizer

Aktivna supstanca je cisplatin. Jedan mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 1 mg cisplatina.

Jedna plastična bočica od 10 mL sadrži 10 mg cisplatina.

Jedna plastična bočica od 50 mL sadrži 50 mg cisplatina.

Pomoćne supstance: manitol, natrijum-hlorid, natrijum-hidroksid (za podešavanje pH), hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

Kako izgleda lek Cisplatin Pfizer i sadržaj pakovanja

Bistar, bezbojan do svetložut rastvor, bez vidljivih čestica.

Unutrašnje pakovanje:

Bočica od polipropilena sa zatvaračem od halobutil gume i aluminijumskom kapicom sa "flip-off" polipropilenskim poklopcem.

Spoljašnje pakovanje:

Složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna plastična bočica od 10 mL, uz koju je priloženo Uputstvo za lek.

Složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna plastična bočica od 50 mL, uz koju je priloženo Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

PREDSTAVNIŠTVO PFIZER H.C.P. CORPORATION, BEOGRAD,
Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

Proizvođač:

PFIZER (PERTH) PTY. LIMITED, 15 Brodie Hall Drive, Technology Park, Bentley, Australija

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Januar 2017.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

Lek Cisplatin Pfizer, 1 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x 10 mL: 515-01-02059-16-001 od 12.01.2017.

Lek Cisplatin Pfizer, 1 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x 50 mL: 515-01-02060-16-001 od 12.01.2017.

<----->
<SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:>

Terapijske indikacije

Cisplatin Pfizer je indikovano u lečenju:

- uznapredovalog ili metastatskog karcinoma testisa
- uznapredovalog ili metastatskog karcinoma jajnika
- uznapredovalog ili metastatskog karcinoma bešike
- uznapredovalog ili metastatskog karcinoma skvamoznih ćelija glave i vrata
- uznapredovalog ili metastatskog nemikroćelijskog karcinoma pluća
- uznapredovalog ili metastatskog mikroćelijskog karcinoma pluća.

Cisplatin Pfizer je, u kombinaciji sa drugom hemioterapijom i sa radioterapijom, indikovano u lečenju karcinoma grlića materice.

Cisplatin Pfizer se može koristiti i u obliku monoterapije i u obliku kombinovane terapije.

Doziranje i način primene

Doziranje

Cisplatin Pfizer, 1 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju pre primene treba razblažiti. Detaljne instrukcije o razblaženju leka pre primene navedene su u odeljku Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom).

Razblaženi rastvor se mora primenjivati isključivo intravenski, putem infuzije (pogledati donji tekst). Prilikom primene mora se izbeći bilo koje sredstvo koje sadrži aluminijum, a koje može doći eventualno u kontakt sa lekom cisplatin (setovi za intravensku infuziju, igle, kateteri, špricevi i slično). Videti odeljak Inkompatibilnost.

Primena kod odraslih i dece:

Doziranje zavisi od primarne bolesti, od očekivane reakcije pacijenta, kao i od toga da li se cisplatin primenjuje kao monoterapija ili kao komponenta kombinovane hemioterapije. Uputstva za doziranje se odnose i na odrasle i na decu.

Kao monoterapija preporučuje se primena sledeća dva dozna režima:

- Pojedinačna doza od 50 do 120 mg/m² telesne površine, svake 3 do 4 nedelje;
- Doza od 15 do 20 mg/m²/dan u trajanju od 5 dana, svake 3 do 4 nedelje.

Ako se cisplatin koristi kao deo kombinovane hemioterapije, onda se doza cisplatina mora smanjiti. Uobičajena doza u ovakvim slučajevima iznosi 20 mg/m² ili više, jednom na svake 3 do 4 nedelje.

Za lečenje karcinoma grlića materice, cisplatin se koristi u kombinaciji sa radioterapijom. Uobičajena doza iznosi 40 mg/m² nedeljno, u trajanju od 6 nedelja.

Za upozorenja i mere opreza koje treba imati u vidu pre početka sledećeg ciklusa terapije, videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka.

Kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega ili depresijom koštane srži, neophodno je na adekvatan način smanjiti dozu ovog leka (videti odeljak Kontraindikacije).

Cisplatin rastvor za infuziju, koji je pripremljen u skladu sa instrukcijama (videti odeljak Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)), trebalo bi primeniti u vidu intravenske infuzije u trajanju od 6 do 8 sati.

Neophodno je održavati adekvatnu hidrataciju pacijenta u periodu od 2 do 12 sati pre primene, pa sve do najmanje 6 sati nakon primene cisplatina. Hidratacija je neophodna da bi se izazvala dovoljna diureza tokom terapije, kao i nakon terapije cisplatinom. Hidratacija se postiže intravenskom infuzijom jednim od sledećih rastvora:

- rastvor natrijum-hlorida 0,9%
- mešavina 0,9% rastvora natrijum-hlorida i 5% rastvora glukoze (1:1).

Hidratacija pre terapije cisplatinom:

Intravenska infuzija od 100 do 200 mL/sat tokom 6 do 12 sati, sa ukupnom količinom od najmanje jednog litra.

Hidratacija nakon završetka primene terapije cisplatinom:

Intravenska infuzija sa još dva litra, u količinama od 100 do 200 mL na sat, u trajanja od 6 do 12 sati.

Forsirana diureza može biti neophodna ukoliko je izlučivanje urina manje od 100 do 200 mL/sat nakon hidratacije. Forsirana diureza se može postići intravenskom primenom 37,5 mg manitola u obliku 10% rastvora (375 mL 10% rastvora manitola) ili primenom diuretika, ukoliko je bubrežna funkcija normalna. Primena manitola ili diuretika je takođe potrebna u onim slučajevima kada je cisplatin primenjen u dozi koja je veća od 60 mg/m² površine tela.

Neophodno je da pacijent pije velike količine tečnosti do 24 sata nakon infuzije cisplatinom kako bi se obezbedila odgovarajuća diureza.

Kontraindikacije

Cisplatin Pfizer, može izazvati alergijske reakcije kod pojedinih pacijenata. Primena je kontraindikovana kod pacijenata koji u anamnezi imaju alergijske reakcije na cisplatin ili druge derivatne platine, ili na bilo koju od pomoćnih supstanci, navedenih u odeljku Pomoćne supstance. Cisplatin indukuje nefrotoksičnost koja je kumulativna, pa je iz tog razloga kontraindikovana kod pacijenata sa postojećim oštećenjem funkcije bubrega.

Cisplatin takođe pokazuje kumulativnu neurotoksičnost (naročito ototoksičnost) i ne sme se primenjivati kod pacijenata sa postojećim oštećenjem sluha. Cisplatin je takođe kontraindikovana kod pacijenata sa mijelosupresijom i kod pacijenata sa dehidracijom.

Pacijentkinje koje su na terapiji cisplatinom ne smeju da doje.

Istovremena primena sa vakcinom protiv žute grozice je kontraindikovana.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Cisplatin Pfizer se primenjuje isključivo pod nadzorom lekara specijaliste onkologa u specijalizovano opremljenim jedinicama zdravstvenih ustanova gde je obezbeđen adekvatan nadzor i praćenje pacijenata, kao i odgovarajuća oprema za kontrolu anafilaktičkih reakcija.

Cisplatin reaguje sa aluminijumom formirajući crni precipitat platine. Iz tog razloga, za primenu rastvora cisplatina ne smeju se koristiti infuzioni sistemi, igle, kateteri i špricevi koji sadrže aluminijum.

Rastvor za infuziju ne sme se mešati sa drugim lekovima ili dodacima.

Neophodno je obezbediti odgovarajuću dijagnostiku i kontrolu lečenja da bi se omogućilo adekvatno praćenje pacijenta, kao i sprovođenje terapije i pojava mogućih komplikacija.

Nefrotoksičnost

Cisplatin Pfizer dovodi do teške kumulativne nefrotoksičnosti koja se može pojačati primenom aminoglikozidnih antibiotika. Pre započinjanja terapije, kao i pre svakog sledećeg ciklusa, potrebno je odrediti koncentraciju kreatinina u serumu, koncentraciju uree u plazmi ili klirens kreatinina, kao i koncentracije magnezijuma, natrijuma, kalijuma i kalcijuma. Cisplatin Pfizer se ne sme primenjivati češće od jednom na svake 3-4 nedelje.

Da bi se nefrotoksičnost cisplatina svela na minimum, potrebno je održavati diurezu od 100 mL/h ili veću. To se može postići prethodnom hidratacijom sa 2 litra odgovarajućeg rastvora koji se primenjuje intravenski, i hidratacijom nakon primene cisplatina (preporučeno je 2500 mL/m²/24 sata). Ako obimna hidratacija nije dovoljna za održavanje odgovarajuće diureze, treba primeniti osmotske diuretike (npr. manitol).

Neuropatije

Prijavljeni su slučajevi teške neuropatije.

Ove neuropatije mogu biti ireverzibilne i mogu se manifestovati kao parestezija, arefleksija i gubitak propriocepcije, kao i gubitak percepcije vibracija. Takođe je prijavljen gubitak motorne funkcije. Potrebno je redovno sprovesti neurološke preglede.

Pokazano je da je neurotoksičnost kumulativna. Pre svakog ciklusa mora se utvrditi da nema simptoma periferne neuropatije.

Ototoksičnost

Ototoksičnost je uočena kod najviše 31% pacijenata koji su primili jednu dozu cisplatina od 50 mg/m², a manifestovala se kao tinitus i/ili gubitak sluha za opseg visokih frekvencija (4000 do 8000 Hz). Povremeno se može javiti smanjena sposobnost da se čuju tonovi čija visina odgovara tonovima uobičajenog razgovora. Ototoksični efekat može biti izraženiji kod dece koja su na terapiji cisplatinom. Gubitak sluha može biti unilateralan ili bilateralan i ima tendenciju da postane učestaliji i teži pri primeni ponovljenih doza; međutim, retko je prijavljena gluvoća nakon primene inicijalne doze cisplatina. Ototoksičnost može biti izraženija kod prethodne primene cisplatina istovremeno sa kranijalnom iradijacijom i može biti povezana sa maksimalnim koncentracijama cisplatina u plazmi. Nije jasno da li je ototoksičnost uzrokovana cisplatinom reverzibilna. Pre započinjanja terapije cisplatinom, kao i pre svakog narednog ciklusa primene cisplatina, potrebno je uraditi audiometriju. Prijavljena je i vestibularna toksičnost (videti odeljak Neželjena dejstva).

Alergijske reakcije

Tokom primene cisplatina prijavljene su reakcije slične anafilaktičkim. Ove reakcije su se javljale tokom nekoliko minuta od početka primene kod pacijenata koji su prethodno bili izloženi cisplatinu, a mogu se kontrolisati primenom adrenalina, steroida i antihistaminika.

Kao i kod ostalih derivata platine, reakcije preosetljivosti se u većini slučajeva javljaju tokom primene infuzije, što zahteva prekid primene cisplatina i započinjanje odgovarajuće terapije. Ukrštene reakcije, u pojedinim slučajevima sa fatalnim ishodom, prijavljene su kod primene svih derivata platine (videti odeljke Kontraindikacije i Neželjena dejstva).

Funkcija jetre i krvna slika

Potrebno je pratiti laboratorijske testove krvi i funkciju jetre u redovnim vremenskim intervalima.

Karcinogeni potencijal

U retkim slučajevima kod ljudi je zabeležena akutna leukemija koja se javila istovremeno sa primenom cisplatina, a koja je generalno bila povezana sa primenom drugih leukemogenih agenasa.

Cisplatin ima mutageno dejstvo kod bakterija i izaziva hromozomske aberacije u ćelijskim kulturama životinja. Karcinogenost je moguća ali nije i dokazana. Cisplatin je teratogen i embriotoksičan kod miševa.

Reakcije na mestu primene leka

Tokom primene cisplatina mogu se javiti reakcije na mestu primene leka. Usled rizika od ekstravazacije, preporučuje se pažljivo praćenje mesta primene infuzionog rastvora zbog moguće infiltracije tokom primene leka. Za sada nije poznata specifična terapija za reakcije ekstravazacije.

UPOZORENJE

Ovaj citostatik ima izraženiju toksičnost nego što je uobičajeno za hemioterapiju antineoplastičima.

Renalna toksičnost, koja je pored svega i kumulativna, je teška i zahteva posebne mere opreza tokom primene leka (videti odeljake Doziranje i način primene i Neželjena dejstva).

Mučnina i povraćanje mogu biti izraženi i zahtevaju primenu odgovarajućih antiemetika.

Takođe, mora se sprovesti pažljivo praćenje koje se tiče ototoksičnosti, mijelosupresije i anafilaktičkih reakcija (videti odeljak Neželjena dejstva).

Upozorenje u vezi sa pripremom rastvora za intravensku primenu

Upozorenje

Kao i kod svih drugih potencijalno toksičnih preparata, potreban je oprez prilikom rukovanja rastvorom cisplatina. Slučajno izlaganje cisplatinu može dovesti do nastanka kožnih lezija, pa se zato savetuje nošenje zaštitnih rukavica. U slučaju da rastvor cisplatina dođe u kontakt sa kožom ili sluzokožom, potrebno je obilno isprati kožu odnosno sluzokožu sapunom i vodom.

Preporučuje se da osoblje pažljivo sledi procedure za rukovanje citostaticima i uputstva za njihovo uklanjanje.

Pre primene rastvora pacijentima, potrebno je utvrditi da je rastvor bistar i da ne sadrži čestice.

Bočica sa 10 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži oko 35 mg natrijuma po dozi. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

Bočica sa 50 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži oko 177 mg natrijuma po dozi. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nefrotoksične supstance

Istovremena primena nefrotoksičnih (npr. cefalosporini, aminoglikozidi, amfotericin B ili kontrastna sredstva) ili ototoksičnih lekova (npr. aminoglikozidi) dovodi do povećanja toksičnog efekta cisplatina na bubrege. Tokom ili nakon terapije cisplatinom savetuje se oprez prilikom primene lekova koji se eliminišu uglavnom putem bubrega, npr. citostatici kao što su bleomicin i metotreksat, zbog mogućeg smanjenja renalne eliminacije.

Renalna toksičnost ifosfamida može biti izraženija prilikom istovremene ili prethodne primene cisplatina.

Smanjenje koncentracije litijuma u krvi zabeleženo je u nekoliko slučajeva nakon terapije cisplatinom u kombinaciji sa bleomicinom i etopozidom. Zbog toga se savetuje praćenje vrednosti litijuma.

Ototoksične supstance

Istovremena primena ototoksičnih lekova (npr. aminoglikozidi, diuretici Henleove petlje) dovodi do povećanja toksičnog efekta cisplatina na funkciju sluha. Izuzev kod pacijenata koji primaju doze cisplatina veće od 60 mg/m², kod kojih je diureza manja od 1000 mL/24 časa, ne treba izazivati forsiranu diurezu primenom diuretika Henleove petlje zbog mogućeg oštećenja bubrega i ototoksičnosti.

Ifosfamid može pojačati gubitak sluha uzrokovan cisplatinom.

Atenuisane žive vakcine

Vakcina protiv žute groznice je strogo kontraindikovana zbog rizika od fatalne sistemske vakcinalne bolesti (videti odeljak Kontraindikacije). Zbog rizika od sistemske bolesti, savetuje se primena inaktivisanih vakcina kad god je to moguće.

Oralni antikoagulansi

U slučaju istovremene primene oralnih antikoagulanasa, savetuje se redovna kontrola INR vrednosti.

Antihistaminici, fenotiazin i ostali

Istovremena primena antihistaminika, bucilizina, ciklizina, loksapina, meklozona, fenotiazina, tioksantena ili trimetobenzamida može maskirati simptome ototoksičnosti (kao što su vrtoglavica i tinitus).

Antikonvulzivni lekovi

Tokom terapije cisplatinom koncentracije antikonvulziva u serumu mogu ostati na subterapijskim vrednostima.

Piridoksin + altretamin kombinacija

Tokom randomizovane studije u terapiji uznapredovalog karcinoma ovarijuma, istovremena primena piridoksina u kombinaciji sa altretaminom (heksametilmelamin) i cisplatinom nepovoljno je uticala na vreme do odgovora na terapiju.

Paklitaksel

Primena cisplatina pre infuzije paklitaksela može dovesti do smanjenja klirensa paklitaksela za 33%, čime se pojačava neurotoksičnost.

Antiepileptici

Koncentracije fenitoina u serumu mogu biti smanjene kod pacijenata koji primaju cisplatin istovremeno sa fenitoinom. Razlog je verovatno smanjena resorpcija i/ili ubrzan metabolizam. Kod ovih pacijenata potrebno je praćenje koncentracija fenitoina u serumu i podešavanje doze po potrebi.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lek Cisplatin Pfizer je fetotoksičan ako se primenjuje kod trudnica. Cisplatin Pfizer se ne sme primenjivati tokom trudnoće izuzev ukoliko nadležni lekar smatra da je, zbog individualnog rizika za pacijentkinju, primena klinički opravdana.

Pacijenti oba pola moraju da koriste adekvatne metode kontracepcije tokom trajanja terapije i još najmanje 6 meseci nakon prestanka terapije cisplatinom.

Pacijentima koji planiraju potomstvo nakon završetka terapije cisplatinom, preporučuju se konsultacije u genetskom savetovalištu.

Dojenje

Lek Cisplatin Pfizer se izlučuje u majčino mleko. Pacijentkinje koje su na terapiji cisplatinom ne smeju da doje.

Plodnost

S obzirom na to da terapija cisplatinom može da izazove ireverzibilnu neplodnost, muškarcima koji žele u budućnosti da postanu očevi, preporučuje se da pre započinjanja terapije potraže savet u vezi sa zamrzavanjem sperme.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ipak, profil neželjenih reakcija (nefrotoksičnost) može doprineti umanjenju psihofizičkih sposobnosti pacijenta.

Neželjena dejstva

Najčešće prijavljeni neželjeni događaji (>10%) prilikom primene cisplatina bili su hematološki (leukopenija, trombocitopenija i anemija), gastrointestinalni (anoreksija, mučnina, povraćanje i dijareja), poremećaji uha (oštećenje sluha), poremećaji bubrega (bubrežna slabost, nefrotoksičnost, hiperurikemija) i groznica.

Ozbiljni toksični efekti na bubrege, koštanu srž i uši prijavljeni su kod najviše jedne trećine pacijenata koji su primili pojedinačnu dozu cisplatina. Ovi efekti su uglavnom dozno zavisni i kumulativni. Ototoksičnost se može ispoljiti u težem obliku kod dece.

Učestalost neželjenih dejstava je definisana na sledeći način: veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retka ($\geq 1/10000$ do $\leq 1/1000$); veoma retka ($\leq 1/10000$); nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela neželjenih reakcija prijavljenih na osnovu kliničkog i postmarketinškog iskustva (MedDRA terminologija)

Klasa sistema organa	Učestalost	MedDRA termin
<i>Infekcije i infestacije</i>	Nepoznata	Infekcija ^a
	Česta	Sepsa
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Veoma česta	Insuficijencija koštane srži, trombocitopenija, leukopenija, anemija
	Nepoznata	<i>Coombs</i> –pozitivna hemolitička anemija
<i>Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)</i>	Retka	Akutna leukemija
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	Povremena	Anafilaktoidna ^b reakcija
<i>Endokrini poremećaji</i>	Nepoznata	Povećanje amilaze u krvi, neadekvatno lučenje anti-diuretskog hormona
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Nepoznata	Dehidracija, hipokalemija, hipofosfatemija, hiperurikemija, hipokalcemija, tetanus
	Povremena	Hipomagnezemija
	Veoma česta	Hiponatremija
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Nepoznata	Cerebrovaskularni događaj, hemoragijski moždani udar, ishemijski moždani udar, ageuzija, cerebralni arteritis, <i>Lhermitte</i> -ov znak, mijelopatija, autonomna neuropatija
	Retka	Konvulzija, periferna neuropatija, leukoencefalopatija, reverzibilni posteriorni leukoencefalopatski sindrom
<i>Poremećaji oka</i>	Nepoznata	Zamućen vid, stečeno slepilo za boje, kortikalno slepilo, optički neuritis, papiloedem, pigmentacija retine
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	Povremena	Ototoksičnost
	Nepoznata	Tinitus, gluvoća
<i>Kardiološki poremećaji</i>	Nepoznata	Oboljenje srca
	Česta	Aritmija, bradikardija, tahikardija
	Retka	Infarkt miokarda
	Veoma retka	Srčani zastoj
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Nepoznata	Trombotična mikroangiopatija (hemolitičko uremijski sindrom), <i>Raynaud</i> -ov fenomen
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Nepoznata	Povraćanje, mučnina, anoreksija, štucanje, dijareja
	Retka	Stomatitis
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Nepoznata	Povećanje vrednosti enzima jetre, povećanje vrednosti bilirubina u krvi
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Nepoznata	Plućna embolija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Nepoznata	Osip, alopecija
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	Nepoznata	Spazam mišića

<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	Nepoznata	Akutna bubrežna insuficijencija, bubrežna insuficijencija ^c , oboljenje renalnih tubula
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>	Povremena	Poremećaj spermatogeneze
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Nepoznata	Pireksija (veoma česta), astenija, slabost, ekstravazacija na mestu primene leka ^d

^a Kod nekih pacijenata komplikacije infekcija su dovele do smrtnog ishoda.

^b Prijavljeni simptomi anafilaktoidne reakcije kao što su edem lica (*PT – face oedema*), zviždanje u plućima, bronhospazam, tahikardija i hipotenzija biće navedeni u tabeli sa neželjenim reakcijama kod anafilaktoidne reakcije u zagradi.

^c Pod bubrežnom insuficijencijom/slabosti se podrazumeva i povećanje BUN-a (eng. *Blood Urea Nitrogen* – azot u krvi koji potiče iz uree) i kreatinina, mokraćne kiseline u serumu i/ili smanjenje klirensa kreatinina.

^d Lokalna toksičnost mekih tkiva uključuje celulitis, fibrozu i nekrozu (često), bol (često), edeme (često) i eritem (često) kao posledice ekstravazacije.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Preoziranje

Neophodan je oprez da bi se sprečilo nenamerno preoziranje.

Akutno preoziranje cisplatinom može da dovede do bubrežne insuficijencije, hepatičke insuficijencije, gubitka sluha, okularne toksičnosti (uključujući i odvajanje retine), značajne mijelosupresije, dugotrajne mučnine i povraćanja i/ili neuritisa. Preoziranje može imati i smrtni ishod.

Nema poznatog antidota za preoziranje cisplatinom. Čak i hemodijaliza započeta unutar 4 sata nakon preoziranja, ima mali efekat na eliminaciju cisplatina iz organizma zbog brzog i ekstenzivnog vezivanja cisplatina za proteine plazme.

Terapija u slučaju preoziranja obuhvata opšte suportivne mere.

Lista pomoćnih supstanci

Manitol
 Natrijum-hlorid
 Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)
 Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH)
 Voda za injekcije

Inkompatibilnost

Cisplatin stupa u interakcije sa aluminijumom, formirajući crni precipitat.

Infuzioni setovi, igle, kateteri i špricevi koji sadrže aluminijum ne smeju se koristiti za pripremu ili davanje cisplatina.

Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja leka:

Lek Cisplatin Pfizer, 1 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju, plastična bočica od 10 mL: 22 meseca

Lek Cisplatin Pfizer, 1 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju, plastična bočica od 50 mL: 24 meseca

Rok upotrebe nakon razblaženja:

Rastvor treba upotrebiti odmah, a najkasnije u roku od 24 časa nakon razblaženja ako se čuva na temperaturi do 25 °C.

Bočice su namenjene samo za jednokratnu upotrebu. Neiskorišćeni rastvor treba odbaciti.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvanje neotvorenog leka:

Neotvorene bočice leka čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Ne čuvati u frižideru, niti zamrzavati!

Čuvanje pripremljenog rastvora:

Pokazana je fizička i hemijska stabilnost koncentrata za rastvor za infuziju nakon razblaženja sa 0,9% rastvorom natrijum-hlorida. Sa mikrobiološkog stanovišta, proizvod treba upotrebiti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme čuvanja nakon razblaženja i uslovi pre primene su odgovornost korisnika i ne treba da budu duži od 24 časa na temperaturi do 25 °C, osim ukoliko se razblaživanje ne izvrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Pripremljeni rastvor ne zamrzavati! Ne čuvati u frižideru, jer hlađenje može da dovede do precipitacije (taloženja) leka!

Rastvor se mora čuvati zaštićen od svetlosti i tokom davanja infuzije.

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje:

Bočica od polipropilena sa zatvaračem od halobutil gume i aluminijumskom kapicom sa "flip-off" polipropilenskim poklopcem.

Spoljašnje pakovanje:

Složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna plastična bočica od 10 mL, uz koju je priloženo Uputstvo za lek.

Složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna plastična bočica od 50 mL, uz koju je priloženo Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Uputstvo za razblaženje:

Lek Cisplatin Pfizer, 1 mg/mL koncentrat za rastvor za infuziju pre primene treba razblažiti sa 2 litra 0,9% rastvora natrijum-hlorida ili 5% rastvora glukoze i 0,45% rastvora natrijum-hlorida (u koji se može dodati 37,5 g manitola).

Uputstvo za rukovanje:

- Osoblje treba da bude dobro obučeno za rad sa citotoksičnim lekovima.
- Pripremu citotoksičnih lekova ne smeju obavljati trudnice.
- Pripremu treba obaviti u za to predviđenom prostoru, sa laminarnim protokom vazduha. Radna površina treba da bude pokrivena upijajućom hartijom za jednokratnu upotrebu koja je sa donje strane obložena plastikom.
- Osoblje koje rukuje sa cisplatinom treba da nosi odgovarajuću zaštitnu opremu, kao što su PVC rukavice, zaštitne naočare, mantili i maske za jednokratnu upotrebu.
- Preporučuje se da se koriste špricevi i setovi sa *luer lock* nastavcima kako bi se izbeglo curenje rastvora.
- U slučaju kontakta sa očima, oprati oči vodom ili fiziološkim rastvorom. Ako koža dođe u kontakt sa ovim lekom, temeljno oprati vodom, i u oba slučaja potražiti savet lekara. Ako se lek proguta ili udahne, odmah tražiti neodložnu medicinsku pomoć.
- Sav upotrebljeni materijal za rekonstituciju, primenu ili čišćenje, uključujući špriceve, igle, bočice i druge predmete koji su došli u kontakt sa citotoksičnim lekom trebalo bi odložiti u kese namenjene za odlaganje visoko rizičnog otpada koji se spaljuje. Isto postupati sa telesnim izlučevinama.
- Površine koje su kontaminirane prosutim rastvorom treba oprati obilnom količinom vode.

Uništavanje neupotrebljenog leka:

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.