

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20050291
Разрешение №	66715 / 07-10-2024
Г/МА/МР -	
Обработка №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Цисплатин Ебеве 1 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Cisplatin Ebewe 1 mg/ml concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 1 mg цисплатин (*cisplatin*).

Помощни вещества с известно действие: 3,55 mg/ml натрий
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.
Чист и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Цисплатин Ебеве се използва самостоятелно или в комбинация с други химиотерапевтични лекарствени продукти при напреднали или метастатични тумори: карцином на тестисите (палиативна и лечебна полихимиотерапия), овариален карцином (III и IV стадий) и сквамозно клетъчни карциноми на главата и шията (палиативна терапия).

Има данни за ефективност при белодробен карцином, рак на пикочните пътища, плоскоклетъчен карцином на шийката на матката.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Цисплатин Ебеве 1 mg/ml е концентрат за инфузионен разтвор за интравенозна употреба (вижте точка 6.6). Неразреденият разтвор не се прилага венозно. При приготвяне на инфузионния разтвор трябва да се избягва употребата на съдържащи алуминий венозни системи, игли, катетри и спринцовки, които могат да влязат в досег с цисплатин (вижте точка 6.2).

Възрастни и деца

Дозировката на цисплатин зависи от вида на заболяването, очаквания терапевтичен ефект, индивидуалния отговор и едновременната употреба с други химиотерапевтици. Общите указания за дозиране са приложими при възрастни и деца.

При монотерапия се препоръчват следните схеми на дозиране:

- от 50 до 120 mg/m² телесна повърхност като еднократна интравенозна доза на всеки 3 до 4 седмици;
- или
- курс 15 до 20 mg/m² венозно всеки ден в продължение на 5 дни през 3 до 4 седмици.



Когато цисплатин се използва в комбинация с други химиотерапевтици, дозата цисплатин трябва да се намали. Обичайната доза в случая е 20 mg/m^2 или повече (в зависимост от диагнозата, възрастта и пола на пациента, индивидуалния отговор, съпътстващите заболявания и други) на всеки 3 до 4 седмици. При използване на цисплатин в комбинация с други химиотерапевтични лекарствени продукти да се направи справка със съответната научна литература по отношение на специфичните схеми на дозиране.

Преди пристъпване към втори терапевтичен цикъл с цисплатин вижте точка 4.4.

При пациенти с бъбречно увреждане или потисната функция на костния мозък дозата цисплатин трябва да се намали.

Цисплатин трябва да се прилага посредством интравенозна инфузия в продължение на 6-8 часа.

Трябва да се поддържа адекватно хидратиране в продължение на 2 до 12 часа преди и не по-малко от 6 часа след приложението на цисплатин. Предварителното хидратиране е необходимо, за да се предизвика значителна диуреза както по време на, така и след лечението с цисплатин. Хидратирането се осъществява чрез прилагане на $100 - 200 \text{ ml/час}$ 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% глюкоза с 0,9% натриев хлорид (в съотношение 1:1) в продължение на 2 до 12 часа.

След приключване на приложението на цисплатин интравенозното хидратиране трябва да бъде продължено посредством вливане на още 2 литра 0,9% натриев хлорид или 0,9% натриев хлорид с 5% глюкоза със скорост на инфузията от 100 до 200 ml на час в продължение на 6 до 12 часа.

Ако след проведеното хидратиране количеството отделена урина е по-малко от 100-200 ml на час, може да се наложи провеждане на форсирана диуреза. Това се постига чрез интравенозна инфузия на 375 ml 10% разтвор на манитол или чрез използване на диуретик при нормална бъбречна функция. Употребата на манитол (или диуретик) е необходима също при прилагане на цисплатин в дози по-високи от 60 mg/m^2 телесна повърхност.

След инфузия с цисплатин пациентът трябва да пие големи количества течности в продължение на още 24 часа, за да се осигури отделяне на необходимото количество урина.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Цисплатин може да причини алергични реакции при някои пациенти. Цисплатин е противопоказан при пациенти с данни за алергични реакции към цисплатин или други съединения, съдържащи платина, или към някоя от съставките на този лекарствен продукт.

Цисплатин предизвиква нефротоксичност, която е кумулативна. По тази причина е противопоказан при пациенти с предшестващи бъбречни нарушения.

Цисплатин е противопоказан при пациенти с миелосупресия или дехидратация (за да се избегне развитие на тежко бъбречно увреждане е необходимо да се проведе хидратиране преди и след приложение на Цисплатин Ебеве).

Пациентки, лекуващи се с цисплатин, не трябва да кърмят (вж. точка 4.6).

Противопоказано е приложение на ваксината за жълта треска в хода на лечение с цисплатин.

Противопоказана е комбинация с фенитоин за профилактична употреба (вижте точка 4.5).



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Цисплатин Ебеве трябва да се прилага само под строгия контрол на лекар-специалист, който е с опит в употребата на химиотерапевтични продукти.

Цисплатин Ебеве влиза в реакция с метален алуминий и се образува черна утайка от платина. Всички приспособления за интравенозни апликации, игли, катетри или спринцовки, съдържащи алуминий, трябва да се избягват.

Необходимото наблюдение, адекватно лечение и овладяване на евентуални усложнения от лечението са единствено възможни, ако е налице вярна диагноза и правилни условия на лечението.

Установено е, че Цисплатин Ебеве притежава кумулативен ототоксичен, нефротоксичен и невротоксичен ефект. Комбинираната употреба с други лекарствени продукти с токсична активност по отношение на тези органи или системи, може да усилва токсичните ефекти на Цисплатин Ебеве.

Нефротоксичност

Цисплатин води до тежка кумулативна нефротоксичност, която се засилва от приложението на аминогликозидни антибиотици.

Нефротоксичността може да се избегне чрез поддържане на адекватно хидратиране преди, по време на и след провеждане на интравенозната инфузия.

Осигуряването на отделяне на урина в рамките на 100 ml/час или повече способства за минимизиране на нефротоксичността на цисплатин. За целта може да се приложи хидратация преди приложението на цисплатин с 2 l подходящ интравенозен разтвор, както и след това (препоръчително 2,500 ml/m²/24 часа). Ако форсираното хидратиране е недостатъчно да осигури адекватна диуреза, може е възможно да се прибегне до осмотичен диуретик (напр. манитол).

Невропатии

Съобщавани са сериозни случаи на невропатии.

Невропатиите могат да бъдат необратими и се изразяват като парестезия, арефлексия, проприоцептивна загуба и чувство за вибрации. Съобщавано е и за загуба на моторна функция. Затова редовно трябва да се провежда неврологично изследване. Необходимо е повишено внимание при пациенти с периферна невропатия, която не е резултат от приложение на цисплатин.

Ототоксичност

При 31% от пациентите, лекувани с единична доза цисплатин 50mg/m², е наблюдавана ототоксичност, манифестираща се с тинитус и/или загуба на слуха за високия честотен интервал (4 000 до 8 000 Hz). Понякога може да се наблюдава загуба на слух в говорния диапазон. Ототоксичният ефект може да бъде по-изразен при деца, лекувани с цисплатин. Загубата на слуха може да бъде едностранна или двустранна и има тенденция да е по-тежка и да се наблюдава с повишена честота при многократно дозиране; въпреки това, макар и рядко, е съобщавано за глухота след първоначална доза цисплатин. Ототоксичността може да бъде засилена при първоначално едновременно краниално облъчване и може да е свързана с пиковите плазмени концентрации на цисплатин. Не е ясно дали предизвиканата от цисплатин ототоксичност е обратима. Необходимо е провеждане на подробна аудиограма преди началото на лечението и преди всяко следващо дозиране на цисплатин. Съобщавано е и за вестибуларна токсичност (вижте точка 4.8).

Алергични реакции



Както и при други, базирани на платина продукти, могат да възникнат реакции на свръхчувствителност, проявяващи се в повечето случаи по време на перфузията, които да доведат до прекратяване на вливането и вземане на необходимите симптоматични мерки. При приложението на платинови продукти са съобщавани реакции на кръстосана чувствителност, понякога фатални (вижте точки 4.3 и 4.8).

Чернодробна функция и хематологични показатели

Чернодробната функция и хематологичните показатели трябва да се контролират на равни интервали.

Канцерогенен потенциал

При някои пациенти, в редки случаи се е появила остра левкемия по време на употреба на цисплатин, която принципно се свързва с употребата на други левкемогенни продукти.

Цисплатин е бактериален мутаген и предизвиква хромозомни аберации в клетъчни култури на животински клетки. Канцерогенността е възможна, но не е била установена. При мишки цисплатин е тератогенен и ембриотоксичен.

Бъбречната, чернодробната и хемопоетичната функции, както и серумните електролити трябва да се мониторира преди, по време на и след всеки терапевтичен цикъл, като броят на еритроцитите, левкоцитите и тромбоцитите, както също и концентрацията на Ca^{2+} , Na^{+} , K^{+} и Mg^{2+} трябва да се определя всяка седмица по време на терапията. Повторният лечебен курс трябва да се отложи до нормализиране на бъбречната функция (серумен креатинин $\leq 130 \mu\text{mol/l}$, съответно 1, 5 mg/dl и урея $< 25 \text{ mg/dl}$), брой левкоцити ($> 4,000/\mu\text{l}$ съответно $> 4,0 \times 10^9/\text{l}$), или тромбоцити ($> 100.000 \mu\text{l}$ съответно $> 100 \times 10^9/\text{l}$), а аудиограмата отговаря на нормата. Мониторирането на бъбречната функция при болните трябва да се извършва и с изследване на креатининовия клирънс.

Реакции на мястото на приложение

По време на лечението с цисплатин могат да възникнат реакции на мястото на приложение. По време на приложението на лекарствения продукт, поради вероятността от екстравазиране се препоръчва внимателно наблюдение на мястото на инфузията за възможна инфилтрация. До момента не е известен специфичен антидот за лечение на реакциите при екстравазиране.

При пациенти с остри бактериални или вирусни инфекции трябва да се полагат специални грижи.

В случай на екстравазиране (излизане на разтвор извън вената):

- инфузията трябва да се преустанови незабавно;
- иглата да се остави на място, да се аспирира от тъканите излезлият разтвор и да се промие с 0,9% натриев хлорид (ако са използвани разтвори с по-висока концентрация от препоръчителната) (виж точка 6.6.).

Предупреждение

Този цитотоксичен продукт притежава по-изразена токсичност от обичайната за антинеопластичната химиотерапия.

Цисплатин има доказано кумулативна ототоксичност, нефротоксичност и невротоксичност.

Бъбречната токсичност, която е най-кумулятивна, е сериозна и изисква конкретни предпазни мерки в хода на приложението (вижте точки 4.2 и 4.8).



След приложение на Цисплатин Ебеве често се наблюдава гадене, повръщане и диария (виж раздел 4.8). Тези симптоми изчезват при повечето пациенти след 24 часа. По-слабо гадене и анорексия могат да продължат до 7 дни след лечението.

Гаденето и повръщането могат да бъдат значителни и да изискват адекватно антиеметично лечение.

Гаденето и повръщането могат да бъдат силни и да изискват подходящо антиеметично лечение.

Профилактичната антиеметична терапия може да има ефект в облекчаване или предотвратяване на гадене и повръщане.

Загубата на течности в резултат на диария и повръщане трябва да бъде компенсирана.

Необходимо е също внимателно наблюдение по отношение на ототоксичността, миелосупресията и възможните анафилактични реакции (вижте точка 4.8).

Цисплатин е показал мутагенен потенциал. Той може да притежава също негативен ефект върху фертилитета. Други анти-неопластични вещества са показали карциногенен потенциал и тази възможност трябва да се има предвид при дългосрочно приложение на цисплатин.

Предупреждение

Подготовка на интравенозния разтвор:

Когато се борави с разтвор на цисплатин са необходими предпазни мерки, както и при другите потенциално токсични продукти. В случай на попадане на разтвора върху повърхността на кожата, са възможни кожни лезии. Препоръчително е да се работи с ръкавици. В случай, че разтвор на цисплатин влезе в контакт с кожата или лигавиците, измийте ги обилно с вода и сапун.

Препоръчва се стриктно спазване на процедурата за боравене и за изхвърляне на цитостатици.

Преди разтворът да бъде приложен на пациента уверете се, че той е бистър и в него липсват неразтворени частици.

При пациенти с остри бактериални или вирусни инфекции трябва да се полагат специални грижи.

В случай на екстравазиране (излизане на разтвор извън вената):

- инфузията трябва да се преустанови незабавно;
- иглата да се остави на място, да се аспирира от тъканите излезлият разтвор и да се промие с 0,9% натриев хлорид (ако са използвани разтвори с по-висока концентрация от препоръчителната) (виж раздел 6.6.).

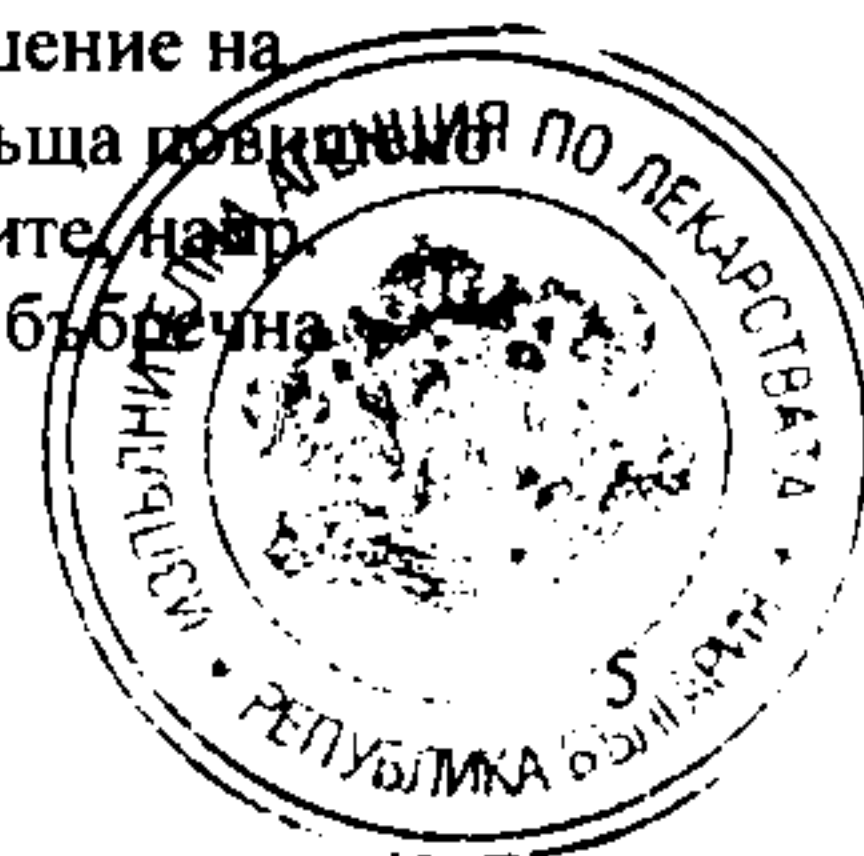
Цисплатин Ебеве съдържа 3,55 mg натрий на ml.

Този лекарствен продукт съдържа 85 mg - 114 mg натрий на доза, които са еквивалентни на 4,5% - 5,7 % от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Нефротоксични субстанции

Едновременното приложение на нефротоксични (напр. цефалоспорини, аминогликозиди, амфотерицин В или контрастни вещества) или ототоксични (напр. аминогликозиди) лекарствени продукти може да усили токсичния ефект на цисплатин по отношение на бъбреците. По време или след лечението с цисплатин е необходимо да се обръща повишено внимание на лекарствени продукти, които се излъчват предимно през бъбреците, напр. цитостатици като блеомицин и метотрексат, заради потенциално понижената бъбречна елиминация.



Бъбречната токсичност на ифосфамид може да бъде повишена, когато се прилага едновременно с цисплатин или на пациенти, които преди това са лекувани с цисплатин.

Съобщени са няколко случая на намалена концентрация на литий в кръвта след лечение с цисплатин в комбинация с блеомицин и етопозид. Затова се препоръчва контролиране на концентрация на литий в кръвта.

Проявите на нефротоксичност могат да бъдат усилены при едновременно лечение с цисплатин и лекарствени продукти понижаващи кръвното налягане фуросемид, хидралазин, диазоксид и пропранолол.

При комбинирано приложение на цисплатин с алопуринол, колхицин, пробенецид или сулфинперазон, дозата на последните трябва да се промени, тъй като цисплатин предизвиква повишение на концентрацията на пикочна киселина в кръвта.

Белтъчната екскреция се увеличава при едновременно прилагане на ифосфамид.

Ототоксични субстанции

Едновременното приложение на ототоксични (напр. аминогикозиди, бримкови диуретици) лекарствени продукти потенцира токсичния ефект на цисплатин по отношение на слуха. С изключение на пациентите, при които се прилагат дози над 60 mg/m^2 и при които количеството на диурезата е по-малко от 1000 ml за 24 часа, не трябва да се предизвиква форсиране на диурезата с бримкови диуретици с оглед на съществуващата вероятност от увреждане на бъбреците и развитие на ототоксичност.

Ифосфамид може да утежни загубата на слуха в резултат на прием на цисплатин.

Живи атенюирани ваксини

Ваксината срещу жълта треска е строго противопоказана, поради риск от фатални системни нарушения, причинени от ваксината (вижте точка 4.3). С оглед на риска от генерализирана болест се препоръчва употребата на инактивирана ваксина, ако такава е налична.

Живи вирусни ваксини не трябва да се прилагат до 3 месеца след преустановяване на лечението с цисплатин.

Перорални антикоагуланти

Високата индивидуална вариабилност на коагулационните показатели в хода на заболяването и възможността за взаимодействие между пероралните антикоагуланти и химиотерапевтика, налагат по-често проследяване на INR (PT).

Антихистамини, фенотиазини и други

Едновременното приложение на антихистамини, буклизин, циклизин, локсапин, меклозин, фенотиазини, тиоксантени или триметобензамиди може да маскира симптомите на ототоксичност (напр. замайване и тинитус).

Антиконвулсивни средства

Серумните концентрации на антиконвулсивните лекарствени продукти могат да се понижат под терапевтичните нива по време на терапията с цисплатин.

Цисплатин може да понижи абсорбцията на фенитоин, като по този начин отслабва ефекта му при лечението на епилепсия. По време на лечение с цисплатин, започването на ново антиконвулсивно лечение с фенитоин е противопоказано (вижте точка 4.3).

Комбинация пиридоксин + алтретамин

Данни от проведено рандомизирано проучване при пациентки с напреднал карцином на яйчника сочат, че лечебният ефект е негативно повлиян, когато пиридоксин е използван в комбинация с алтретамин (хексаметилмеламин) и цисплатин.



Паклитаксел

Лечението с цисплатин преди инфузия с паклитаксел може да намали клирънса на паклитаксел с 33% и по този начин може да усилва невротоксичността.

Други

При едновременното приложение на миелосупресивни лекарствени продукти или лъчетерапия може да се очаква усилване на миелосупресивния ефект на цисплатин.

Цисплатин, приложен в комбинация с блеомицин и винбластин може да доведе до феномен на Рейно.

В проучване на ракови пациенти с метастазирани или напреднали тумори, доцетаксел в комбинация с цисплатин провокира по-тежки невротоксични ефекти (дозозависими и сензорни) отколкото всеки от лекарствените продукти, приложен самостоятелно в подобни дози.

Пенициламин или други хелиращи средства могат да понижат ефективността на цисплатин.

Едновременната употреба на цисплатин и циклоспорин води до тежка имуносупресия и повишен риск от лимфопролиферативни заболявания.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Поради генотоксичния потенциал на цисплатин (вж. точка 5.3), жените с детероден потенциал са съветвани да използват ефективна контрацепция и да не обмислят бременност по време на лечението с цисплатин и поне до 7 месеца след прекратяване на лечението. На мъжете се препоръчва да използват ефективна контрацепция и да не зачеват деца по време на лечението с цисплатин и поне до 4 месеца след спиране на лечението.

Бременност

Няма достатъчно данни от употребата на цисплатин при бременни жени, но въз основа на неговите фармакологични данни се предполага, че цисплатин причинява сериозни вродени дефекти. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност и трансплацентарна карциногенност (вж. точка 5.3). Цисплатин не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с цисплатин.

Фертилитет

Ако след приключване на терапията пациентът желае да има деца, препоръчва се генетична консултация.

Тъй като терапията с цисплатин може да предизвика необратимо безплодие, препоръчва се криосъхранение на семенна течност преди започване на лечението за мъжете, желаещи деца в бъдеще.

Кърмене

Цисплатин се излъчва в кърмата. Пациентките, лекуващи се с цисплатин, не трябва да кърмят (вж. точка 4.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефекта върху способността за шофиране и работа с машини. Профилът на нежеланите лекарствени реакции (като невротоксичност) може да окаже ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

Пациенти, страдащи от тези ефекти (напр. сънливост или гадене) трябва да избягват шофирането и работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции



Нежеланите лекарствени реакции са свързани с приложената доза и могат да имат кумулативен ефект.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (> 10%) към цисплатин са хематологични (левкопения, тромбоцитопения и анемия), стомашно-чревни (безапетитие, гадене, повръщане и диария), нарушения на ухото (нарушение на слуха), бъбречни увреди (бъбречна недостатъчност, нефротоксичност, хиперурикемия) и треска.

Сериозни токсични ефекти върху бъбреците, костния мозък и ухото са съобщавани в до около една трета от пациентите след еднократна доза цисплатин; ефектите обикновено са дозозависими и кумулативни. Ототоксичността е по-силно изразена при деца.

Честотата на нежеланите реакции е дефинирана както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($\leq 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица на нежеланите лекарствени реакции, съобщавани по време на клиничните и постмаркетинговите проучвания:

Инфекции и инфестации	
Чести	Сепсис
С неизвестна честота	Инфекции ^a (инфекциозни усложнения, при някои пациенти с фатален изход)
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	Костномозъчна недостатъчност, тромбоцитопения, левкопения, анемия
С неизвестна честота	Хемолитична анемия на <i>Coombs</i>
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
Нечести	Остра левкемия
Нарушения на имунната система	
Нечести	Анафилактоидни ^b реакции (едем на лицевите тъкани, хриптене, бронхоспазм, тахикардия, хипотония)
Нарушения на ендокринната система	
С неизвестна честота	Повишени нива на кръвната амилаза, неправилна секреция на антидиуретичния хормон
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Хипонатриемия
Нечести	Хипомагнезиемия
Редки	Хиперхолестролемия
Много редки	Повишени стойности на желязо
С неизвестна честота	Дехидратация, хипокалиемия, хипофосфатемия, хиперурикемия, хипокалциемия, тетания
Нарушения на нервната система	
Редки	Конвулсии, периферна невропатия, левкоенцефалопатия, обратим синдром на задна левкоенцефалопатия
С неизвестна честота	Мозъчно-съдов инцидент (инсулт), хеморагичен инсулт, исхемичен инсулт, агеузия, церебрален артерит, симптом на <i>Lhermitte</i> , миелопатия, автономна невропатия
Нарушения на очите	
С неизвестна честота	Замъглено зрение, придобита цветна слепота, кортикална слепота, неврит на очния нерв, едем на папилата, пигментация на ретината
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Ототоксичност

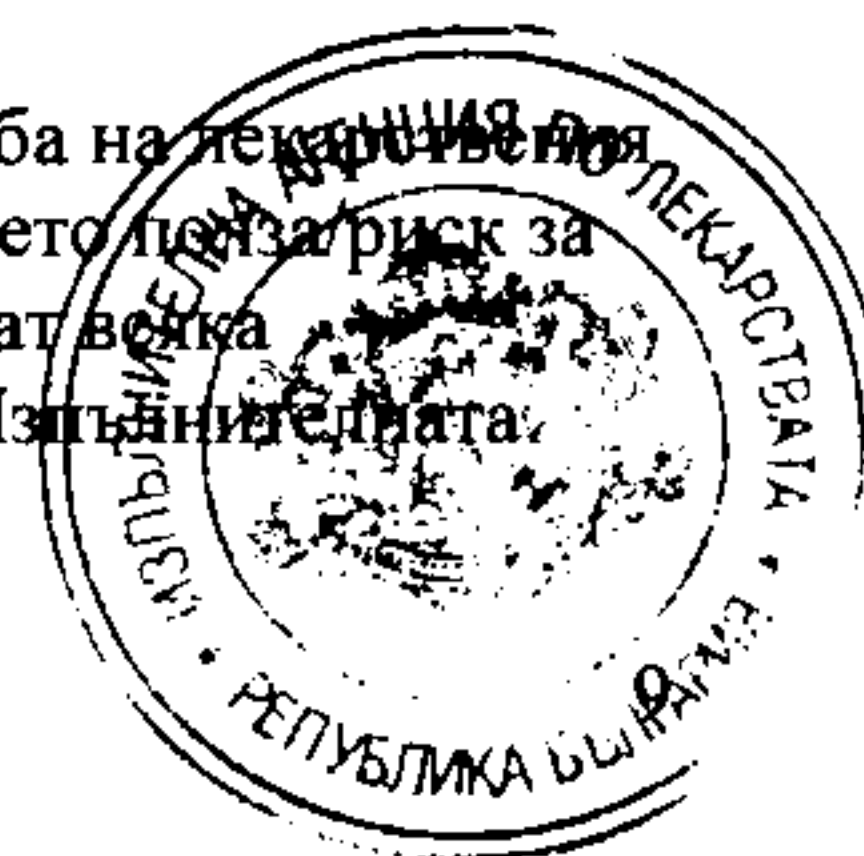


С неизвестна честота	Тинитус, глухота
Сърдечни нарушения	
Чести	Аритмия, брадикардия, тахикардия
Редки	Инфаркт на миокарда
Много редки	Сърдечен арест
С неизвестна честота	Сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения	
Чести	Венозна тромбоемболия
С неизвестна честота	Тромботична микроангиопатия (хемолитичен уремичен синдром), феномен на Raynaud
Стомашно-чревни нарушения	
Редки	Стоматит
С неизвестна честота	Повръщане, гадене, безапетитие, хълцане, диария
Хепатобилиарни нарушения	
С неизвестна честота	Повишение на стойностите на чернодробните ензими, повишено ниво на билирубин в кръвта
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
С неизвестна честота	Белодробна емболия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
С неизвестна честота	Обрив, алоpecia
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
С неизвестна честота	Мускулни спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
С неизвестна честота	Остра бъбречна недостатъчност, бъбречна недостатъчност (включително повишени стойности на урея и креатинин, пикочна киселина и/или понижен креатининов клирънс), тубулни нарушения
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести	Абнормна сперматогенеза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Пирексия
С неизвестна честота	Астения, неразположение, екстравазиране ^d (с последваща токсичност за меките тъкани, включваща целулит, фиброза и некроза, болка, едем и еритем)

- Усложнения след инфекции са довели до смърт при някои пациенти.
- Симптомите докладвани при анафилактичните реакции, като лицев оток (RT-face oedema), хриптене, бронхоспазм, тахикардия и хипотония ще бъдат включени в скоби при анафилактични реакции в таблицата за честота на НЛР.
- Увеличаването на уреята и креатинина, серумната пикочна киселина и/или намаляването на креатининовия клирънс се отнасят към бъбречната недостатъчност/нарушение.
- В резултат на екстравазацията се появява местна токсичност на меките тъкани, включително целулит, фиброза и некроза (обща), болка (обща) и еритема (обща).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарството е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната



агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Необходимо е специално внимание, за да се предотвратят случаите на предозиране поради небрежност.

При предозиране е възможно усилване на описаните токсични ефекти. Провеждане на необходимото хидратиране и осмотична диуреза, приложени веднага след предозирането, биха могли да спомогнат за намаляване токсичността на Цисплатин Ебеве.

Острото предозиране с цисплатин може да предизвика бъбречна недостатъчност, чернодробна недостатъчност, глухота, очна токсичност (включително отлепване на ретината), значима миелосупресия, неовладяващо се гадене и повръщане и/или неврит. Предозирането може да бъде с фатален изход.

Няма специфичен антидот в случай на предозиране с цисплатин. Дори ако хемодиализата започне 4 часа след предозирането, тя има слаб ефект върху елиминацията на цисплатин поради здравото и бързо свързване на цисплатин с белтъците.

Лечението в случай на предозиране се състои в общи поддържащи мерки.

При предозиране ($\geq 200 \text{ mg/m}^2$) може директно да се засегне дихателния център, което да причини животозастрашаващи дихателни смущения и нарушаване на киселинно-алкалното равновесие, поради преминаване през кръвно-мозъчната бариера.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични агенти / производни на платината/ АТС код: L01X A01

Цисплатин представлява неорганична субстанция съдържаща тежък метал [цис-диамино-дихлоридплатина (II)]. Механизъм на действие: ковалентно свързване в ДНК – главно на 7-ма позиция; двойни пречупвания в спиралата на ДНК главно интраверижни и 5% интерверижни; формиране на ДНК адукти и от там инхибиране на ДНК синтезата и инхибиране на транскрипцията. В по-малка степен се инхибира синтезата и на РНК и протеин.

Независимо от това, че вероятно основният механизъм на действие на цисплатин е инхибиране на ДНК синтезата, и други механизми, включително усилване на туморната имуногенност, могат да участват в антинеопластичната му активност. Онкологичните характеристики на цисплатин са сравними с тези на алкилиращите средства. Цисплатин притежава също имуносупресивни, радиосенсибилизиращи и антимикробни свойства.

Цисплатин вероятно не действа специфично по отношение на клетъчния цикъл.

Цитотоксичният му ефект се дължи на свързване с всички бази на ДНК, като най-предпочитана е N-7 позиция на гуанин и аденозин.

5.2 Фармакокинетични свойства

След интравенозно въвеждане цисплатин бързо се разпределя във всички тъкани; високите концентрации се откриват в черния дроб, простатата и бъбреците, малко по-ниски в пикочния мехур, мускулите, тестисите, панкреас и далака и най-ниски в тънките черва, надбъбречни жлезите, сърце, бял дроб, главен и малък мозък. Над 90% от общия плазмен цисплатин се свързва необратимо с белтъците 2 часа след прилагането му. Свързаната с протеините част не



притежава антинеопластична активност. Кинетиката на препарата не е линейна. Той се трансформира в един или повече метаболита без участие на ензими. След интравенозна болусна инжекция на 50-100 mg/m² елиминирането от плазмата е двуфазно. Налице са данни за следните времена на полуживот при хора:

t_{1/2} (разпределение): 10-60 минути;

t_{1/2} (терминално): около 2-5 дни.

Поради екстензивното белтъчно свързване на платината, се получава удължена или непълна екскреторна фаза с кумулативна екскреция в урината на общо 27-45% от приложената доза за 84 до 120 часа. След продължителна инфузия, по-голямата част от дозата се отделя в урината. Екскрецията във фекалиите е минимална с малки количества платина, които се откриват в жлъчния секрет и дебелото черво. Плазменият полуживот се увеличава при асцит, поради висока степен на белтъчно свързване на цисплатин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Хронична токсичност

В случаи на хронична токсичност се наблюдават симптоми на бъбречно увреждане, потискане на костния мозък, гастроинтестинални смущения и ототоксичност.

Мутагенност и канцерогенност

Мутагенността на цисплатин е доказана в голям брой "in vitro" и "in vivo" проучвания (хромозомни аберации в животински клетки от тъканна култура и в бактериални тестове). Тя оказва канцерогенен ефект при продължително изпитване при мишки и плъхове.

Репродуктивна токсичност

Фертилитет: потискане на гонадите, водещо до аменорея или азоспермия, понякога до необратимо увреждане (стерилитет).

Бременност и кърмене

Цисплатин притежава ембриотоксичен и тератогенен ефект по отношение на мишки и плъхове (налице са научни съобщения за малоформации при двата вида). Цисплатин се открива в кърмата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид

Хлороводородна киселина 10%

Вода за инжекции

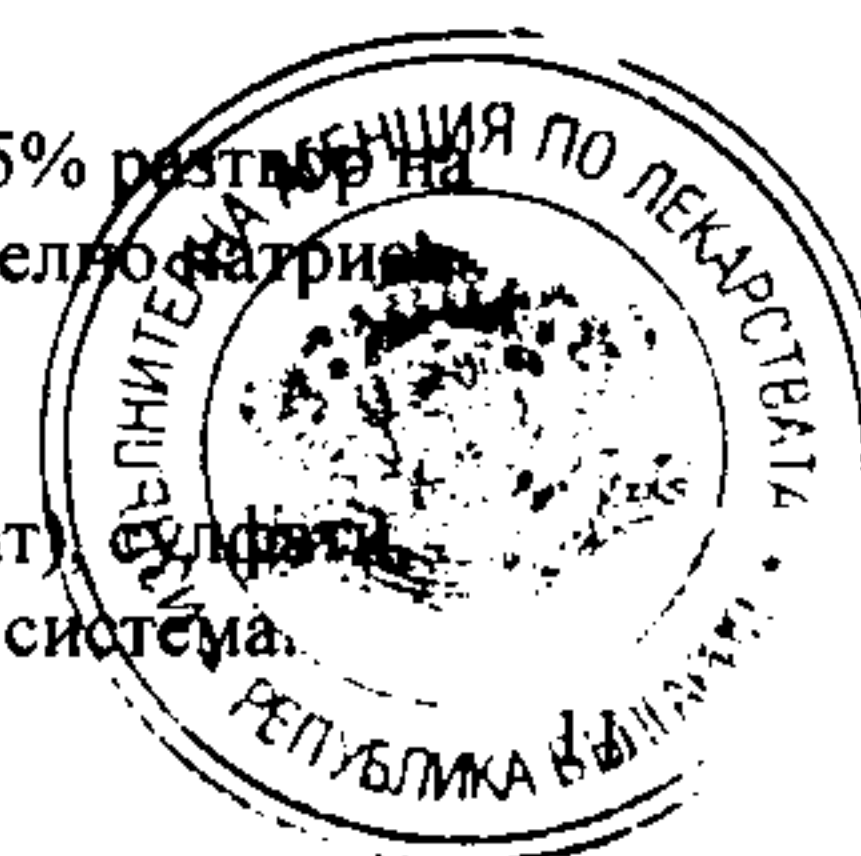
6.2 Несъвместимости

Цисплатин влиза в химична реакция с алуминий и образува черен преципитат от платина. Да се избягва употребата на всички съдържащи алуминий венозни системи, игли, катетри и спринцовки.

Инфузионният разтвор не трябва да се смесва с други лекарствени продукти с изключение на онези посочени в точка 6.6.

Цисплатин 1 mg/ml е концентрат, който не трябва да се разрежда само с чист 5% разтвор на глюкоза или с чист 5% разтвор на манитол, а с разтвори съдържащи допълнително натриев хлорид, както е указано в точка 6.6.

Антиоксиданти, като натриев метабисулфит, бикарбонати (натриев бикарбонат), сулфати, флуорурацил и паклитаксел, може да инактивират цисплатин в инфузионната система.



6.3 Срок на годност

2 години

След разреждане: от физико-химична гледна точка Цисплатин Ебеве е стабилен 48 часа при съхранение в хладилник (2-8°C), предпазен от светлина, след разреждане до концентрация 0,10 mg/ml със следните инфузионни разтвори:

- 0,9% натриев хлорид;
- смес 0,9% натриев хлорид и 5% глюкоза в съотношение (1:1);
- смес 0,9% натриев хлорид и 5% манитол в съотношение (1:1).

От микробиологична гледна точка готовият разтвор трябва да се използва незабавно. В случай, че готовият разтвор не се използва незабавно, ползвателят е отговорен за времето и условията на съхранението му преди употреба.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се замразява.

6.5 Данни за опаковката

Флакон: кехлибар, стъкло тип I, вместимост 50 ml или 100 ml с хлорбутилова гумена запушалка с алуминев обков.

Всеки флакон съдържа 50 ml или 100 ml концентрат за приготвяне на инфузионен разтвор.

Флаконите са със или без защитен пластмасов контейнер (ONCO-SAFE или слийвинг). "Onco-safe" и слийвинг не влизат в контакт с лекарствения продукт и осигуряват допълнителна защита при транспортиране, която повишава безопасността за медицинския и фармацевтичния персонал.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Цисплатин Ебеве 1 mg/ml е концентрат за инфузионен разтвори за интравенозно приложение и трябва да се разрежда.

При приготвяне на инфузионния разтвор трябва да се избягва употребата на всички съдържащи алуминий венозни системи, игли, катетри и спринцовки, които могат да влязат в досег с цисплатин (вижте точка 6.2).

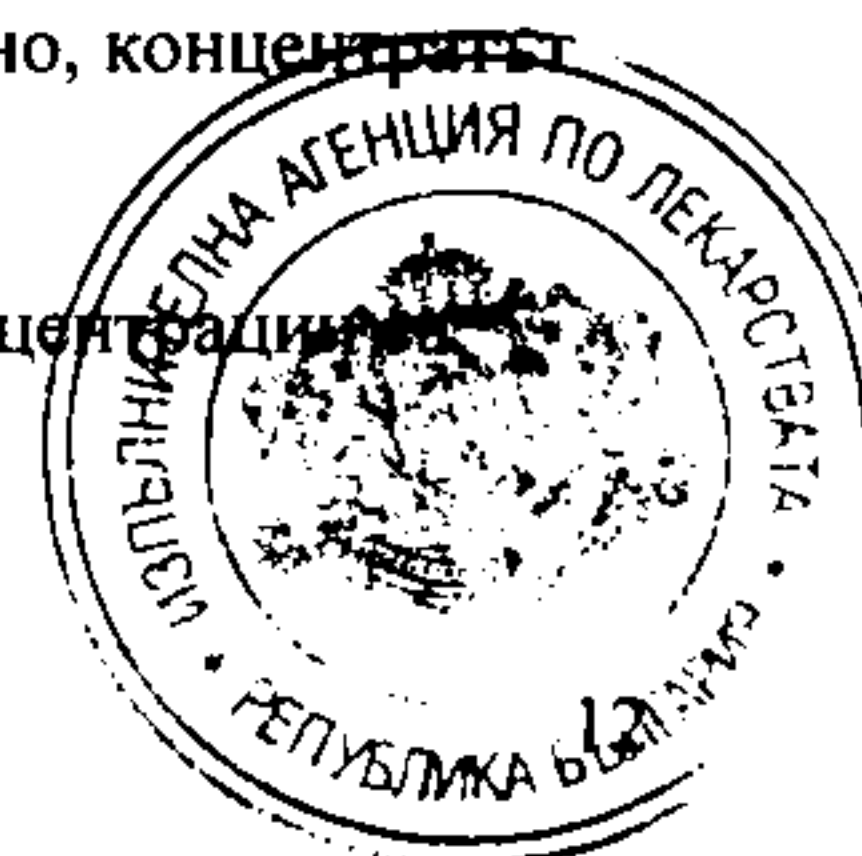
Приготвянето на готовия за употреба инфузионен разтвор трябва да се извършва при асептични условия.

За разреждане на концентрата трябва да се използва един от следните разтвори:

- 0,9% натриев хлорид
- комбинация от 0,9% натриев хлорид и 5% глюкоза (1:1), като крайните концентрации са: 0,45% натриев хлорид и 2,5% глюкоза.

В случай, че хидратирането преди манипулацията със цисплатин е невъзможно, концентратът може да бъде разреден с:

- комбинация от 0,9% натриев хлорид и 5% манитол (1:1), като крайните концентрации са: 0,45% натриев хлорид и 2,5% манитол



Необходимото количество (доза) от концентрата цисплатин 1 mg/ml пресметнато според инструкциите в раздел 4.2 трябва да бъде разтворено в 1-2 l от един от горепосочените разтвори.

Цисплатин трябва да се прилага само посредством интравенозна инфузия (виж раздел 4.2.).
Да се използват само чисти и безцветни разтвори.
За еднократна употреба.

Както при всички цитостатици, така и с цисплатин, трябва да се работи изключително внимателно: с ръкавици, маска и защитно облекло. При възможност трябва да се работи със защитна качулка. Да се избягва контакт с кожа и/или лигавици. Бременни жени не трябва да влизат в контакт с цисплатин.

При попадане върху кожата, засегнатият участък следва да се изплакне обилно с вода и да се намаже с крем, в случай че се появи щипане. (Забележка: някои хора са свръхчувствителни към платина и биха могли да проявят кожна реакция).

Всички материали, използвани за приготвяне, прилагане или други, които са били в контакт с цисплатин, трябва да бъдат унищожени в съответствие със съществуващите наредби за работа с цитотоксични средства.

Да се съблюдават указанията за работа с цитотоксични лекарствени продукти!

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11, A-4866 Unterach
Австрия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg.No: 20050291

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 12/05/2005
Дата на последно подновяване: 02/01/2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2024

