

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

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

INN: cisplatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Jedna plastična bočica koncentrata za rastvor za infuziju od 10 mL sadrži 10 mg cisplatina.

Jedna plastična bočica koncentrata za rastvor za infuziju od 50 mL sadrži 50 mg cisplatina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Bočica sa 10 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži oko 35 mg natrijuma po dozi.

Bočica sa 50 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži oko 177 mg natrijuma po dozi.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistar, bezbojan do svetložut rastvor, bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. 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.

4.2. 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 6.6.

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 Pfizer (setovi za intravensku infuziju, igle, kateteri, špricevi i slično). Videti odeljak 6.2.

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 4.4.

Kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega ili depresijom koštane srži, neophodno je na adekvatan način smanjiti dozu ovog leka (videti odeljak 4.3).

Cisplatin rastvor za infuziju, koji je pripremljen u skladu sa instrukcijama (videti odeljak 6.6), 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 trajanju 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.

4.3. 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 derivate platine, ili na bilo koju od

pomoćnih supstanci, navedenih u odeljku 6.1. 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.

4.4. 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 sprovoditi 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 4.8).

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 4.3 i 4.8).

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 ektravazacije, preporučuje se pažljivo praćenje mesta primene infuzionog rastvora zbog moguće infiltracije tokom primene leka. Za sada nije poznata specifična terapija za reakcije ektravazacije.

UPOZORENJE

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

Renalna toksičnost, koja je pored svega i kumulativna, je teška i zahteva posebne mere opreza tokom primene leka (videti odeljak 4.2 i 4.8).

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

Takođe, mora se sprovesti pažljivo praćenje koje se tiče ototoksičnosti, mijelosupresijae i anafilaktičkih reakcija (videti odeljak 4.8).

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.

4.5. 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 4.3). 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.

4.6. 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.

4.7. 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.

4.8. 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, štućanje, 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

4.9. Predoziranje

Neophodan je oprez da bi se sprečilo nenamerno predoziranje.

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

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

Terapija u slučaju predoziranja obuhvata opšte suportivne mere.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici, jedinjenja platine

ATC šifra: L01XA01

Biohemijske osobine cisplatina slične su osobinama bifunkcionalnih alkilirajućih agenasa. Lek inhibira sintezu DNK intralančanim i interlančanim unakrsnim vezivanjem DNK. Takođe inhibira i sintezu proteina i RNK, ali u manjoj meri.

Iako se smatra da je osnovni mehanizam dejstva cisplatina inhibicija sinteze DNK, i drugi mehanizmi, kao što je povećanje imunogenosti na tumor, mogu biti uključeni u antineoplastično dejstvo cisplatina. Cisplatin pokazuje imunosupresivnost, radiosenzitivnost i poseduje antimikrobne osobine.

Dejstvo cisplatina nije specifično za faze ćelijskog ciklusa.

5.2. Farmakokinetički podaci

Cisplatin se preuzima od strane bubrega, jetre i creva. Više od 90% jedinjenja koja sadrže platinu ostaju u krvi vezana za proteine plazme (verovatno ireverzibilno).

Cisplatin slabo prolazi u cerebrospinalnu tečnost, iako se značajne količine cisplatina mogu detektovati u intrakranijalnim tumorima.

Klirens ukupne platine iz plazme u prvim satima nakon intravenske primene je brz, a zatim se smanjuje usled kovalentnog vezivanja za proteine u serumu. Koncentracija nevezane platine se smanjuje sa poluvremenom između 30 minuta i jednog sata, u zavisnosti od brzine primene infuzije.

Eliminacija nepromenjenog leka, kao i različitih metabolita koji sadrže platinu, odvija se putem urina. Oko 15-25% primenjene platine se brzo izlučuje u prvih 2-4 sata od primene cisplatina. U ovoj ranoj fazi cisplatin se pretežno izlučuje u nepromenjenom obliku. U prvih 24 sata nakon primene izluči se 20-80%, dok ostatak leka ostaje vezan za proteine tkiva ili plazme.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pokazano je da cisplatin ima mutageno dejstvo. Takođe može negativno uticati na plodnost. Potvrđeni karcinogeni efekat drugih antineoplastičnih lekova treba imati u vidu prilikom dugotrajne upotrebe cisplatina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Manitol

Natrijum-hlorid

Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)

Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH)

Voda za injekcije

6.2. 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.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja leka:

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

Lek Cisplatin Pfizer, 1 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju, bočica plastična 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.

6.4. 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.

6.5. 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.

6.6. 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.

7. NOSILAC DOZVOLE

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

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

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

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

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

08.05.1984.

Datum poslednje obnove dozvole:

12.01.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar 2017.