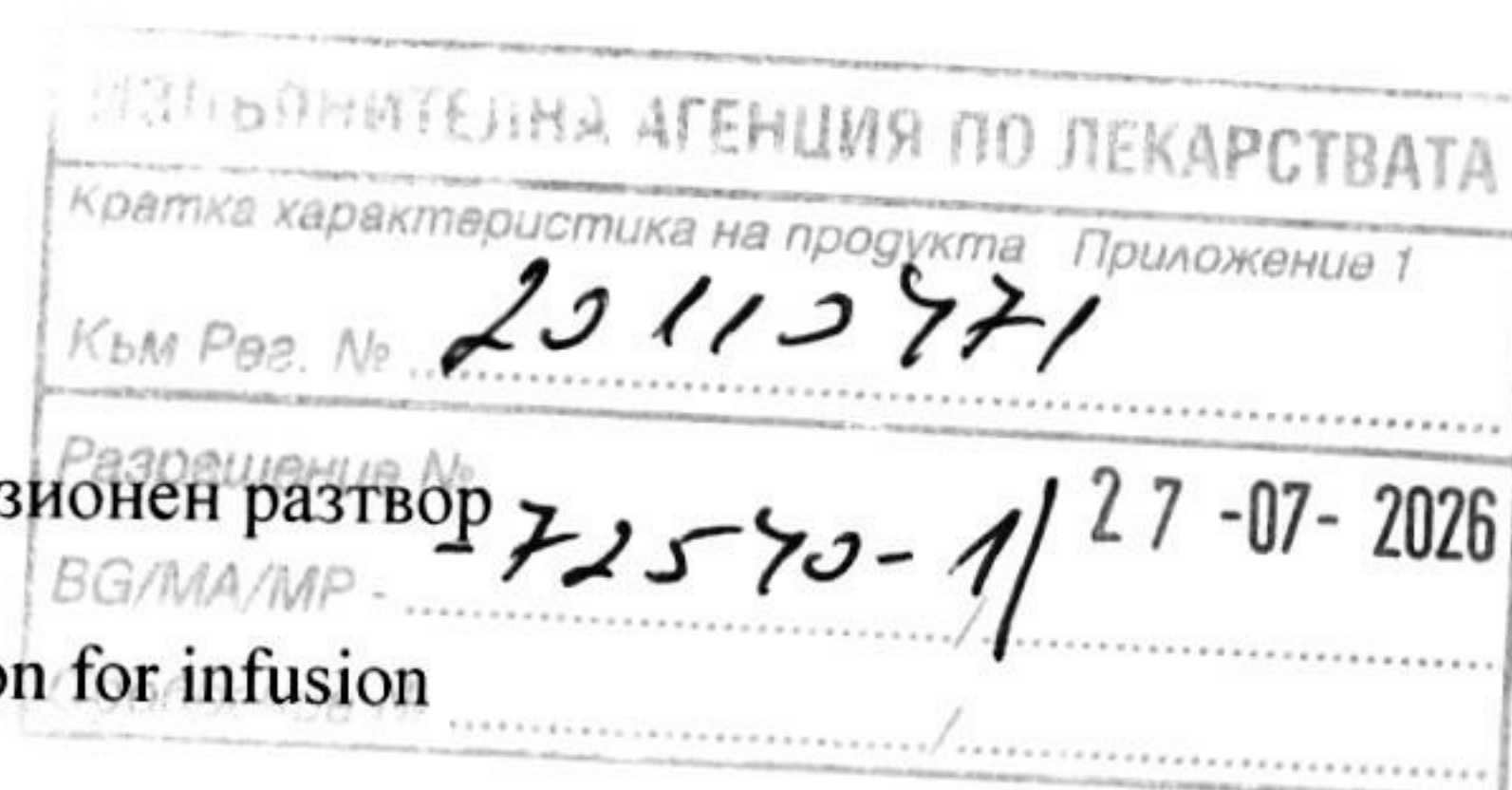


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЦИСПЛАТИН АКОРД 1 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

CISPLATIN ACCORD 1 mg/ml concentrate for solution for infusion



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

10 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържат 10 mg цисплатин

25 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържат 25 mg цисплатин

50 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържат 50 mg цисплатин

100 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържат 100 mg цисплатин

Помощни вещества с известно действие: Всеки 1 ml от разтвора съдържа 3,5 mg натрий.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Бистър, безцветен до бледожълт разтвор в стъклен флакон с кехлибарен цвят, практически свободен от видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Цисплатин е показан за лечение на:

- напреднал или метастазирал тестикуларен карцином
- напреднал или метастазирал овариален карцином
- напреднал или метастазирал карцином на пикочния мехур
- напреднал или метастазирал сквамозен карцином на главата и шията
- напреднал или метастазирал недребноклетъчен белодробен карцином
- напреднал или метастазирал дребноклетъчен белодробен карцином.

Цисплатин е показан за лечение на цервикален карцином в комбинация с други химиотерапевтични лекарствени продукти или с лъчетерапия.

Цисплатин може да се използва като монотерапия или в комбинирана терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и педиатрична популация:

Дозировката на цисплатин зависи от вида на основното заболяване, очакваната реакция и дали цисплатин се използва като монотерапия или като компонент на комбинирана химиотерапия.

Указанията за дозиране са приложими както при възрастни, така и при деца.



При монотерапия се препоръчват следните две схеми на дозиране:

- Еднократна доза от 50 до 120 mg/m² телесна повърхност на всеки 3 до 4 седмици;
- 15 до 20 mg/m²/дневно в продължение на 5 дни през 3 до 4 седмици.

Когато цисплатин се използва при комбинирано лечение, дозата цисплатин трябва да се намали. Обичайната доза е 20 mg/m² или повече на всеки 3 до 4 седмици.

За лечение на цервикален карцином, цисплатин се използва в комбинация с лъчетерапия или други химиотерапевтици. Обичайната доза е 40 mg/m² седмично в продължение на 6 седмици.

Относно предупреждения и предпазни мерки, които трябва да се вземат предвид преди да се започне следващия терапевтичен цикъл, вижте точка 4.4.

При пациенти с бъбречно увреждане или потисната функция на костния мозък, дозата трябва да се намали адекватно (вж. точка 4.3).

Начин на приложение

Инфузионният разтвор на цисплатин, приготвен според инструкциите (вж. точка 6.6), трябва да се прилага чрез интравенозна инфузия за период от 6 до 8 часа.

Хидратация

Трябва да се поддържа адекватна хидратация от 2 до 12 часа преди приложение и минимум 6 часа след приложението на цисплатин. Хидратацията е необходима, за да се осигури достатъчна диуреза, както по време, така и след лечение с цисплатин. Това се осъществява чрез интравенозна инфузия на един от следните разтвори:

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

Хидратация преди лечението с цисплатин:

Интравенозна инфузия на 100 до 200 ml/h в продължение на 6 до 12 часа, с общо количество поне 1 литър.

Хидратация след прекратяване на приложението на цисплатин:

Интравенозна инфузия на още 2 литра при скорост от 100 до 200 ml на час в продължение на 6 до 12 часа.

Ако след проведената хидратация количеството отделена урина е по-малко от 100 до 200 ml/час, може да се наложи форсирана диуреза. Тя може да се постигне чрез интравенозно приложение на 37,5g манитол като 10% разтвор (375 ml 10% разтвор на манитол), или чрез използване на диуретик при нормална бъбречна функция.

Приложението на манитол или диуретик е също необходимо при прилагане на цисплатин в дози по-високи от 60 mg/m² телесна повърхност (BSA).

Необходимо е пациентът трябва да приема големи количества течности в продължение на 24 часа след инфузия с цисплатин, за да се осигури отделяне на необходимото количество урина.

Цисплатин Акорд 1 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разрежда преди приложение. За инструкции за разреждане на продукта преди приложение, вижте точки 4.4 и 6.6.

Въпреки че цисплатин обикновено се прилага интравенозно, лекарството се прилага и интраперитонеална инстилация при пациенти с интраперитонеални злокачествени заболявания (напр. тумори на яйчниците).



При приложение трябва да се избягва всяко устройство, съдържащо алуминий, което може да влезе в контакт с цисплатин (комплекти за интравенозна инфузия, игли, катетри, спринцовки).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към цисплатин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или други съединения, съдържащи платина.

Цисплатин предизвиква нефротоксичност, която е кумулативна. Поради това е противопоказан при пациенти с предшестващо бъбречно увреждане.

Доказано е, че цисплатин е кумулативно невротоксичен (по-специално ототоксичен) и не трябва да се прилага при пациенти с предшестващо увреждане на слуха.

Цисплатин също така е противопоказан при миелосупресирани пациенти и тези, които са дехидратирани.

Пациентките, подложени на лечение с цисплатин, не трябва да кърмят (вж. точка 4.6).

Едновременното приложение на ваксина срещу жълта треска е противопоказано.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Този лекарствен продукт трябва да се прилага само под ръководството на онколог, в специализирано отделение, което позволява осъществяването на адекватно проследяване и надзор. Необходимо е наличието на поддържащо оборудване за контрол на анафилактичните реакции.

Цисплатин реагира с метален алуминий, при което се образува черна утайка от платина. Всички съдържащи алуминий интравенозни комплекти, игли, катетри и спринцовки трябва да се избягват. Преди да приложите разтвора на пациента, проверете за бистротата на разтвора и липсата на частици.

Инфузионният разтвор на цисплатин не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или добавки.

Подходящо наблюдение и контрол на лечението и неговите усложнения са възможни само ако са налични адекватна диагностика и съобразни условия на лечение.

Необходимо е да се определят следните органни параметри и функции преди, по време и след приложението на цисплатин:

- бъбречна функция;
- чернодробна функция;
- хемопоезични функции (брой червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити);
- серумни нива на електролити (калций, натрий, калий, магнезий).

Тези изследвания трябва да се повтарят всяка седмица по време на лечението с цисплатин.

Повторното приложение на цисплатин трябва да се отложи до постигане на нормални стойности на следните параметри:

- серумен креатинин $\leq 130 \mu\text{mol/l}$ ($1,5 \text{ mg/100 ml}$);
- урея $< 25 \text{ mg/dl}$;
- бели кръвни клетки $> 4000/\mu\text{l}$ ($> 4,0 \times 10^9/\text{l}$);
- тромбоцити $> 100\,000/\mu\text{l}$ ($> 100 \times 10^9/\text{l}$);
- аудиограма: резултати в границите на нормата.



Нефротоксичност

Цисплатин предизвиква тежка кумулативна нефротоксичност, която може да бъде потенцирана от аминогликозидни антибиотици. Цисплатин не трябва да се прилага по-често от веднъж на всеки 3-4 седмици.

За поддържане на отделянето на урина и намаляване на бъбречната токсичност се препоръчва цисплатин да се прилага като интравенозна инфузия в продължение на 6 до 8 часа (вж. точка 4.2).

Не трябва да се прилагат повторни курсове на цисплатин, освен ако нивата на серумния креатинин са под 1,5 mg/100 ml (130 μ mol/l) или кръвната урея е под 25 mg/100 ml (9 mmol/l) и нивата в циркулиращата кръв са приемливи ниво. Тъй като бъбречната токсичност на цисплатин е кумулативна, трябва да се извърши измерване на кръвния азот с урея (BUN), серумния креатинин или скоростта на гломерулна филтрация (GFR)/скоростта на креатининов клирънс (CCr) преди започване на терапията и преди всеки следващ курс.

Трябва да се осигури адекватна хидратация преди и по време на лечението, за да се сведат до минимум рисковете от бъбречна токсичност.

Отделянето на урина от 100 ml/час или по-голямо количество ще сведе до минимум нефротоксичността на цисплатин. Това може да се постигне чрез предварително хидратиране с 2 литра подходящ интравенозен разтвор и други подобни средства за хидратация след приложение на цисплатин (препоръчва се 2500 ml/m² BSA/24 часа). Ако мощната хидратация не е достатъчна за поддържане на адекватно отделяне на урина, може да се приложи осмотичен диуретик (напр. 10% разтвор на манитол).

Необходимо е особено внимание, когато пациентите, лекувани с цисплатин, получават съпътстващо лечение с други потенциално нефротоксични лекарства (вж. точка 4.5).

Функция на костния мозък

Периферната кръвна картина трябва да се проследява често при пациенти, приемащи цисплатин. Въпреки че хематологичната токсичност обикновено е умерена и обратима, може да възникне тежка тромбоцитопения и левкопения. При пациенти, които развиват тромбоцитопения, се препоръчват специални предпазни мерки: внимателно извършване на инвазивни процедури; търсене на признаци на кървене или синини; изследване на урина, изпражнения и повръщане за окултна кръв; избягване на аспирин и други НСПВС. Пациентите, които развиват левкопения, трябва да се наблюдават внимателно за признаци на инфекция и може да се нуждаят от антибиотична подкрепа и преливане на кръвни продукти (вж. точка 4.8).

Функция на централната нервна система

Известно е, че цисплатин предизвиква невротоксичност. Поради това е необходимо на редовни интервали да се извършват неврологични прегледи при пациенти, получаващи лечение, съдържащо цисплатин.

Съобщавани са тежки случаи на невропатии.

Тези невропатии могат да бъдат необратими и могат да се проявят като парестезия, арефлексия и проприоцептивна загуба, и перцепция за вибрации. Съобщава се и за загуба на моторните функции.

Ототоксичност

Цисплатинът може да предизвика кумулативна ототоксичност, която е по-вероятно да се появи при схеми с високи дози. Преди започване на терапията трябва да се направи аудиограма, а след това и повторни аудиограми, когато се появят слухови симптоми или клиничните промени в слуха станат очевидни. Клиничнозначимото влошаване на слуховата функция може да наложи промяна



на дозата или прекратяване на лечението. Съобщава се и за вестибуларна токсичност (вж. точка 4.8).

Ототоксичност е наблюдавана при до 31% от пациентите, лекувани с еднократна доза цисплатин от 50 mg/m², и се проявява с шум в ушите и/или загуба на слуха във високия честотен диапазон (4000 до 8000 Hz). Понякога може да възникне намалена способност за чуване на тонове 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 с тенденция да става все по-честа и тежка с приемането на многократни дози; въпреки това, рядко се съобщава за глухота след първоначалната доза цисплатин. Ототоксичността може да се засили при предварително едновременно черепно облъчване и може да бъде свързана с пиковата плазмена концентрация на цисплатин. Не е ясно дали индуцираната от цисплатин ототоксичност е обратима.

Трябва също така да се осъществява внимателно наблюдение по отношение на ототоксичността, миелодепресията и анафилактичните реакции (вж. точка 4.8).

Алергични прояви

Както и при други продукти, базирани на платина, може да възникнат реакции на свръхчувствителност, в повечето случаи по време на перфузия, и това да наложи прекъсването на перфузията и подходяща симптоматична терапия. Кръстосани реакции, понякога с фатален изход, са наблюдавани при всички съединения на платината (вж. точки 4.3 и 4.8).

Чернодробна функция и хематологични параметри

Хематологичните параметри и чернодробната функция трябва да се проследяват на редовни интервали.

Карциногенен потенциал

При хора, в редки случаи, употребата на цисплатин е съвпадала с появата на остра левкемия, която по принцип е свързана с други левкомогенни средства.

Цисплатин е карциногенен при мишки и плъхове (вж. точка 5.3).

Реакции на мястото на инжектиране

Реакции на мястото на инжектиране могат да настъпят по време на приложението на цисплатин. Като се има предвид възможността за екстравазация, се препоръчва да се следи отблизо мястото на инфузията за възможна инфилтрация по време на приложението на лекарството. Понастоящем не е известно специфично лечение на реакции на екстравазация.

Стомашно-чревни реакции

Гаденето и повръщането може да са интензивни и да изискват адекватно антиеметично лечение.

Реакции на имunosупресия/ Повишена чувствителност към инфекции.

Прилагането на живи или живи атенюирани ваксини при пациенти, имунокомпрометирани от химиотерапевтични средства, включително цисплатин, може да доведе до сериозни или фатални инфекции. Ваксинирането с жива ваксина трябва да се избягва при пациенти, получаващи цисплатин. Могат да се прилагат убити или инактивирани ваксини; въпреки това, отговорът към такива ваксини може да бъде намален. Ваксината срещу жълта треска е строго противопоказана поради риска от фатално системно ваксинално заболяване (вижте точка 4.3.)

Предупреждения, свързани с помощните вещества

Този лекарствен продукт съдържа 3,5 mg натрий на ml, които са еквивалентни на препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Цисплатин може да бъде допълнително приготвен за приложение с разтвори, съдържащи натрий



(вж. точка 6.6) и това трябва да се има предвид във връзка с общия натрий от всички източници, които ще бъдат приложени на пациента.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Цисплатин може да се използва в комбинация с други цитостатици със съответен механизъм на действие. В такива случаи може да възникне адитивна токсичност.

Миелосупресията, предизвикана от цисплатин, ще бъде адитивна към съществуващото увреждане или към подобна токсичност на други средства като цефалоридин, фуросемид, аминогликозиди и др., прилагани едновременно.

Нефротоксични субстанции

При едновременното приложение на нефротоксични (цефалоспорини, аминогликозиди, Амфотерицин В или контрастни вещества) лекарствени продукти може да се усилва токсичният ефект на цисплатин върху бъбреците.

Нефротоксичността може да се влоши от аминогликозидни антибиотици, приложени едновременно или 1-2 седмици след лечение с цисплатин. Съвместното приложение на други потенциално нефротоксични лекарства (напр. амфотерицин В) не се препоръчва по време на лечение с цисплатин.

Лекарства, екскретиращи се през бъбреците

По време на или след лечение с цисплатин е необходимо да се обърне внимание на лекарствени продукти, които се излъчват предимно чрез бъбреците, напр. цитостатиците блеомицин и метотрексат, поради вероятност от ограничаване на елиминирането чрез бъбреците.

Бъбречната токсичност на ифосфамид може да бъде засилена, когато се използва в комбинация с цисплатин или при пациенти, на които преди това е прилаган цисплатин.

Намаляване на литиевите стойности на кръвта е забелязано в няколко случая, след лечение с цисплатин в комбинация с блеомицин и етопозид. Затова се препоръчва да се проследяват литиевите стойности.

Ототоксични субстанции

Едновременното и/или последователно приложение на ототоксични (напр. аминогликозиди, бримкови диуретици) лекарствени продукти ще засилят токсичния ефект на цисплатин върху слуховата функция особено при наличието на бъбречно нарушение. С изключение на пациенти, при които се прилагат дози над $60 \text{ mg/m}^2 \text{ BSA}$ цисплатин, и при които секреция на урината е по-малко от 1000 ml за 24 часа, не трябва да се предизвиква форсирана диуреза с бримкови диуретици с оглед на възможно увреждане на бъбречния тракт и развитие на ототоксичност.

Ифосфамид може да утежни загубата на слуха, предизвикана от цисплатин.

Перорални антикоагуланти

В случай на едновременна употреба на перорални антикоагуланти, е препоръчително да се извършва редовна проверка на INR.

Антихистамини, фенотиазини и други

Едновременната употреба на антихистамини, буклизин, циклизин, локсапин, меклозон, фенотиазини, тиоксантени или триметобензамиди могат да маскират симптомите на ототоксичност (като замайване и тинитус).

Комбинация от пироксидин + алтретамин

По време на рандомизирано проучване за лечение на напреднал рак на яйчниците, комбинацията от пироксидин и алтретамин в комбинация с цисплатин и фуросемид е показала по-добър отговор е неблагоприятно повлияно, когато е използван пиридоксин в комбинация с цисплатин (хексаметилмеламин) и цисплатин.



Паклитаксел

Лечението с цисплатин преди инфузията с паклитаксел може да понижи клирънса на паклитаксел с 33% и следователно може да увеличи невротоксичността.

Антиконвулсанти/Антиепилептици

Серумните концентрации на антиконвулсивните лекарства могат да останат в субтерапевтични нива по време на лечение с цисплатин. Например, при пациенти, получаващи цисплатин и фенитоин, може да се понижи серумното ниво на фенитоин. Това вероятно се дължи на намалена абсорбция и/или повишен метаболизъм. При тези пациенти нивата на фенитоин в плазмата трябва да се наблюдават и дозата да се коригира по подходящ начин.

Средства против подагра

Цисплатин може да повиши концентрацията на пикочна киселина в кръвта, поради което при пациенти, приемащи едновременно средства против подагра, като алопуринол, колхицин, пробенецид или сулфинпиразон, може да се наложи коригиране на дозата на тези лекарства за контролиране на хиперурикемията и подаграта.

Цисплатин може да взаимодейства с алуминий (вж. точка 4.2).

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 трябва да използват ефективни контрацептивни мерки, докато се лекуват с цисплатин и в продължение на 7 месеца след завършване на лечението.

На мъжете се препоръчва да използват ефективни контрацептивни мерки и да не стават бащи, докато получават цисплатин и в продължение на 4 месеца след завършване на лечението.

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на цисплатин при бременни жени, но въз основа на неговите фармакологични свойства се предполага, че цисплатин причинява сериозни вродени дефекти. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Цисплатин не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиницистът не счита, че рискът при индивидуалната пациентка е клинично оправдан.

Кърмене

Цисплатин се екскретира в майчиното мляко. Цисплатин е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Тъй като лечението с цисплатин може да предизвика необратим стерилитет, на мъжете, които искат да станат бащи в бъдеще, се препоръчва да се консултират относно криоконсервация на тяхната сперма преди лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за последиците върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, профилът на нежеланите реакции (като нефротоксичност) може да повлияния в способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани реакции от цисплатин са били хематологични (неутропения, тромбоцитопения и анемия), гастро-интестинални (анорексия, гадене, повръщане и диария), нарушения на ухото (слухови смущения), бъбречно увреждане (бъбречна недостатъчност).



нефротоксичност, хиперурикемия) и висока температура.

Сериозни токсични ефекти върху бъбреците, костния мозък и слуха са били докладвани при около една трета от пациентите, на които е била приложена еднократна доза цисплатин; реакциите обикновено са дозозависими и кумулативни. Ототоксичността може да бъде по-тежка при децата.

Честотите са определени при използване на следната конвенция:

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 ($\geq 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица на нежеланите лекарствени реакции, съобщени по време на клиничния или постмаркетинговия опит

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	С неизвестна честота	Инфекция ^a
	Чести	Сепсис
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Костно-мозъчна недостатъчност, тромбоцитопения, левкопения, анемия
	С неизвестна честота	Кумбс-положителна хемолитична анемия;
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)	Редки	Остра левкемия
Нарушения на имунната система	Нечести	Анафилактоидна ^b реакция
Нарушения на ендокринната система	С неизвестна честота	Повишена кръвна амилаза, неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)
Нарушения на метаболизма и храненето	С неизвестна честота	Дехидратация, хипокалиемия, хипофосфатемия, хиперурикемия, хипокалциемия, тетания
	Нечести	Хипомагниемия
	Много чести	Хипонатриемия
Нарушения на нервната система	С неизвестна честота	Мозъчносъдов инцидент, хеморагичен инсулт, исхемичен инсулт, агезия, церебрален артерит, симптом на Лермит, миелопатия, автономна невропатия
	Редки	Гърчове, периферни невропатии, левкоенцефалопатия, синдром на обратима задна левкоенцефалопатия
Нарушения на окото	С неизвестна честота	Замъглено виждане, придобита цветна слепота, кортикална слепота, оптичен неврит, оток на папилата, пигментация на ретината
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Ототоксичност
	С неизвестна честота	Шум в ушите, глухота
Сърдечни нарушения	С неизвестна честота	Сърдечно нарушение
	Чести	Аритмия, брадикардия, тахикардия



	Редки	Инфаркт на миокарда
	Много редки	Сърдечен арест
Съдови нарушения	Чести	Венозен тромбоемболизъм
	С неизвестна честота	Тромботична микроангиопатия (хемолитичен уремичен синдром), феномен на Рейно
Стомашно-чревни нарушения	С неизвестна честота	Повръщане, гадене, анорексия, хълцане, диария
	Редки	Стоматит
Хепатобилиарни нарушения	С неизвестна честота	Повишени чернодробните ензими, повишен билирубин в кръвта
Респираторни, гръдни и мидиастинални 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 ^а , бъбречно тубулно нарушение
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Аномално сперматогенезата
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	С неизвестна честота	Пирексия (много често), астения, неразположение, екстравазация на мястото на инжектиране ^г

а: При някои пациенти инфекциозните усложнения са довели до смърт.

б: Симптомите включват оток на лицето, зачервяване, хрипове, бронхоспазъм, тахикардия и хипотония, ще бъдат включени в скоби за анафилактичната реакция в таблицата за честотата на нежеланите реакции.в: Повишаването на BUN (уреен азот в кръвта) и креатинина, серумната пикочна киселина и/или намаляването на креатининовия клирънс са включени към бъбречната недостатъчност.

г: В резултат на екстравазацията се появява локална токсичност на меките тъкани, включително целулит, фиброза и некроза (често), болка (често), оток (често) и еритема (често).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт 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:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

ПОВИШЕНОТО ВНИМАНИЕ Е ОТ СЪЩЕСТВЕНА ВАЖНОСТ ЗА ИЗБЯГВАНЕ НА СЛУЧАЙНОТО ПРЕДОЗИРАНЕ.

Острото предозиране на цисплатин може да доведе до засилване на очакваните токсични ефекти, като бъбречна недостатъчност, чернодробна недостатъчност, тежка невросензорна токсичност (глухота), очна токсичност (включително отлепване на ретината), значителна миелосупресия, нелечимо гадене и повръщане и/или неврит . Може да настъпи и смърт. Бъбречната функция,



сърдечно-съдовата функция и кръвната картина трябва да се проследяват ежедневно, за да се оцени потенциалната токсичност за тези системи. Серумните нива на магнезий и калций трябва внимателно да се проследяват, както и симптомите и признаците на доброволна мускулна раздразнителност. Ако се развие симптоматична тетания, трябва да се приложат електролитни добавки. Серумните чернодробни ензими и пикочната киселина също трябва да се проследяват ежедневно след остро предозирание.

Няма специфичен антидот в случай на предозирание на цисплатин. Само хемодиализата е ефективна, макар и частично, до 3 часа след приложението. Ако хемодиализата започне 4 часа след предозирането, тя има малък ефект върху елиминирането на цисплатин от тялото поради бързото и екстензивно свързване на платината с плазмените протеини.

Лечението в случай на предозирание се състои от общи поддържащи мерки.

Ако се развие повишена температура по време на продължителна миелосупресия, по презумпция трябва да се инстилира подходящо антибиотично лечение, след изследване на микробиологична култура.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антинеопластични вещества, съединения на платина.
АТС код: L01XA01

Цисплатин е антинеопластичен агент, съдържащ платина. Цисплатин притежава биохимични свойства, подобни на бифункционалните алкилиращи агенти. Лекарственият продукт инхибира ДНК-синтеза чрез образуването на външно- и вътреверижни връзки в ДНК. Синтезът на протеини и РНК също така са инхибирани, но в по-малка степен.

Въпреки че принципният механизъм на действие на цисплатин изглежда е инхибирането на ДНК синтезата, други механизми, включително усилване на туморната имуногенност, могат да допринасят за неговата антинеопластичната активност. Онкологичните характеристики на цисплатин са сравними с тези на алкилиращите средства. Цисплатин притежава също имуносупресивни, радиосенсибилизиращи и антимикробни свойства.

Цисплатин вероятно няма специфично действие по отношение на клетъчните фази и цикъл. Освен туморни клетки, главно прицелните тъкани са тези, които се характеризират с бърза клетъчна пролиферация, като костен мозък, стомашно-чревна лигавица и гонади.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Цисплатин обикновено се прилага интравенозно, за предпочитане чрез IV инфузия за 6-8 часа. По време на конвенционалните интравенозни инфузии, плазмените нива на общата платина се повишават постепенно и достигат пик в края на инфузията.

Стръмни концентрационни градиенти между интраперитонеалните и плазмените лекарствени нива могат да бъдат постигнати чрез интраперитонеално приложение.

Разпределение

Има добро усвояване на цисплатина от бъбреците, черния дроб, простатата и червата. Повече от 90% от видовете, съдържащи платина, оставащи в кръвта, са свързани (вероятно необратимо) с плазмените протеини.



Проникването в цереброспиналната течност (CSF) е слабо, въпреки че значителни количества цисплатин могат да бъдат открити в интрацеребрални тумори.

Клирънсът на платината от плазмата е бърз през първите четири часа след интравенозно приложение, но след това се осъществява по-бавно поради ковалентно свързване със серумните протеини. Нивата на несвързана платина намаляват с полуживот от 20 минути до 1 час, в зависимост от скоростта на инфузия на лекарството.

След повтарящи се курсове на лечение изглежда че платината се натрупва в телесните тъкани и се открива в някои тъкани до 6 месеца след последната доза от лекарството.

Биотрансформация

Метаболитната съдба на цисплатина не е напълно изяснена. Биотрансформацията се осъществява чрез бързо неензимно превръщане в неактивни метаболити, които не са идентифицирани със сигурност.

Елиминиране

Елиминирането на непромененото лекарство и различните платиносъдържащи биотрансформационни продукти се извършва чрез урината. Около 15-25% от приложената платина се екскретира бързо през първите 2-4 часа след приложението на цисплатин. Тази ранна екскреция се състои предимно от непроменен цисплатин. През първите 24 часа след приложението се екскретират 20-80%, а останалото количество е свързано с тъканите или плазмените протеини. Проучвания, целящи определяне на елиминационния плазмен полуживот на общата платина, показват много големи вариации между отделните индивиди и в различните проучвания. Повечето проучвания съобщават за полуживот на общата плазмена платина след лечение с цисплатин от приблизително 5 дни или повече.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклинични проучвания за токсичност при многократни дози са наблюдавани бъбречно увреждане, потискане на костния мозък, стомашно-чревни нарушения, ототоксичност, невротоксичност и имunosупресия при нива на експозиция, подобни на клиничните нива на експозиция.

Неклиничните данни показват, че цисплатин е мутагенен, генотоксичен и канцерогенен. Тимусни лимфоми, аденокарциноми на млечната жлеза, фибро-липосаркома и белодробни аденоми са докладвани от проучвания с повтарящи се дози с продължителност до 19 седмици при мишки. Левкемия и бъбречен фибросарком са съобщавани от проучвания с многократни дози до 3 седмици при плъхове.

Неклинични проучвания при мишки показват, че цисплатин причинява директно увреждане на първичните фоликулни ооцити, което води до апоптоза и изчерпване на яйчниците. Цисплатинът причинява увреждане на тестисите и намаляване на броя на сперматозоидите при мишки, главно чрез ефекти върху диференцираните сперматогонии. Тези находки предполагат потенциални клинично значими ефекти върху мъжкия и женския фертилитет, които може да са необратими.

Проучванията за токсичност върху развитието показват, че цисплатин е ембриотоксичен при мишки и плъхове и тератогенен и при двата вида при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция.

Проучвания при гризачи показват, че експозицията по време на бременност може да причини тумори при възрастни в потомството.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Да не се допуска контакт с алуминий. Цисплатин влиза в химична реакция с алуминий и образува черен преципитат от платина. Всички съдържащи алуминий венозни системи, игли, катетри и спринцовки трябва да се избягват. Цисплатин се разлага с разтвор в среда с ниско съдържание на хлорид; концентрацията на хлорид трябва да бъде равна поне на 0,45% натриев хлорид.

Поради липсата на проучвания за съвместимост, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

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

Цисплатин трябва да се използва единствено с разтворите, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Преди отваряне

2 години

След разреждане

Химическата и физическа стабилност при употреба след разреждане с инфузионните разтвори описани в точка 6.6. показват, че след разреждане с препоръчителните интравенозни разтвори, Цисплатин Акорд остава стабилен 24 часа при стайна температура от 20 до 25° C. Разределеният разтвор трябва да се предпазва от светлина. Не съхранявайте разредените разтвори в хладилник или фризер.

От микробиологична гледна точка, разреденият продукт трябва да се използва незабавно. Ако не се приложи незабавно, времето и условията на съхранение до употребата са отговорност на прилагания лекарството и разреждането трябва да става в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Неразреден разтвор:

Да се съхранява картонената опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се съхранява в хладилник или замразява.

Ако в резултат на излагане на ниски температури са се образували кристали или утайка, разтворете отново чрез поставяне на флаконите на стайна температура, докато се получи бистър разтвор.

Продуктът трябва да се изхвърли, ако разтворът не се избистри след енергично разклащане.

За условията на съхранение на разредения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

За 10 ml



10 ml стъклен флакон тип I с кехлибарен цвят, с хлоробутилова сива запушалка, запечатан с алуминиево отчупващо се прозрачно бяло капаче/20 mm отчупващо се прозрачно капаче.

За 25 ml

30 ml стъклен флакон тип I с кехлибарен цвят, с хлоробутилова сива запушалка, запечатан с алуминиево отчупващо се прозрачно бяло капаче/20 mm отчупващо се прозрачно капаче.

За 50 ml

50 ml стъклен флакон тип I с кехлибарен цвят, с хлоробутилова сива запушалка, запечатан с алуминиево отчупващо се прозрачно бяло капаче/20 mm отчупващо се прозрачно капаче.

За 100 ml

100 ml стъклен флакон тип I с кехлибарен цвят, с 20 mm, S127 – 4432/50 сива каучукова запушалка, запечатан с 20 mm алуминиево отчупващо се прозрачно бяло капаче/20 mm отчупващо се прозрачно капаче.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвяне и работа с продукта

Подобно на всички антинеопластични продукти, при работа с цисплатин е необходимо повишено внимание. Лекарственият продукт трябва да се разрежи преди употреба. Разтварянето трябва да се осъществява при асептични условия от обучен в съответната област персонал. Трябва да се използват предпазни ръкавици и да се вземат предпазни мерки за избягване на контакт с кожата и лигавиците. Ако все пак има контакт с кожата, тя трябва незабавно да се измие с вода и сапун. При контакт с кожата са наблюдавани сърбеж, изгаряния и зачервяване. В случай на контакт с лигавиците, те трябва да се измият обилно с вода. При инхалиране се съобщава за диспнея, болка в гръдния кош, дразнене на гърлото и гадене.

Бременните жени трябва да избягват контакт с цитостатични лекарства.

Телесни отпадъци и повърнатата материя трябва да се изхвърлят внимателно.

Ако разтворът е мътен или забележите утайка, която не се разтваря, флаконът трябва да се изхвърли.

Повреденият флакон трябва да се счита за и да се третира със същите предпазни мерки, както контаминиран отпадък. Контаминираният отпадък трябва да се съхранява в специално обозначени за целта съдове за отпадъци. Вижте по-долу „Унищожаване на отпадъците“.

Приготвяне на разтвор за интравенозно приложение

Вземете необходимото количество разтвор от флакона и разредете с поне 1 литър от следните разтвори:

- 0,9% натриев хлорид
- смес от 0,9% натриев хлорид / 5% глюкоза (в съотношение 1:1), (като се получават крайните концентрации: 0,45% натриев хлорид, 2,5% глюкоза)
- 0,9% натриев хлорид и 1,875% манитол за инжектиране
- 0,45% натриев хлорид, 2,5% глюкоза и 1,875% манитол за инжектиране

Винаги проверявайте инжекцията преди употреба. Ако разтворът не е бистър или се е образувала неразтворима утайка, разтворът не трябва да се използва. Трябва да се прилага само бистър разтвор, без частици.



Ако във флакона се наблюдават утайка или кристали, оставете флакона на стайна температура (20 - 25°C), докато се получи бистър разтвор. Неотвореният контейнер да се пази от светлина. Продуктът трябва да се изхвърли, ако разтворът не се избистри след енергично разклащане.

ДА НЕ СЕ допуска контакт с медицински изделия и материали, които съдържат алуминий.
ДА НЕ СЕ прилага неразреден.

За микробиологичната, химична и физична стабилност при употребата на неразредените разтвори, вж. точка 6.3.

Изхвърляне

Всички материали, които са били използвани за приготвянето и прилагането, или които са били в контакт с цисплатин по някакъв начин, трябва да се изхвърлят в съответствие с местните разпоредби за цитотоксични отпадъци. Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa, Mazowieckie,
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20110471

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

Дата на първо разрешаване: 02 август 2011 г.
Дата на последно подновяване: 03 ноември 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни 2026 г.

