

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Cisplatin Accord, 1 mg/ml, koncentrat za rastvor za infuziju

INN: cisplatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Cisplatin Accord, 1 mg/ml, koncentrat za rastvor za infuziju, 1x10 ml

Jedna bočica sa 10 ml koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 10 mg cisplatina.

Cisplatin Accord, 1 mg/ml, koncentrat za rastvor za infuziju, 1x50 ml

Jedna bočica sa 50 ml koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 50 mg cisplatina.

Jedan mililitar koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 1 mg cisplatina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: natrijum.

Jedan mililitar rastvora za infuziju sadrži 3,5 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistar, bezbojan do svetložut rastvor u bočici od tamnog stakla, gotovo bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Cisplatin Accord je indikovano u lečenju:

- uznapredovalog ili metastatskog karcinoma testisa
- uznapredovalog ili metastatskog karcinoma jajnika
- uznapredovalog ili metastatskog karcinoma mokraćne bešike
- uznapredovalog ili metastatskog karcinoma skvamoznih ćelija glave i vrata
- uznapredovalog ili metastatskog nemikroćelijskog karcinoma pluća
- uznapredovalog ili metastatskog mikroćelijskog karcinoma pluća.
- Lek Cisplatin Accord je, u kombinaciji sa drugom hemioterapijom i sa radioterapijom, indikovano u lečenju karcinoma grlića materice.
- Lek Cisplatin Accord se može koristiti i u obliku monoterapije i u obliku kombinovane terapije.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli i pedijatrijska populacija:

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.

Za monoterapiju 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.

Ukoliko se cisplatin primenjuje kao deo kombinovane terapije, 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 primenjuje u kombinaciji sa radioterapijom ili drugim hemioterapijama. 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 odgovarajući način smanjiti dozu ovog leka (videti odeljak 4.3).

Način primene

Cisplatin rastvor za infuziju, koji je pripremljen u skladu sa instrukcijama (videti odeljak 6.6), treba primeniti u vidu intravenske infuzije u trajanju od 6 do 8 sati.

Hidratacija

Neophodno je održavati odgovarajuću 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 obezbedila 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 primene 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 funkcija bubrega 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 (BSA).

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

Lek Cisplatin Accord, 1 mg/ml, koncentrat za rastvor za infuziju, pre primene treba rastvoriti. Detaljne instrukcije vezano za rastvaranje, odnosno razblaživanje ovog leka, navedene su u odeljcima 4.4 i 6.6.

Iako se razblaženi rastvor primenjuje intravenski, lek se može primenjivati i intraperitonealno kod pacijenata sa intraperitonealnim malignitetima (tumor jajnika).

Prilikom primene se mora izbeći bilo koje sredstvo koje sadrži aluminijum, a koje može doći eventualno u kontakt sa cisplatinom (setovi za intravensku infuziju, igle, kateteri, špricevi i slično).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu cisplatin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1, ili druga jedinjenja koja sadrže platinu.

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 kontraindikovano kod pacijenata sa mijelosupresijom i kod pacijenata koji su dehidrirani. Pacijentkinje koje su na terapiji cisplatinom ne smeju da doje (videti odeljak 4.6). Istovremena primena cisplatina sa vakcinom protiv žute grozice je kontraindikovana.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek Cisplatin Accord se primenjuje isključivo pod nadzorom lekara specijaliste onkologa u specijalizovano opremljenim jedinicama zdravstvenih ustanova gde je obezbeđen odgovarajući 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. Pre primene rastvora pacijentu potvrditi ispravnost i bistrinu rastvora kao i odsustvo prisustva čestica.

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

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

Utvrditi sledeće parametre i funkcije organa pre, tokom i posle primene cisplatina:

- funkcija bubrega
- funkcija jetre
- hematopoetska funkcija (broj crvenih i belih krvnih ćelija, broj trombocita)
- koncentraciju elektrolita u serumu (kalcijum, natrijum, kalijum, magnezijum)

Testove treba obavljati svake nedelje tokom terapije cisplatinom.

Ponovna primena terapije cisplatinom treba da bude odložena dok se ne postignu normalne vrednosti sledećih parametara :

- koncentracija kreatinina u serumu $\leq 130 \mu\text{mol/l}$ (1,5mg/100ml)
- koncentracija uree $< 25 \text{mg/dl}$
- broj belih krvnih zrnaca $> 4000/\mu\text{l}$ ($> 4,0 \times 10^9/\text{l}$)
- broj trombocita (krvnih pločica) $> 100000/\mu\text{l}$ ($> 100 \times 10^9/\text{l}$)
- audiogram: rezultati u granicama normalnog opsega

Nefrotoksičnost

Cisplatin dovodi do teške kumulativne nefrotoksičnosti koja se može pojačati primenom aminoglikozidnih antibiotika. Cisplatin se ne sme primenjivati češće od jednom na svake 3-4 nedelje.

Da bi se održalo izlučivanje urina i smanjila nefrotoksičnost preporučuje se primena cisplatina intravenskom infuzijom preko 6 do 8 sati (videte odeljak 4.2).

Terapiju cisplatinom ne ponavljati ukoliko je koncentracija kreatinina u serumu manja od 1,5 mg/100 ml ($130 \mu\text{mol/l}$) ili urea u krvi manje od 25 mg/100ml (9mmol/l) ili broj krvnih ćelija nije u odgovarajućem broju. S obzirom na to da je nefrotoksičnost cisplatina kumulativna, merenje uree u krvi, koncentracije kreatinina u serumu ili brzina glomerularne filtracije/ stopu klirensa kreatinina treba proveriti pre primene inicijalne terapije i pre svake sledeće primene.

Adekvatan tretman pre i tokom terapije hidratacijom treba obezbediti kako bi se smanjio rizik od toksičnosti za bubrege.

Da bi se nefrotoksičnost cisplatina svela na minimum, potrebno je održavati diurezu od 100 ml/h ili veću. To se može postići prethodnom hidratacijom pacijenta sa 2 litra odgovarajućeg rastvora koji se primenjuje intravenski i tretmanom hidratacije nakon primene cisplatina (preporučuje se $2500 \text{ ml/m}^2 \text{BSA/24 sata}$).

Ukoliko obimna hidratacija nije dovoljna za održavanje odgovarajuće diureze, može se primeniti osmotski diuretik (npr. 10% rastvorom manitola).

Poseban oprez je potreban kod pacijenata koji su na terapiji cisplatinom i konkominantnim terapijama koje imaju potencijalnu nefrotoksičnost (videte odeljak 4.5)

Funkcija koštane srži

Kod pacijenata koji su na terapiji cisplatinom potrebno je često praćenje parametara krvi. Iako je hematotoksičnost umerena ili reverzibilna, može se javiti i teška trombocitopenija i leukopenija. Kod pacijenata kod kojih se razvije trombocitopenija potreban je poseban oprez: u izvođenju invazivnih procedura, traženja znakova krvarenja ili modrica, testova urina, stolice i povraćanog sadržaja na okultno krvarenje, izbegavanje uzimanja acetilsalicilne kiseline i drugih lekova protiv zapaljenja (NSAIL). Pacijenate kod kojih se razvije leukopenija, treba pažljivo pratiti zbog znakova infekcije; a možda će im biti potrebna primena antibiotika kao podršku i transfuziju krvnih produkata. (videti odeljak 4.8).

Funkcija centralnog nervnog sistema

Poznato je da cisplatin izaziva neurotoksičnost. Potrebno je redovno sprovoditi neurološke preglede kod pacijenata koji primaju terapiju koja sadrži cisplatin.

Prijavljeni su slučajevi teške neuropatije.

Ove neuropatije mogu biti ireverzibilne i mogu se manifestovati kao parestezija, arefleksija, gubitak propriocepcije i osećaja vibracije. Takođe je prijavljen gubitak motorne funkcije.

Ototoksičnost

Cisplatin može izazvati kumulativnu ototoksičnost, koja se češće javlja kod režima primene većih doza. Audiometriju treba uraditi pre primene inicijalne terapije i ponoviti kada se pojave simptomi ili klinički poremećaji sluha postasnu očigledni. Klinički značajno pogoršanje auditivne funkcije može zahtevati promenu doze ili prekid terapije. Prijavljena je i vestibularna toksičnost (videti odeljak 4.8).

Ototoksičnost je uočena kod najviše 31% pacijenata koji su primali jednu dozu cisplatina od 50 mg/m², a manifestovala se kao tinitus i/ili gubitak sluha za raspon visokih frekvencija (4000 do 8000 Hz). Povremeno se može javiti smanjena sposobnost da se čuju tonovi čija visina odgovara tonovima uobičajenog razgovora. Ototoksični uticaj 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 zračenjem i može biti povezana sa maksimalnom koncentracijom cisplatina u plazmi. Nije jasno da li je uzrokovana ototoksičnost reverzibilna.

Potrebno je sprovesti strogi nadzor ototoksičnosti, mijelosupresije i anafilaktičkih reakcija (videti odeljak 4.8).

Alergijske reakcije

Kao i kod ostalih jedinjenja koja sadrže platinu, 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 smrtnim ishodom, prijavljene su kod primene svih jedinjenja koja sadrže platinu (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 lekova.

Cisplatin ispoljava kancerogeno dejstvo na miševima i pacovima (videti odeljak 5.3).

Reakcije na mestu primene leka

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

Gastrointestinalni trakt

Mučnina i povraćanje mogu biti intenzivni i zahtevaju adekvatnu terapiju antiemeticima.

Imunosupresivni efekat/ povećana podložnost infekcijama

Primena živih i živih-atenuiranih vakcina kod pacijenata imunokompromitovanih hemioterapijom uključujući i cisplatin može izazvati ozbiljne i životno ugrožavajuće infekcije. Vakcinaciju živim vakcinama treba izbegavati kod pacijenata koji su na terapiji cisplatinom. Mogu se primeniti mrtve ili inaktivisane vakcine, iako odgovor na ove vakcine može biti smanjen.

Upotreba vakcina protiv žute groznice je strogo kontraindikovana zbog rizika od nastanka sistemske bolesti sa smrtnim ishodom nakon vakcinisanja (videti odeljak 4.3).

Pomoćne supstance, upozorenja

Lek sadrži 3,5 mg natrijuma po mililitru, što je ekvivalentno 0,18 % prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije maksimalnog dnevnog unosa 2 g natrijuma za odraslu osobu.

Cisplatin se dalje priprema sa rastvorom koji sadrži natrijum (videti odeljak 6.6) što bi trebalo uzeti u obzir u vezi sa ukupnim unosom natrijuma iz svih izvora koje će pacijent primiti.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Cisplatin se može primenjivati u kombinaciji sa drugim citostaticima povezanih sa odgovarajućim mehanizmima dejstva. U takvim slučajevima može se pojaviti dodatna toksičnost.

Mijelosupresija izazvana cisplatinom može dodatno uticati na već postojeća oštećenja ili sličnu toksičnost drugih agenasa kao što su cefalosporini, furosemid, aminoglikozidi i drugi, primenjeni uporedo.

Nefrotoksični lekovi

Istovremena primena nefrotoksičnih (npr. cefalosporini, aminoglikozidi, amfotericin B ili kontrastna sredstva) dovodi do povećanja toksičnog dejstva cisplatina na bubrege. Nefrotoksičnost može biti pogoršana aminoglikozidnim antibioticima primenjenim uporedo ili 1-2 nedelje nakon primene terapije cisplatinom.

Istovremena upotreba drugih potencijalno nefrotoksičnih lekova (npr. amfotericin B) ne preporučuje se tokom primene cisplatina.

Lekovi koji se izlučuju putem bubrega

Tokom ili nakon terapije cisplatinom savetuje se oprez prilikom primene lekova koji se izlučuju uglavnom putem bubrega, npr. citostatici kao što su bleomicin i metotreksat, zbog mogućeg smanjenja renalne eliminacije.

Renalna toksičnost i fosfamida 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 koncentracije litijuma u krvi.

Ototoksični lekovi

Istovremena i/ili sekvencijalna primena ototoksičnih lekova (npr. aminoglikozidi, diuretici Henleove petlje) dovodi do povećanja toksičnog dejstva cisplatina na funkciju sluha, posebno u slučajevima postojećeg oštećenja funkcije bubrega. Izuzev kod pacijenata koji primaju doze cisplatina veće od 60 mg/m² BSA, 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 uzrokovanog primenom cisplatina.

Oralni antikoagulansi

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

Antihistaminici, fenotiazin i ostalo

Istovremena primena antihistaminika, buklicina, ciklicina, loksapina, meklozina, fenotiazina, tioksantena ili trimetobenzamida može maskirati simptome ototoksičnosti (kao što su vrtoglavica i tinitus).

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.

Antikonvulzivi/Antiepileptici

Tokom terapije cisplatinom, koncentracije antikonvulziva u serumu mogu ostati na subterapijskim nivoima. Koncentracije fenitoina u serumu mogu biti smanjene kod pacijenata koji istovremeno primaju cisplatin i fenitoin. Verovatni razlog za to je smanjena apsorpcija i/ili ubrzan metabolizam fenitoina. Kod ovih pacijenata je neophodno praćenje koncentracije fenitoina u serumu i prilagođavanje doze po potrebi.

Lekovi za lečenje gihta

Cisplatin može povećati koncentraciju mokraćne kiseline u krvi kod pacijenata koji uporedo primaju lekove protiv gihta kao što su alopurinol, probenecid ili silfinpirazon. Može biti neophodno prilagođavanje doza ovih lekova kako bi se kontrolisala hiperurikemija i giht.

Cisplatin može intereagovati sa aluminijumom (videti odeljak 4.2).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema adekvatnih podataka o primeni cisplatina kod trudnica. Na osnovu farmakoloških karakteristika postoji sumnja da cisplatin može izazvati ozbiljne urođene defekte. Studije sprovedene na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Lek Cisplatin Accord se ne treba primenjivati tokom trudnoće osim ukoliko ordinirajući lekar smatra da je, zbog individualnog rizika za pacijentkinju, primena klinički opravdana.

Žene u reproduktivnom periodu/kontracepcija kod žena i muškaraca

Pacijenti oba pola moraju da koriste odgovarajuće 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

Cisplatin se izlučuje u majčino mleko. Lek Cisplatin Accord je kontraindikovao tokom perioda dojenja (videti odeljak 4.3)

Plodnost

S obzirom na to da terapija cisplatinom može da izazove ireverzibilni sterilitet, muškarcima koji planiraju potomstvo, 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. Međutim, zbog poznatih neželjenih reakcija (kao što je nefrotoksičnost) cisplatin može neznatno ili umereno uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjene reakcije

Najčešće prijavljeni neželjeni događaji prilikom primene cisplatina bili su hematološki (leukopenija, trombocitopenija i anemija), gastrointestinalni (anoreksija, mučnina, povraćanje i dijareja), poremećaji osećaja čula sluha (oštećenje sluha), poremećaji bubrega (bubrežna insuficijencija, nefrotoksičnost, hiperurikemija) i povišena telesna temperatura.

Ozbiljna toksična dejstva na bubrege, koštanu srž i uši prijavljena su kod otprilike jedne trećine pacijenata koji su primili pojedinačnu dozu cisplatina. Ova dejstva su uglavnom dozno zavisna i kumulativna.

Ototoksičnost se može ispoljiti u težem obliku kod dece.

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

Tabela neželjenih reakcija prijavljenih na osnovu kliničkog i postmarketinškog iskustva

Klasa sistema organa	učestalost	Neželjeni događaj
Infekcije i infestacije	Nepoznato	Infekcija ^a
	Često	Sepsa
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često	Insuficijencija koštane srži, trombocitopenija, leukopenija, anemija
	Nepoznato	<i>Coombs</i> -pozitivna hemolitička anemija
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	Retko	Akutna leukemija
Poremećaji imunskog sistema	Povremeno	Anafilaktoidna reakcija ^b
Endokrini poremećaji	Nepoznato	Povećanje vrednosti amilaze u krvi, neadekvatno lučenje antidiuretskog hormona (SIADH)
Poremećaji metabolizma i ishrane	Nepoznato	Dehidracija, hipokalemija, hipofosfatemija, hiperurikemija, hipokalcemija, tetanus
	Povremeno	Hipomagnezemija
	Veoma često	Hiponatremija
Poremećaji nervnog sistema	Nepoznato	Cerebrovaskularni događaj, hemoragijski moždani udar, ishemijski moždani udar, ageuzija, cerebralni arteritis, <i>Lhermitte</i> -ov znak, mijelopatija, autonomna neuropatija

	Retko	Konvulzija, periferna neuropatija, leukoencefalopatija, reverzibilni posteriorni leukoencefalopatski sindrom
Poremećaji oka	Nepoznato	Zamućen vid, stečeno slepilo za boje, kortikalno slepilo, optički neuritis, papiloedem, pigmentacija retine
Poremećaji uha i labirinta	Povremeno	Ototoksičnost
	Nepoznato	Tinitus, gubitak sluha
Kardiološki poremećaji	Nepoznato	Oboljenje srca
	Često	Aritmija, bradikardija, tahikardija
	Retko	Infarkt miokarda
	Veoma retko	Zastoj srca
Vaskularni poremećaji	Nepoznato	Trombotična mikroangiopatija (hemolitičko uremijski sindrom), <i>Raynaud</i> -ov fenomen
	Često	Venska tromboembolija
Gastrointestinalni poremećaji	Nepoznato	Povraćanje, mučnina, anoreksija, štućanje, dijareja
	Retko	Stomatitis
Hepatobilijarni poremećaji	Nepoznato	Povećanje vrednosti enzima jetre, povećanje koncentracije bilirubina u krvi
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Nepoznato	Plućna embolija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Nepoznato	Osip, alopecija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Nepoznato	Spazam mišića
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Nepoznato	Akutna bubrežna insuficijencija, bubrežna insuficijencija ^c , oboljenje renalnih tubula

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Povremeno	Poremećaj spermatogeneze
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Nepoznato	Pireksija (veoma česta), astenija, slabost, ekstravazacija na mestu primene injekcije ^d

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

^b -Prijavljeni simptomi anafilaktoidne reakcije uključuju između ostalih edem lica, crvenilo, zviždanje u plućima, bronhospazam, tahikardija i hipotenzija biće navedeni u tabeli sa neželjenim reakcijama.

^c - Pod bubrežnom insuficijencijom/slabosti se podrazumeva i povećanje koncentracije azota u krvi koja potiče iz uree (eng. *Blood Urea Nitrogen*, BUN) i koncentraciji 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 KAKO BI SE SPREČILO NENAMERNO PREDOZIRANJE

Akutno predoziranje cisplatinom može da dovede do pojačanja očekivanih toksičnih efekata kao što je bubrežna insuficijencija, insuficijencija jetre, teške neurosenzitivne toksičnosti (gubitak sluha), okularne toksičnosti (uključujući i ablaciju retine), značajne mijelosupresije, dugotrajne mučnine i povraćanja i/ili neuritisa. Predoziranje takođe, može imati i smrtni ishod.

Potrebno je svakodnevno pratiti funkciju bubrega, kardiovaskularnu funkciju i krvnu sliku kako bi se procenila potencijalna toksičnost ovih sistema. Takođe, potrebno je pratiti koncentraciju magnezijuma i kalcijuma u serumu kao i simptome i znake razdražljivosti skeletnih mišića. Ukoliko se razvije simptomatska tetanija potrebno je dodati suplemente elektrolita. Takođe, svakodnevno treba pratiti vrednosti enzima jetre i mokraćne kiseline u krvi nakon akutnog predoziranja.

Nema poznatog antidota za predoziranje cisplatinom. Hemodijaliza je efikasna, samo do 3 sata nakon predoziranja i tada je delimična. Ukoliko se sa hemodijalizom započne unutar 4 sata nakon predoziranja, ona ima mali uticaj na eliminaciju cisplatina iz organizma, zbog brzog i ekstenzivnog vezivanja platine za proteine plazme.

Terapija u slučaju predoziranja obuhvata opšte suportivne mere.

Ukoliko se razvije temperatura usled produžene mijelosupresije potrebno je uskladiti pokrivenost antibioticima nakon ustanovljene bakterijske kulture.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali antineoplastici, jedinjenja platine

ATC šifra: L01XA01

Cisplatin je antineuroplastični agens koji sadrži platinu. 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, 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 ćelijski ciklus ili za faze ćelijskog ciklusa. Pored tumorskih ćelija, ciljna tkiva su većinom ona koja karakteriše brzi rast ćelija kao što su kičmena moždina, gastrointestinalna sluzokoža i polne žlezde.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Lek Cisplatin Accord se najčešće primenjuje intravenski, a preporučuje se i kao intravenska infuzija tokom 6-8 sati. Tokom konvencionalne intravenske infuzije, koncentracija ukupne platine u plazmi raste postepeno i dostiže maksimalne vrednosti na kraju infuzije.

Nagli skok koncentracije leka između intraperitonealnog i koncentracija u plazmi može se dostići intraperitonealnom primenom.

Distribucija

Cisplatin se preuzima i postiže dobru koncentraciju u bubrezima, jetri, prostati i crevima. 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 prvih četiri sata nakon intravenske primene je brz, a zatim se smanjuje usled kovalentnog vezivanja za proteine u serumu. Koncentracija nevezane platine se smanjuje sa poluvremenom eliminacije između 20 minuta i jednog sata, u zavisnosti od brzine primene infuzije.

Prateći terapije sa ponovljenom primenom, pokazalo se da se platina akumulira u tkivima i može se u njima detektovati u nekim tkivima do 6 meseci nakon primene poslednje doze.

Biotransformacija

Metabolička transformacija cisplatina nije u potpunosti rasvetljena. Biotransformacija se odvija brzom neenzimskom konverzijom u neaktivne metabolite koji još uvek nisu potpuno identifikovani.

Eliminacija

Eliminacija nepromenjenog leka, kao i različitih biotransformacijskih produkata koji sadrže platinu, odvija se putem urina. Otprilike 15-25% primenjene platine se brzo izlučuje u prvih 2-4 sata nakon 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

U pretkliničkim studijama kod primene ponovljenih doza dolazi do oštećenja funkcije bubrega, depresije koštane srži, gastrointestinalnih poremećaja, oto toksičnosti, neurotoksičnosti i imunosipresije koje su slične u izloženosti na nivou kliničkih studija.

Podaci iz pretkliničkih studija ukazuju da cisplatin ima mutageno, genotoksično i kancerogeno dejstvo. U studijama ponovljenih doza do 19. nedelje sprovedenim na miševima prijavljeni su slučajevi limfoedema timusa, adenokarcinom dojke, fibro-limfo sarkom i edem pluća. Leukemija i renalni fibrosarkom su prijavljeni na pacovima u studijama ponovljene doze do 3. nedelje.

Pretkliničke studije sprovedene na miševima pokazale su da je cisplatin izazvao direktnu štetu primordijalno folikularnom oocitu, dovodeći do apoptoze ili deplecije jajnika. Cisplatin je izazvao oštećenje testisa i smanjenje broja spermatozoida kod miševa, prvenstvena uticajem na različite spermatogonije. Ovi nalazi sugerisu potencijalne klinički relevantne efekte na plodnost žena i muškaraca koje mogu biti ireverzibilne.

Razvojne studije toksičnosti ukazuju da je cisplatin embriotoksičan u studijama sprovedenim na miševima i pacovima, a teratogen kod obe vrste na istom nivou izloženosti kao i kod kliničkih studija.

Studije sprovedene na glodarima su pokazale da izloženost tokom trudnoće može dovesti do pojave tumora kod odraslih potomaka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

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

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek ne sme da dođe u kontakt sa aluminijumom. Cisplatin stupa u interakcije sa aluminijumom, formirajući precipitat (crni talog) platine. Zbog toga se mora izbeći upotreba opreme koja sadrži aluminijum (sistemi za intravensku primenu, igle, kateteri i špricevi). Cisplatin se razlaže u rastvoru sa malim sadržajem hlorida. Koncentracija hlorida treba da bude približno ekvivalentna koncentraciji od 0,45% natrijum hlorida. U odsustvu studija kompatibilnosti ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima. Antioksidansi (kakav je natrijum-metabisulfit), bikarbonati (natrijum-bikarbonat), sulfati, fluorouracil i paklitaksel mogu inaktivisati cisplatin u infuzionim sistemima. Cisplatin treba razblaživati samo sa rastvorima navedenim u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre otvaranja
3 godine

Rok upotrebe nakon razblaživanja:

Potvrđena je fizička i hemijska stabilnost koncentrata za rastvor za infuziju nakon razblaživanja sa predloženim infuzionim rastvorima navedenim u odeljku 6.6. u toku 24 sata na sobnoj temperaturi (20 °C-25 °C) kada se razblaživanje vrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima. Razblažen rastvor se mora čuvati zaštićen od svetlosti. Razblažen rastvor ne čuvati u frižideru niti u zamrzivaču.

Sa mikrobiološkog stanovišta, razblažen rastvor treba upotrebiti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika.

Bočice su namenjene samo za jednokratnu upotrebu.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Uslovi čuvanja neotvorenog leka:

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Ne čuvati u frižideru i ne zamrzavati.

Kao rezultat izloženosti niskim temperaturama mogu se javiti kristali ili precipitat. U slučaju da se primeti zamućenje rastvora (precipitat ili kristali) unutar bočice videti odeljak 6.6.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka, videti odeljak 6.3

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Cisplatin Accord, 1 mg/ml, koncentrat za rastvor za infuziju, (1x10 ml)

Unutrašnje pakovanje je bočica od tamnog stakla tipa I sa zatvaračem od hlorobutil gume sive boje i aluminijskom kapicom sa „flip-off“ providno belim poklopcem / 20 mm „flip-off“ providnim pečatom koja sadrži 10 mg cisplatina.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna staklena bočica sa 10 ml i Uputstvo za lek.

Cisplatin Accord, 1 mg/ml, koncentrat za rastvor za infuziju, (1x50 ml)

Unutrašnje pakovanje je bočica od tamnog stakla tipa I sa zatvaračem od hlorobutil gume sive boje i aluminijskom kapicom sa „flip-off“ providno belim poklopcem / 20mm „flip-off“ providnim pečatom koja sadrži 50 mg cisplatina.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna staklena bočica sa 50 ml i Uputstvo za lek.

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

Kao i kod svih citostatika je neophodna opreznost prilikom pripreme cisplatina.

Cisplatin pre upotrebe je neophodno razblažiti.

Priprema rastvora za infuziju treba da se obavlja pod aseptičnim uslovima, i da izvede posebno obučeno, stručno osoblje u prostorijama posebno namenjenim tim poslovima. Prilikom rukovanja cisplatinom obavezno je nošenje zaštitnih rukavica. Neophodno je preduzeti mere predostrožnosti kako bi se izbeglo da ovaj lek dođe u kontakt sa kožom i sluzokožom.

U slučaju da dođe do kontakta sa očima ili kožom, oštećenu površinu je neophodno odmah isprati većom količinom vode ili sapunom. U slučaju kontakta sa kožom javlja se osećaj pečenja i crvenilo. U slučaju kontakta sa sluzokožom neophodno je zahvaćenu površinu isprati velikom količinom vode. Nakon udisanja javlja se dispneja, bol u grudima, iritacije grla i mučnine.

Trudnice moraju izbegavati kontakt sa citostatskim lekovima.

Materije koje su proizvod raspadnih produkata organizma i povraćani sadržaj, neophodno je pažljivo ukloniti, sa oprezom.

Ukoliko je rastvor leka zamućen ili se primećuje talog koji se ne rastvara, bočicu treba odbaciti.

Sa oštećenom bočicom treba postupati uz primenu mera predostrožnosti za kontaminirani otpad.

Kontaminirani otpad se mora skladištiti u posebnim kontejnerima koji su specijalno označeni za čuvanje ove vrste otpada. Videti odeljak pod naslovom “Odlaganje”.

Priprema leka za intravensku primenu

Lek Cisplatin Accord, 1 mg/ml koncentrat za rastvor za infuziju pre primene treba razblažiti sa najmanje 1 litar sledećih rastvora:

- 0,9% rastvor natrijum-hlorida

- mešavina 0,9% natrijum hlorida / 5% glukoza (1:1), (finalna koncentracija: natrijum hlorida 0,45%, glukoza 2,5%)

- 0,9% rastvor natrijum-hlorida i 1,875% manitola, za injekcije

- 0,45% rastvor natrijum-hlorida, 2,5% glukoze i 1,875% manitola za injekcije.

Uvek pre upotrebe obavezno pregledati injekciju. Ukoliko je rastvor замуćen ili se formira nerastvorljivi talog, rastvor se ne sme upotrebljavati. Samo bistar rastvor, bez prisutnih čestica se može primeniti. Ukoliko se primete precipitat ili kristali unutar bočice, čuvati bočicu na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C) dok se rastvor ne razbistri. Neotvoreni kontejner čuvati zaštićen od svetlosti. Bočicu treba odbaciti ukoliko se rastvor ne razbistri nakon snažnog mućkanja.

Ne dovoditi u kontakt lek sa injekcionim materijalom koji sadrži aluminijum.

Ne primenjivati nerazređeni rastvor.

Što se tiče mikrobiološke, hemijske i fizičke stabilnosti prilikom upotrebe nerazblaženih rastvora, videti odeljak 6.3 „Rok upotrebe”.

Odlaganje

Svu neiskorišćenu količinu leka i svi materijali koji su bili korišćeni za pripremu i primenu cisplatina, ili oni materijali koji su bili u kontaktu sa cisplatinom na bilo koji način, moraju se ukloniti u skladu sa važećim smernicama za uklanjanje citotoksičnog otpada.

7. NOSILAC DOZVOLE

EVROPA LEK PHARMA D.O.O. BEOGRAD

Bore Stankovića br 2

Beograd

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Cisplatin Accord, 1 mg/ml, koncentrat za rastvor za infuziju, (1x10 ml): 002972939 2025

Cisplatin Accord, 1 mg/ml, koncentrat za rastvor za infuziju, (1x50 ml): 002973187 2025

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

Datum prve dozvole: 07.04.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2026.