SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Cisplatin Ebewe®, 10 mg/20 mL, koncentrat za rastvor za infuziju
Cisplatin Ebewe®, 50 mg/100 mL, koncentrat za rastvor za infuziju
INN: cisplatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Cisplatin Ebewe, koncentrat za rastvor za infuziju,1 x (10 mg/20 mL)
Jedna bočica od 20 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 10 mg cisplatina.
Cisplatin Ebewe, koncentrat za rastvor za infuziju,1 x (50 mg/100 mL)
Jedna boca od 100 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 50 mg cisplatina.

1 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 0,5 mg cisplatina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: natrijum.
Jedan mililitar koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 3,54 mg natrijuma.
Cisplatin Ebewe, koncentrat za rastvor za infuziju,1 x (10 mg/20 mL)
Jedna bočica od 20 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 71 mg natrijuma.
Cisplatin Ebewe, koncentrat za rastvor za infuziju,1 x (50 mg/100 mL)
Jedna boca od 100 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 354 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.
Bistar, bezbojan ili skoro bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Koristi se kao monoterapija ili kao deo kombinovane hemioterapije kod uznapredovalih ili metastatskih tumora: karcinoma testisa (palijativna ili kurativna poli-hemioterapija) i karcinoma jajnika (stadijumi III i IV), kao i epitelioma skvamoznih ćelija glave i vrata (palijativna terapija).

Za terapiju mikrocelularnog karcinoma pluća.

Za terapiju uznapredovalog nemikrocelularnog karcinoma pluća.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli i deca:

Doziranje cisplatina zavisi od osnovne bolesti, očekivane reakcije pacijenta, kao i od toga da li se cisplatin primenjuje kao monoterapija ili kao komponenta kombinovane hemioterapije. Uputstva o doziranju se odnose i na odrasle i na decu. Za preporuku doze koju treba primeniti na osnovu

dijagnoze i kliničkog stanja, treba konsultovati savremenu medicinsku literaturu.

Kao monoterapija se preporučuje primena sledeća dva dozna režima:
Pojedinačna doza od 50 do 120 mg/m^2 telesne površine, svake 3 do 4 nedelje; 15 do 20 mg/m^2/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/m^2 ili više, jednom na svake 3 do 4 nedelje, osim u slučaju kombinovane hemioterapije za mikrocelularni ili nemikrocelularni karcinom pluća, kada se uobičajeno primenjuje doza od 80 mg/m^2.

Daljnje preporuke za doziranje treba zasnovati na savremenim medicinskim saznanjima, koja se mogu naći u literaturi i/ili odgovarajućim radnim grupama.

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 kostne srži, doza se mora odgovarajuće smanjiti.

Način primene

Lek Cisplatin Ebewe 0,5 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju, se pre primene mora razblažiti (videti odeljak 6.6).

Razblaženi rastvor se mora primenjivati isključivo intravenski, putem infuzije (videti u nastavku teksta). Prilikom primene se mora izbeći kontakt leka sa svim sredstvima koja sadrže aluminijum (setovi za intravensku infuziju, igle, kateteri, špricevi), a koja mogu doći u kontakt sa cisplatinom (videti odeljak 6.2).

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

U periodu od 2 do 12 sati pre primene, pa sve do najmanje 6 sati nakon primene cisplatina, neophodno je održavati odgovarajuću hidrataciju pacijenta. Hidratacija je neophodna da bi se izazvala dovoljna diureza tokom terapije, kao i nakon terapije cisplatinom. Hidratacija se postiže intravenskom infuzijom jednog 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.

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 izbacivanje 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 očuvana. Primena manitola ili diuretika je takođe potrebna u onim slučajevima kada je cisplatin primenjen u dozi koja je veća od 60 mg/m^2 površine tela.

Neophodno je da pacijent pije velike količine tečnosti do 24 sata nakon infuzije cisplatina kako bi se obezbedilo odgovarajuće izlučivanje urina.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili druga jedinjenja koja sadže platinu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1

- u stanjima dehidratacije (neophodna je hidratacija pre i posle primene leka da bi se sprečio ozbiljan poremećaj funkcije bubrega);
- sa mijelosupresijom;
- sa već postojećim oštećenjem funkcije bubrega ili oštećenjem sluha s obzirom na činjenicu da je cisplatin nefrotoksičan i neurotoksičan (naročito ototoksičan). Ove toksičnosti mogu biti kumulativne ako već postoje oboljenja ovog tipa;
- dojenje (videti odeljak 4.6);
- u kombinaciji sa vakcinom protiv žute groznice i fenitoinom kod profilaktičke primene (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Cisplatin reaguje sa metalom aluminijumom, pri čemu nastaje crni precipitat platine. Svi intravenski setovi, igle, kateteri i špricevi koji sadrže aluminijum se moraju izbegavati.

Cisplatin se može primenjivati isključivo pod strogim nadzorom kvalifikovanog lekara specijalizovanog za upotrebu hemioterapijskih supstanci.

Odgovarajuće praćenje i upravljanje lečenjem i njegovim komplikacijama moguće je samo ako je postavljena odgovarajuća dijagnostika i ako su dostupni tačno definisani uslovi lečenja.

Pre, tokom i nakon primene cisplatina, moraju se odrediti sledeći parametri, odnosno funkcije organa:
- funkcija bubrega
- funkcija jetre
- hematopoetska funkcija (broj crvenih i belih krvnih zrnaca i trombocita)
- elektroliti u serumu (kalcijum, natrijum, kalijum, magnezijum).

Ovi pregledi moraju se ponavljati svake nedelje tokom celog trajanja lečenja cisplatinom.

Ponovljena primena cisplatina mora se odložiti dok se ne postignu normalne vrednosti za sledeće parametre:
- koncentracija kreatinina u serumu ≤130 mikromol/L što odgovara 1,5 mg/dL
- koncentracija uree <25 mg/dL
- broj belih krvnih zrnaca >4000/mikrolitru što odgovara >4,0 x 10^9/L
- broj trombocita >100000/mikrolitru što odgovara >100 x 10^9/L
- audiogram: rezultati u okviru raspona prihvatljivosti.

Nefrotoksičnost

Cisplatin dovodi do teške kumulativne nefrotoksičnosti koja se može pojačati drugim supstancama (videti odeljak 4.5). Da bi se nefrotoksičnost cisplatina svela na minimum, potrebno je održavati diurezu od 100 mL/sat ili veću. To se može postići prethodnom hidratacijom pacijenta sa 2 litra odgovarajućeg intravenskog rastvora, kao i sličnom hidratacijom nakon primene cisplatina (preporučuje se 2500 mL/m²/24 sata). Ako obimna hidratacija nije dovoljna da održi odgovarajuću diurezu urina, može se primeniti osmotski diuretik (kao što je npr. manitol).

Neuropatije

Prijavljeni su slučajevi teške neuropatije. Ove neuropatije mogu biti ireverzibilne i mogu se manifestovati kao parestezija, arefleksija i proprioceptivni gubitak, kao i gubitak osećaja vibracija. Takođe je prijavljen gubitak motorne funkcije. Potrebno je u redovno sprovoditi neurološke preglede pacijenta.

Ototoksičnost

Ototoksičnost je uočena kod 31% pacijenata koji su primali jednu dozu cisplatina 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. Ototoksično dejstvo može biti više izraženo kod dece koja su na terapiji cisplatinom. Gubitak sluha može biti unilateralan ili bilateralan i ima tendenciju da postane učestaliji i teži sa ponavljanjem doza cisplatina; međutim, pojava gluvoće nakon primene početne doze ciplatina, zabeležena je u retkim slučajevima. 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).

Alergijski fenomen
Kao i kod ostalih jedinjenja platine, reakcije preosetljivosti se mogu javiti u većini slučajeva 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 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 uglavnom bila povezana sa primenom drugih leukemogenih lekova.

Cisplatin ima mutageno dejstvo kod bakterija, i izaziva hromozomske aberacije u ćelijskim kulturama životinja. Karcinogenost je moguća ali nije 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 infuzionog mesta zbog moguće infiltracije tokom primene leka. Za sada nije poznata specifična terapija za reakcije ekstravazacije.

Upozorenje
Ovaj citostatski lek 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).

Profilaktička primena antiemetika može biti efikasna u ublažavanju ili sprečavanju mučnine i povraćanja.

Gubitak tečnosti izazvan povraćanjem i dijarejom mora se nadoknaditi.

Mučnina i povraćanje mogu biti izraženi i zahtevaju primenu odgovarajuće antiemetičke terapije.

Potrebno je i pažljivo praćenje koje se tiče ototoksičnosti, mijelosupresije i anafilaktičkih reakcija (videti odeljak 4.8 Neželjena dejstva).

Cisplatin je pokazao mutagena svojstva. Takođe može imati antifertilno dejstvo. Pokazano je da su i drugi antineoplastični lekovi kancerogeni i ovu mogućnost treba imati na umu pri dugotrajnoj upotrebi cisplatina.

Upozorenje

Upozorenje u vezi sa pripremom rastvora za intravensku primenu
Kao i kod svih drugih potencijalno toksičnih lekova, 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, energično isprati kožu ili sluzokožu sa sapunom i vodom.

Preporučuje se pridržavanje procedura koje se odnose na rukovanje i eliminaciju citostatskim lekovima.

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

Cisplatin Ebewe, koncentrat za rastvor za infuziju,1 x (10 mg/20 mL)
Ovaj lek sadrži 71 mg natrijuma po bočici od 20 mL, što odgovara 3,5 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama SZO za odraslu osobu.
Cisplatin Ebewe, koncentrat za rastvor za infuziju,1 x (50 mg/100 mL)
Ovaj lek sadrži 354 mg natrijuma po bočici od 100 mL, što odgovara 17,7 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nefrotoksični lekovi:

Istovremena primena nefrotoksičnih lekova (npr. cefalosporina, aminoglikozida, amfotericina B ili kontrastnih sredstava) ili ototoksičnih lekova (npr. aminoglikozida) dovodi do povećanja toksičnog dejstva cisplatina na bubrege. Tokom ili nakon terapije cisplatina savetuje se oprez pri primeni lekova koji se uglavnom izlučuju putem bubrega, npr. citostatici kao što su bleomicin i metotreksat, zbog moguće smanjene renalne eliminacije.

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

Nekoliko slučajeva je prijavljeno smanjenje koncentracije litijuma u krvi nakon terapije cisplatina u kombinaciji sa bleomicinom i etopozidom. Zbog toga se savetuje praćenje koncentracije litijuma.

Pojava nefrotoksičnosti izazvane cisplatinom može se pojačati istovremenim lečenjem antihipertenzivnim lekovima koji sadrže furosemid, hidralazin, diazoksid i propranolol.
Može biti potrebno prilagoditi dozu alopurinola, kolhicina, probenecida ili sulfinpirazona ako se koriste zajedno sa cisplatinom, jer cisplatin izaziva povećanje koncentracije mokraćne kiseline u serumu.
Istovremena upotreba ifosfamida izaziva povećano izlučivanje proteina.

Ototoksični lekovi:
Istovremena primena ototoksičnih lekova (npr. aminoglikozidi, diuretici Henleove petlje) može da poveća toksično dejstvo 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 sata, ne treba izazvati forsiranu diurezu primenom diuretika Henleove petlje zbog mogućeg oštećenja bubrega i ototoksičnosti.

Ifosfamid može pojačati gubitak sluha uzrokovanog primenom cisplatina.

Atenuisane žive vakcine:
Upotreba vakcine protiv žute groznice je strogo kontraindikovana zbog rizika od fatalne sistemske bolesti nakon vakcinisanja (videti odeljak 4.3). Zbog rizika od sistemske bolesti, savetuje se primena inaktivisanih vakcina kad god je to moguće.

Tokom tri meseca nakon završetka lečenja cisplatinom ne preporučuje se primena vakcina sa živim virusom.

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

Antihistaminici, fenotiazin i ostalo
Istovremena primena antihistaminika, buklizina, ciklizina, loksapina, meklozina, fenotiazina, tioksantina ili trimetobenzamida može da maskira ototoksične simptome (kao što su vrtoglavica i tinitus).

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

Cisplatin može smanjiti resorpciju fenitoina, što dovodi do smanjene kontrole epilepsije kada se fenitoin primenjuje kao terapija. Tokom terapije cisplatinom, započinjanje nove antikonvulzivne terapije fenitoinom je strogo kontraindikovano (videti odeljak 4.3).

Piridoksin + altretamin kombinacija
Tokom randomizovane studije u terapiji uznapredovalog kancera 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 smanjiti klirens paklitaksela za 33% i čime se pojačava neurotoksičnost.

Ostalo
Istovremena upotreba mijelosupresiva ili zračenja pojačaće efekte mijelosupresivne aktivnosti cisplatina.

Cisplatin koji se daje u kombinaciji sa bleomicinom i vinblastinom može dovesti do Raynaud-ovog fenomena.

U studiji sa pacijentima obolelih od kancera sa metastatskim ili uznapredovalim tumorima, kombinacija docetaksela i cisplatina izazvala je jače neurotoksične efekte (zavisne od doze i senzorne) nego bilo koji lek primenjen kao pojedinačni lek u sličnim dozama.

Helirajuća sredstva poput penicilamina mogu smanjiti efikasnost cisplatina.
Kod istovremenog korišćenja cisplatina i ciklosporina treba uzeti u obzir prekomernu imunosupresiju sa rizikom od limfoproliferacije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/kontracepcija kod muškaraca i žena
Zbog potencijalno genotoksičnog delovanja cisplatina (videte odeljak 5.3), ženama u reproduktivnom periodu se savetuje da koriste efektivnu kontracepciju i da ne ostaju trudne tokom terapije cisplatinom i najmanje 7 meseci nakon prestanka terapije. Muškarcima se savetuje da koriste efektivnu kontracepciju tokom terapije i najmanje 4 meseca nakon prekida terapije.

Trudnoća
Nema odgovarajućih podataka o primeni cispaltina kod trudnica, ali na osnovu farmakoloških svojstava postoji sumnja da cisplatin uzrokuje ozbiljne urođene defekte. Studije na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost i transplacentalnu karcinogenost (videti odeljak 5.3). Cisplatin ne treba primenjivati tokom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahteva lečenje cisplatinom.

Dojenje
Cisplatin se izlučuje u majčino mleko. Kontraindikovano je dojenje tokom terapije (videte odeljak 4.3).

Plodnost
Genetsko savetovanje preporučuje se ukoliko pacijent želi da ima potomstvo posle završetka lečenja. Pošto terapija cisplatinom može da izazove ireverzibilnu neplodnost, 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 na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.
Zbog mogućih neželjenih dejstava (kao što je nefrotoksičnost) cisplatin može neznatno ili umereno uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pacijenti koji imaju ove simptome (npr. pospanost ili povraćanje) moraju da izbegavaju vožnju ili rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva zavise od upotrebljene doze i mogu biti kumulativna.

Najčešće prijavljeni neželjeni događaji (>10%) prilikom primene cisplatina bili su hematološki (leukopenija, trombocitopenija i anemija), gastrointestinalni (anoreksija, mučnina, povraćanje i proliv), poremećaji uha (oštećenje sluha), poremećaji funkcije bubrega (insuficijencija bubrega, nefrotoksičnost, hiperurikemija) i povišena telesna temperatura.

Ozbiljna neželjena dejstva na bubrege, koštanu srž i uši su prijavljene kod otprilike jedne trećine pacijenata koji su primali jednu dozu cisplatina. Ova dejstva su uglavnom dozno zavisna i kumulativna. Ototoksičnost se može ispoljiti u težem obliku kod dece.

Lista je navedena po klasama sistema organa, MedDRA terminologiji i učestalosti javljanja prema sledećim kategorijama:
veoma često (≥1/10), često (≥1/100 do < 1/10), povremeno (≥1/1000 do < 1/100), retko (≥1/10000 do < 1/1000), veoma retko (≤1/10000) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

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

Infekcije i infestacije	
Često	Sepsa
Nepoznato	Infekcija[a]
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene	
Povremeno	Akutna leukemija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Veoma često	Insuficijencija koštane srži, trombocitopenija, leukopenija, anemija
Nepoznato	*Coombs*-pozitivna hemolitička anemija.
Poremećaji imunskog sistema	
Povremeno	Anafilaktoidna[b] reakcija
Endokrini poremećaji	
Nepoznato	Povećanje vrednosti amilaze u krvi, neodgovarajuća sekrecija antidiuretskog hormona
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Retko	Hiperholesterolemija
Veoma retko	Povećanje koncentracije gvožđa u krvi
Veoma često	Hiponatremija
Povremeno	Hipomagnezijemija
Nepoznato	Dehidratacija, hipokalemija, hipofosfatemija, hiperurikemija, hipokalcemija, tetanus
Poremećaji nervnog sistema	

Retko	Konvulzije, periferna neuropatija, leukoencefalopatija, reverzibilni posteriorni leukoencefalopatski sindrom
Nepoznato	Cerebrovaskularni događaj, hemoragijski moždani udar, ishemijski moždani udar, ageuzija, cerebralni arteritis, *Lhermitte*-ov znak, mijelopatija, autonomna neuropatija
Poremećaji oka	
Nepoznato	Zamućen vid, stečeno slepilo za boje, kortikalno slepilo, optički neuritis, edem papile, pigmentacija retine
Poremećaji uha i labirinta	
Povremeno	Ototoksičnost
Nepoznato	Tinitus, gubitak sluha
Kardiološki poremećaji	
Često	Aritmija, bradikardija, tahikardija
Retko	Infarkt miokarda
Veoma retko	Zastoj srca
Nepoznato	Oboljenje srca
Vaskularni poremećaji	
Često	Venska tromboembolija
Nepoznato	Trombotična mikroangiopatija (hemolitičko uremijski sindrom), *Raynaud*-ov fenomen
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Često	Dispneja, pneumonija i otežano disanje
Nepoznato	Embolija pluća
Gastrointestinalni poremećaji	
Retko	Stomatitis
Povremeno	Osećaj metala u ustima (desnima)
Nepoznato	Povraćanje, mučnina, anoreksija, štucanje, dijareja
Hepatobilijarni poremećaji	
Nepoznato	Povećanje vrednosti enzima jetre, povećanje koncentracije bilirubina u krvi
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 i ovulacije, bolna ginekomastija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Veoma često	Pireksija
Nepoznato	Astenija, malaksalost, 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, zviždanje u plućima, bronhospazam, tahikardija i hipotenzija biće navedeni u tabeli sa neželjenim događajima.

c: Pod bubrežnom insuficijencijom/slabosti se podrazumeva i povećane vrednosti BUN-a (eng. *Blood Urea Nitrogen*-azot u krvi koji potiče iz uree) i kreatinina u krvi, 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 dovesti do bubrežne insuficijencije, insuficijencije jetre, gubitka sluha, okularne toksičnosti (uključujući ablaciju retine), značajne mijeosupresije, mučnine i povraćanja koji ne reaguju na terapiju i/ili neuritis. Predoziranje može imati i smrtni ishod.

Nema poznatog antidota u slučaju predoziranja cisplatinom. Čak i u slučaju kada se započne dijaliza 4 sata nakon predoziranja, ona ima mali uticaj na eliminaciju cisplatina iz organizma zbog snažnog i brzog vezivanja cisplatina za proteine.

Terapija u slučaju predoziranja obuhvata opšte suportivne mere.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici, jedinjenja platine

ATC šifra: L01XA01

Mehanizam dejstva
Cisplatin je neorganska supstanca koja sadrži teški metal [cis-diaminedihloroplatina(II)]. Ova supstanca inhibira sintezu DNK tako što uspostavlja poprečne veze unutar i između DNK lanaca. U manjem stepenu je inhibirana i sinteza proteina i RNK.

Farmakodinamsko dejstvo
Iako se smatra da je osnovna aktivnost cisplatina inhibicija sinteze DNK, antineoplastički proces obuhvata i druge aktivnosti uključujući povećanje imunogenosti na tumor. Onkolitička funkcija cisplatina može se uporediti sa funkcijom alkilirajućih supstanci. Cisplatin takođe pokazuje imunosupresivnost, radiosenzitivnost i poseduje antibakterijske osobine.

Dejstvo cisplatina nije specifično za faze ćelijskog ciklusa.

Citotoksične aktivnosti cisplatina izazvane su vezivanjem svih DNK baza, sa posebnim afinitetom za N-7 poziciju guanina i adenozina.

5.2. Farmakokinetički podaci

Distribucija
Nakon intravenske primene cisplatin se brzo distribuira kroz sva tkiva. Posle primene doza cisplatina od 20 do 120 mg/m^2, najveće koncentracije platine su u jetri, prostati i bubrezima, nešto manje u mokraćnoj bešici, mišićima, testisima, pankreasu i slezini, dok su najmanje u crevima, nadbubregu, srcu, plućima, velikom i malom mozgu.

Biotransormacija
Preko 90% od ukupnog cisplatina u plazmi vezuje se za proteine dva sata posle primene. Ovaj proces može biti ireverzibilan. Deo leka koji je vezan za proteine nije antineoplastički aktivan. Farmakokinetika cisplatina je nelinearna. Cisplatin se konvertuje neenzimskim procesom u jedan ili više metabolita.

Eliminacija
Eliminacija iz plazme postiže se u dve faze posle intravenske injekcije u bolusu od 50-100 mg/m^2 cisplatina. Kod ljudi su izmerene sledeće vrednosti poluvremena eliminacije:

t ½ (distribucija): 10-60 minuta
t ½ (terminalna): približno 2-5 dana

Rezultat značajnog vezivanja ukupne platine za proteine plazme je produžena i nekompletna faza ekskrecije sa kumulativnom sekrecijom 27 do 45% primenjene doze, putem urina u periodu od 84 do 120 sati. Produžena infuzija dovodi do sekrecije većeg dela doze putem urina. Sekrecija putem fecesa je minimalna, a male količine platine mogu se naći u žučnoj kesi i debelom crevu. Poremećaj funkcija bubrega produžuje poluvreme eliminacije iz plazme, koje se teoretski takođe može produžiti u prisustvu ascitesa izazvanog velikim afinitetom cisplatina za vezivanje za proteine plazme.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Hronična toksičnost:

Model hronične toksičnosti ukazuje na oštećenje funkcije bubrega, depresiju kostne srži, gastro-intestinalne poremećaje i ototoksičnost.

Mutagenost i kancerogenost:

Mutageno dejstvo cisplatina dokazano je u brojnim in *vitro* i *in vivo* testovima (bakterijski test sistem i hromozomski defekti u ćelijama životinja i kulturi tkiva). Dugotrajne studije dejstva cisplatina kod miševa i pacova dokazale su kancerogeni uticaj.

Reproduktivna toksičnost:
Plodnost: supresija gonada koja dovodi do amenoreje ili azospermije može biti ireverzibilna i dovesti do definitivnog steriliteta.

Studije na pacova pokazuju da primena cisplatina tokom trudnoće izaziva pojavu tumora kod odraslih potomaka.

Trudnoća i dojenje: Cisplatin je embriotoksičan i teratogen za miševe i pacove i kod obe vrste zapaženi su defekti. Cisplatin je otkriven i u mleku ispitivanih životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci
Natrijum-hlorid;
Hlorovodonična kiselina, razblažena;

Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Cisplatin reaguje sa aluminijumom pri čemu se stvara crni precipitat platine. Zbog toga se mora izbeći upotreba opreme koja sadrži aluminijum (sistemi za infuziju, igle, kateteri, špricevi). Cisplatin se razlaže rastvorom u medijumu koji ima mali sadržaj hlorida. Koncentracija hlorida treba da bude barem jednaka koncentraciji od 0,45% natrijum-hlorida.

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima sem navedenih u odeljku 6.6.

Ovaj lek se ne sme razblaživati sa 5% glukoze ili 5% rastvorom manitola, već samo mešavinom koja sadrži i natrijum-hlorid, kao što je navedeno u odeljku 6.6.

Antioksidansi (natrijum-metabisulfit), bikarbonati (natrijum-bikarbonat), sulfati, fluorouracil i paklitaksel mogu inaktivirati cisplatin u infuzionim sistemima.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Rok upotrebe nakon razblaživanja:
Rastvor za infuziju nakon razblaženja (videti odeljak 6.6):
Hemijska i fizička stabilnost u toku upotrebe dokazana je za 48 sati na temperaturi od 2°C do 8°C za rastvor čije su finalne koncentracije 0,1 mg/mL postignute posle rastvaranja leka Cisplatin Ebewe sa jednim od sledećih rastvora:
- 0,9% rastvor natrijum-hlorida
- mešavina 0,9% rastvora NaCl i 5% rastvora glukoze (1:1)
- mešavina 0,9% rastvora NaCl i 5% rastvora manitola (1:1).

Sa mikrobiološkog stanovišta, razblaženi lek treba upotrebiti odmah. Ako se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika, a može se čuvati najduže 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, zaštićeno od svetlosti.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti. Ne čuvati u frižideru, ne zamrzavati.
Za uslove čuvanja leka nakon razblaživanja, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Cisplatin Ebewe, koncentrat za rastvor za infuziju,1 x (10 mg/20 mL)
Unutrašnje pakovanje leka je bočica (20 mL) od tamnog stakla tip 1 sa čepom od halobutil gume i aluminijumskim zatvaračem koja sadrži 10 mg cisplatina.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica (sa 20 mL koncentrata za rastvor za infuziju) i Uputstvo za lek.

Cisplatin Ebewe, koncentrat za rastvor za infuziju,1 x (50 mg/100 mL)
Unutrašnje pakovanje leka je boca (100 mL) od tamnog stakla tip 1 od 100mL sa čepom od halobutil gume i aluminijumskim zatvaračem koja sadrži 50 mg cisptatina.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 boca (sa 100 mL koncentrata za rastvor za infuziju) i Uputstvo za lek.

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

Lek Cisplatin Ebewe se mora razblažiti pre upotrebe. Za pripremu rastvora ne treba koristiti pribor koji sadrži komponente aluminijuma (sistemi za infuziju, igle, kateteri, špricevi) (videti odeljak 6.2).

Priprema rastvora za infuziju mora se obaviti u aseptičnim uslovima. Za rastvaranje koncentrata koristi se neki od sledećih rastvora:
- 0,9% rastvor natrijum-hlorida
- mešavina 0,9% rastvora NaCl i 5% rastvora glukoze (1:1) (sa finalnom koncentracijom 0,45% NaCl i 2,5% glukoze).

Ukoliko pre terapije cisplatnom nije moguće izvršiti hidrataciju, koncentrat se može razblažiti:
- mešavinom 0,9% rastvora NaCl i 5% rastvora manitola (1:1) (sa finalnim koncentracijama: 0,45% NaCl i 2,5% manitola).

Priprema cisplatina za infuziju:
Potrebne količine (doze) leka Cisplatin Ebewe izračunavaju se prema uputstvima iz odeljka 4.2 i razblažuju se u 1-2 litra jednog od prethodno navedenih rastvora.

Razblaženi rastvor treba primeniti isključivo putem intravenske infuzije (videti odeljak 4.2). Može se upotrebiti samo bezbojan rastvor, koji ne sadrži vidljive čestice.

Za jednokratnu upotrebu.

Pripremu citotoksičnih lekova treba da obavlja isključivo osoblje koje je obučeno za bezbedno rukovanje ovim lekovima.

Poštovati lokalna uputstva za rukovanje citotoksičnim lekovima.

Kao i sa svakim drugim citotoksičnim lekom, cisplatin treba koristiti izuzetno oprezno: rukavice, maske, zaštitna odeća su neophodni i obavezni. Ukoliko je moguće, rukovanje cisplatinom obavlja se ispod zaštitne komore. Neophodno je izbeći kontakt sa kožom i/ili sluzokožom. Trudnice koje rade u bolnici ne smeju da rade sa cisplatinom.

Kontakt sa kožom: isprati velikom količinom vode. Premazati mašću ukoliko se javi osećaj pečenja (pažnja: neke osobe su osetljive na platinu i mogu imati reakcije po koži).

U slučaju da dođe do prosipanja, osoba koja rukuje lekom treba da stavi rukavice i pokupi prosuti materijal sunđerom koji je specijalno za to namenjen. Površinu isperite vodom u dva navrata. Prosuti rastvor i sunđer spakujte u plastičnu kesicu i zalepite je. Sa svim predmetima koji su, u slučaju prosipanja, došli u kontakt sa cisplatinom, treba rukovati ili ih bacati u skladu sa lokalno važećim smernicama za citotoksike.

Neupotrebljeni lek ili otpadni materijal odbaciti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD
Kneginje Zorke 2, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Cisplatin Ebewe, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (10 mg/20 mL): 003544081 2024
Cisplatin Ebewe, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (50 mg/100 mL): 003544139 2024

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

Cisplatin Ebewe, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (10 mg/20 mL):
Datum prve dozvole: 08.07.2009.
Datum obnove dozvole: 05.11.2025.
Cisplatin Ebewe, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (50 mg/100 mL):
Datum prve dozvole: 08.07.2009.
Datum obnove dozvole: 05.11.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2025.