

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Cisplatin Pliva 0,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml koncentrata sadrži 0,5 mg cisplatina.  
Jedna bočica od 20 ml sadrži 10 mg cisplatina (0,5 mg/ml).  
Jedna bočica od 50 ml sadrži 25 mg cisplatina (0,5 mg/ml).  
Jedna bočica od 100 ml sadrži 50 mg cisplatina (0,5 mg/ml).

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

1 ml koncentrata sadrži 3,5 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.  
Koncentrat je bistra, svijetložuta otopina bez vidljivih čestica.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Cisplatin Pliva je namijenjen u liječenju:

- uznapređovalog ili metastatskog karcinoma testisa,
- uznapređovalog ili metastatskog karcinoma jajnika,
- uznapređovalog ili metastatskog karcinoma mokraćnog mjehura,
- uznapređovalog ili metastatskog planocelularnog karcinoma glave i vrata,
- uznapređovalog ili metastatskog nemikrocelularnog karcinoma pluća,
- uznapređovalog ili metastatskog mikrocelularnog karcinoma pluća.

U kombinaciji s radioterapijom, cisplatin je indiciran u liječenju karcinoma vrata maternice.

Cisplatin se može primjenjivati kao monoterapija i u kombinaciji s drugim lijekovima.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Odrasli i djeca*

Doziranje cisplatina ovisi o primarnoj bolesti, očekivanoj reakciji i o tome primjenjuje li se kao monoterapija ili u sklopu kombinirane kemoterapije. Upute o doziranju vrijede za odrasle i za djecu.

##### Monoterapija

Za monoterapiju se preporučuju slijedeće uobičajene doze i sheme doziranja:

- Jednokratna doza od 50 do 120 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine svaka 3 do 4 tjedna,
- 15 do 20 mg/m<sup>2</sup>/dan tijekom 5 dana svaka 3 do 4 tjedna.

### Kombinirana terapija

Primjenjuje li se cisplatin u sklopu kombinirane kemoterapije, dozu je potrebno smanjiti.

- Uobičajena doza je 20 mg/m<sup>2</sup> ili više, svaka 3 do 4 tjedna.

Za liječenje karcinoma vrata maternice, cisplatin se primjenjuje u kombinaciji s radioterapijom.

- Uobičajena doza je 40 mg/m<sup>2</sup> na tjedan tijekom 6 tjedana.

Za upozorenja i mjere opreza koje je potrebno razmotriti prije početka idućeg terapijskog ciklusa, vidjeti dio 4.4.

### *Posebne skupine bolesnika*

U bolesnika s disfunkcijom bubrega ili depresijom funkcije koštane srži dozu je potrebno smanjiti.

### Način primjene

Cisplatin Pliva koncentrat za otopinu za infuziju mora se prije primjene razrijediti. Za uputu o razrjeđivanju koncentrata prije primjene vidjeti dio 6.6. Trudnice moraju izbjegavati dodir s citostaticima.

Razrijeđena se otopina smije primjenjivati samo intravenskom infuzijom (vidjeti niže). Pri primjeni mora se izbjegavati bilo koji pribor koji sadrži aluminijski, a mogao bi doći u dodir s cisplatinom (kompleti za intravensku infuziju, igle, kateteri, štrcaljke) (vidjeti dijelove 4.4 i 6.2).

Otopinu cisplatina za infuziju, pripremljenu prema uputi (vidjeti dio 6.6), potrebno je primjenjivati intravenskom infuzijom tijekom 6 do 8 sati.

Primjerenu hidraciju treba održavati u razdoblju 2 -12 sati prije primjene, do najmanje 6 sati nakon primjene cisplatina. Hidracija je nužna zbog postizanja dovoljne diureze tijekom i nakon primjene cisplatina. Ona se postiže intravenskom infuzijom jedne od sljedećih otopina:

- 0,9 % otopine natrijeva klorida,

- mješavine 0,9 % otopine natrijeva klorida i 5 % otopine glukoze (1:1).

Hidracija prije primjene cisplatina:

- intravenska infuzija 100 do 200 ml/sat tijekom 6 do 12 sati, pri čemu ukupna količina mora iznositi najmanje 1 litru.

Hidracija nakon infuzije cisplatina:

- intravenska infuzija još 2 litre, brzinom od 100 do 200 ml/sat tijekom 6 do 12 sati.

Ako izlučivanje urina nakon hidracije bude manje od 100 do 200 ml/h, može se pokazati nužnom forsirana diureza. Forsirana se diureza može postići intravenskom primjenom 37,5 g manitola u obliku 10 % otopine (375 ml 10 % otopine manitola), ili primjenom diuretika ako je funkcija bubrega uredna. Davanje manitola ili diuretika nužno je i ako se primijeni doza cisplatina veća od 60 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine.

Tijekom 24 sata nakon infuzije cisplatina bolesnik mora piti mnogo tekućine, da se osigura primjereno izlučivanje mokraće.

### **4.3. Kontraindikacije**

Cisplatin je kontraindiciran u bolesnika:

- preosjetljivih na djelatnu tvar ili druge spojeve koji sadrže platinu, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- s disfunkcijom bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min);
- u stanju dehidracije (nužna je hidracija prije i nakon infuzije cisplatina, s ciljem sprječavanja ozbiljne disfunkcije bubrega);
- s mijelosupresijom;
- s oslabljenim sluhom;

- s neuropatijom prouzročenom cisplatinom;
- u dojilja (vidjeti dio 4.6.);
- u kombinaciji s cjepivom protiv žute groznice ili s fenitoinom primijenjenim za profilaksu (vidjeti dio 4.5).

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Cisplatin reagira s aluminijem pri čemu nastaje crni talog platine. Potrebno je izbjegavati sve komplete za intravensku primjenu lijekova, igle, katetere i štrcaljke koji sadrže aluminij.

Cisplatin se mora primjenjivati pod pažljivim nadzorom kvalificiranog liječnika specijaliziranog za uporabu kemoterapijskih sredstava.

Primjereno praćenje bolesnika i kontrola liječenja i njegovih komplikacija mogući su samo ako je postavljena primjerena dijagnoza i ako su dostupni točno definirani uvjeti liječenja.

Dokazano je da cisplatin uzrokuje kumulativnu ototoksičnost, nefrotoksičnost i neurotoksičnost. Toksičnost izazvana cisplatinom može se pojačati njegovom kombiniranom primjenom s drugim lijekovima koji su toksični za navedene organe ili organske sustave.

##### Nefrotoksičnost

Cisplatin uzrokuje tešku kumulativnu nefrotoksičnost. Uz izlučivanje urina od 100 ml/sat ili više obično je smanjena nefrotoksičnosti cisplatina. To se može postići prethodnom hidracijom s 2 litre primjerene intravenske otopine te sličnom hidracijom nakon primjene cisplatina (preporučeno 2.500 mL/m<sup>2</sup>/24 sata) (vidjeti dio 4.2). Ako snažna hidracija nije dostatna za održavanje primjerenog izlučivanja urina, može se primijeniti osmotski diuretik (npr. manitol). Hiperuricemija i hiperalbuminemija mogu stvoriti predispoziciju za pojavu cisplatinom uzrokovane nefrotoksičnosti

##### Neuropatije

Prijavljeni su teški slučajevi neuropatija, koje mogu biti ireverzibilne i manifestirati se kao parestezija, arefleksija i gubitak proprioceptije te osjeta vibracija. Također, prijavljen je i gubitak motoričke funkcije. Bolesnik mora biti podvrgnut redovitim neurološkim pregledima.

##### Ototoksičnost

Ototoksičnost je primijećena u do 31% bolesnika liječenih jednokratnom dozom cisplatina od 50 mg/m<sup>2</sup>, a manifestirala se kao tinitus i/ili gubitak sluha u području visoke frekvencije (4000 do 8000 Hz). Povremeno je smanjenja sposobnost slušanja tonova tijekom razgovora. Ototoksični učinak može biti naglašeniji u djece koja primaju cisplatin. Gubitak sluha može biti unilateralan ili bilateralan i obično je češći i teži pri primjeni ponovljenih doza. Međutim rijetko je prijavljena gluhoća nakon početne doze cisplatina. Ototoksičnost može biti povećana prethodnim simultanim zračenjem lubanje i može biti povezana s vršnim koncentracijama cisplatina u plazmi. Nije jasno je li ototoksičnost inducirana cisplatinom reverzibilna. Prije početka liječenja i prije naknadnih doza cisplatina potrebno je učiniti audiometriju. Također je prijavljena i vestibularna toksičnost (vidjeti dio 4.8).

##### Alergijski fenomen

Kao i kod drugih proizvoda na bazi platine, reakcije preosjetljivosti u najvećem se broju slučajeva mogu javiti tijekom perfuzije i iziskuju prekid perfuzije i primjereno simptomatsko liječenje. Unakrsne reakcije, koje su ponekad fatalne, zabilježene su pri primjeni svih spojeva platine (vidjeti dio 4.8 i dio 4.3).

##### Funkcija jetre i krvna slika

Potrebno je obavezno pratiti krvnu sliku i funkciju jetre u redovitim vremenskim razmacima.

Prije, tijekom i nakon primjene cisplatina potrebno je pratiti:

- bubrežnu funkciju;
- jetrenu funkciju;

- hematopoetsku funkciju (broj crvenih i bijelih krvnih stanica i trombocita);
- serumske elektrolite (kalcij, natrij, kalij, magnezij).

Navedeni pokazatelji moraju se određivati svaki tjedan, za cijelog trajanja liječenja cisplatinom.

Ponovna primjena cisplatina mora se odgoditi dok se ne normaliziraju vrijednosti sljedećih pokazatelja:

- serumski kreatinin  $\leq 130 \mu\text{mol/l}$  ili  $1,5 \text{ mg/dl}$ ,
- ureja  $< 25 \text{ mg/dl}$ ,
- bijele krvne stanice  $> 4\ 000/\mu\text{l}$  ili  $> 4,0 \times 10^9/\text{l}$ ,
- trombociti  $> 100\ 000/\mu\text{l}$  ili  $> 100 \times 10^9/\text{l}$ ,
- audiogram: rezultati u rasponu referentnih vrijednosti.

Nužan je poseban oprez u bolesnika a akutnim bakterijskim i virusnim infekcijama.

#### Kancerogeni potencijal

Kod ljudi je u rijetkim slučajevima pojava akutne leukemije bila povezana s uporabom cisplatina, što je općenito bilo povezano s drugim leukemogenim sredstvima.

Cisplatin je bakterijski mutagen i uzrokuje aberacije kromosoma na kulturama životinjskih stanica. Kancerogenost je moguća, ali nije dokazana. Cisplatin je teratogen i embriotoksičan kod miševa.

#### Reakcije na mjestu primjene

Tijekom primjene cisplatina mogu se javiti reakcije na mjestu primjene. S obzirom na mogućnost ekstrapzacije, preporučuje se pažljivo pratiti mjesto primjene infuzije radi moguće infiltracije tijekom primjene lijeka. Za sada nije poznata terapija specifična za reakcije ekstrapzacije.

#### **Upozorenje**

Ovaj citostatik ima izraženiju toksičnost nego što je to obično slučaj s antineoplastičnom kemoterapijom.

Bubrežna toksičnost, koja je prije svega kumulativna, teška je i iziskuje posebne mjere opreza tijekom primjene (vidjeti dio 4.8 i dio 4.2).

Mogu se javiti intenzivna mučnina i povraćanje koji iziskuju primjenu odgovarajućih antiemetika.

Također, obavezan je pažljivi nadzor radi moguće ototoksičnosti, mijelosupresije i anafilaktičkih reakcija (vidjeti dio 4.8).

#### Priprema intravenske otopine

##### *Upozorenje*

Kao i pri primjeni drugih potencijalno toksičnih proizvoda, mjere opreza potrebne su i pri rukovanju otopinom cisplatina. Slučajno izlaganje proizvodu može uzrokovati kožne lezije. Savjetuje se nošenje rukavica. Ako otopina cisplatina dođe u dodir s kožom ili sluznicom, kožu ili sluznicu potrebno je dobro oprati sapunom i vodom.

Preporučuje se slijediti postupke primjerene za rukovanje i eliminaciju citostatika.

Prije davanja otopine bolesniku, potrebno je provjeriti je li otopina bistra i sadrži li strane čestice.

#### *Pomoćne tvari*

## *Natrij*

Ovaj lijek sadrži 70,8 mg natrija po bočici od 20 ml, odnosno 177,1 mg po bočici od 50 ml te 354,2 mg natrija po bočici od 100 ml, što odgovara 3,5 % odnosno 8,9% te 17,7 % maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Pri istodobnoj primjeni s mijelosupresivima ili zračenjem pojačat će se mijelosupresijsko djelovanje cisplatina.

#### Nefrotoksične tvari

Istodobna primjena nefrotoksičnih (npr. cefalosporina, aminoglikozida, amfotericina B ili kontrastnih sredstava) ili ototoksičnih lijekova (npr. aminoglikozida) pojačat će toksični učinak cisplatina na bubrege. Tijekom ili nakon liječenja cisplatinom savjetuje se oprez pri primjeni tvari koje se izlučuju prvenstveno putem bubrega, primjerice citostatika kao što su bleomicin i metotreksat, zbog mogućeg smanjenog izlučivanja putem bubrega.

Nefrotoksičnost izazvana cisplatinom može se pojačati pri njegovoj istodobnoj primjeni s antihipertenzivima koji sadržavaju furosemid, hidralazin, diazoksid i propranolol.

Bubrežna toksičnost ifosfamida može biti veća pri istodobnoj primjeni cisplatina ili u bolesnika koji su prije dobivali cisplatin.

Smanjenje vrijednosti litija u krvi zamijećeno je u nekoliko slučajeva nakon liječenja cisplatinom u kombinaciji s bleomicinom i etopozidom. Stoga se preporučuje pratiti vrijednosti litija.

#### Ototoksične tvari

Istodobna primjena ototoksičnih lijekova (npr. aminoglikozida, diuretika petlje) pojačat će toksični učinak cisplatina na sluh. Osim kod bolesnika koji primaju doze cisplatina veće od 60 mg/m<sup>2</sup>, kod kojih je izlučivanje urina manje od 1000 ml u 24 sata, ne smije se primjenjivati forsirana diureza diureticima Henleove petlje zbog mogućeg oštećenja bubrega i ototoksičnosti.

Ifosfamid može pojačati gubitak sluha uzrokovan cisplatinom.

#### Atenuirana živa cjepiva

Cjepivo za žutu groznicu strogo je kontraindicirano zbog rizika od fatalne sistemske bolesti cijepljenja (vidjeti dio 4.8 „Kontraindikacije“). S obzirom na rizik od generalizirane bolesti, savjetuje se koristiti neaktivno cjepivo ako je dostupno.

Tijekom tri mjeseca nakon završetka liječenja cisplatinom ne preporučuje se davanje živih virusnih cjepiva.

#### Oralni antikoagulansi

U slučaju istodobne primjene oralnih antikoagulanasa, savjetuju se redovite provjere INR-a.

#### Antihistaminici, fenotiazini i drugi

Istodobna primjena antihistaminika, buklicina, ciklicina, loksapina, meklozina, fenotiazina, tioksantena ili trimetobenzamida može prikriti simptome ototoksičnosti (poput omaglice i tinitusa).

#### Antikonvulzivne tvari

Koncentracije antikonvulziva u serumu mogu ostati na subterapijskim razinama tijekom liječenja cisplatinom.

#### Kombinacija piridoksin + altretamin

Tijekom randomiziranog ispitivanja liječenja uznapredovalog raka jajnika, istodobna primjena kombinacije piridoksina i altretamina (heksametilmelamina) te cisplatina nepovoljno je utjecala na vrijeme odgovora na liječenje.

#### Paklitaksel

Liječenje cisplatinom prije infuzije paklitaksela može smanjiti klirens paklitaksela za 33% i time pojačati neurotoksičnost.

Može se pokazati potreba za prilagođavanjem doze alopurinola, kolhicina, probenecida ili sulfinpirazona, ako se daju zajedno s cisplatinom, jer cisplatin povećava serumsku koncentraciju mokraćne kiseline.

Pri primjeni cisplatina u kombinaciji s bleomicinom i vinblastinom može se javiti Raynaudov fenomen.

U ispitivanju u onkoloških bolesnika s metastatskim ili uznapredovalim tumorima, kombinacija docetaksela i cisplatina izazvala je jače neurotoksične učinke (ovisne o dozi, senzoričke) negoli svaki od tih lijekova odvojeno, primijenjen u sličnim dozama.

Kelatizirajući lijekovi, poput penicilamina, mogu oslabiti učinkovitost cisplatina.

Pri primjeni cisplatina istodobno s ciklosporinom potrebno je uzeti u obzir mogućnost pretjerane imunosupresije i s njom povezani rizik od limfoproliferacije.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene u reproduktivnoj dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Zbog potencijalno genotoksičnog djelovanja cisplatina (vidjeti dio 5.3), žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovite kontracepcijske mjere tijekom liječenja i najmanje 7 mjeseci nakon njegovog završetka.

Muškarcima se preporuča korištenje učinkovitih kontracepcijskih mjera i izbjegavanje začeca djeteta dok primaju cisplatin i 4 mjeseca nakon završetka liječenja.

Žele li bolesnici nakon liječenja cisplatinom začeti dijete, preporučuje se prethodno savjetovanje s liječnikom.

### Trudnoća

Cisplatin može biti toksičan za fetus kada se primjenjuje u trudnica.

### Dojenje

Cisplatin se izlučuje u majčino mlijeko. Dojenje je kontraindicirano za vrijeme liječenja cisplatinom.

### Plodnost

Cisplatin može uzrokovati trajnu neplodnost. Stoga se muškarcima savjetuje potražiti savjet o konzervaciji sperme prije početka liječenja cisplatinom.

## **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. No zbog profila nuspojava (središnji živčani sustav i posebni osjeti) moguć je slab ili umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnici u kojih se jave ti učinci (npr. pospanost ili povraćanje) moraju izbjegavati upravljanje vozilima i rad na strojevima.

#### **4.8. Nuspojave**

Nuspojave ovise o primijenjenoj dozi i mogu imati kumulativne učinke.

Najčešće zabilježene nuspojave (>10 %) cisplatina bili su poremećaji krvnog sustava (leukopenija, trombocitopenija i anemija), poremećaji probavnog sustava (anoreksija, mučnina, povraćanje i proljev), poremećaji uha (oštećenje sluha), poremećaji bubrega (zatajenje bubrega, nefrotoksičnost, hiperuricemija) i vrućica.

Ozbiljni toksični učinci na bubrege, koštanu srž i uši zabilježeni su u do oko jedne trećine bolesnika koji su dobili jednokratnu dozu cisplatina; učinci su općenito bili povezani s dozom i kumulativni. Ototoksičnost može biti teža u djece.

Učestalost nuspojava se definira na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $\leq 1/1\,000$ ); vrlo rijetko ( $\leq 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

#### **Infekcije i infestacije**

Često : sepsa

Nepoznato: infekcija<sup>a</sup>

#### **Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)**

Rijetko: akutna leukemija (vidjeti dio 4.4)

#### **Poremećaji krvi i limfnog sustava**

Vrlo često: zatajenje koštane srži, trombocitopenija, leukopenija, anemija

Nepoznato: Coombs-pozitivna hemolitička anemija

#### **Poremećaji imunološkog sustava**

Manje često: anafilaktoidne reakcije (edem lica, hipotenzija, tahikardija, dispneja, piskutavo disanje, bronhospazam, i vrućica), preosjetljivost (može se očitovati pojavom osipa, urtikarije, eritema i alergijskog pruritusa)

Rijetko: imunosupresija

#### **Endokrini poremećaji**

Nepoznato: povišena vrijednost amilaze u krvi, sindrom neprimjerenog izlučivanja antidiuretskog hormona.

#### **Poremećaji metabolizma i prehrane**

Vrlo često: hiponatrijemija

Manje često: hipomagnezijemija

Rijetko; hiperkolesterolemija

Vrlo rijetko: povišena razina željeza u krvi

Nepoznato: dehidracija, hipokalijemija, hipofosfatemija, hiperuricemija, hipokalcijemija, tetanija

#### **Poremećaji živčanog sustava**

Rijetko: konvulzije, periferna neuropatija, leukoencefalopatija, sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije, okluzija karotidne arterije

Nepoznato: cerebrovaskularni događaji, hemoragijski i ishemijski moždani udar, gubitak osjeta okusa (ageuzija), cerebralni arteritis, Lhermitteov znak, akutne cerebrovaskularne komplikacije, autonomna neuropatija, mijelopatija.

Javi li se koji od gore navedenih cerebralnih simptoma, primjenu cisplatina treba odmah prekinuti. Neurotoksičnost uzrokovana cisplatinom može biti prolazna. No čak i nakon obustave lijeka taj je

proces prolazan u 30-50 % bolesnika. Neurotoksičnost se može javiti nakon prve doze cisplatina, ali i nakon dugotrajne primjene. Jaka neurotoksičnost može se javiti u bolesnika koji primaju cisplatin u velikim koncentracijama, ili ga primaju dulje vrijeme.

#### **Poremećaji oka**

Nepoznato: zamagljen vid, stečena sljepoća na boje, kortikalna sljepoća, optički neuritis, edem papile, pigmentacija retine

#### **Poremećaji uha i labirinta**

Manje često: ototoksičnost (vidjeti dio 4.4)

Nepoznato: tinitus, gluhoća

#### **Srčani poremećaji**

Često: aritmija, bradikardija, tahikardija ishemija miokarda

Rijetko: infarkt miokarda, hipertenzija, teška bolest koronarnih arterija

Vrlo rijetko: zastoj srca (srčani arrest)

Nepoznato: srčani poremećaj

#### **Krvožilni poremećaji**

Često: pri intravenskoj primjeni može se u području davanja injekcije javiti flebitis; venska tromboembolija

Vrlo rijetko: cerebralna ishemija

Nepoznato: trombotička mikroangiopatija (hemolitički uremijski sindrom), Raynaudov sindrom

#### **Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja**

Često: dispneja, pneumonija i zastoj disanja.

Nepoznato: plućna embolija

#### **Poremećaji probavnog sustava**

Rijetko: stomatitis

Manje često: okus metala u ustima.

Nepoznato: povraćanje, mučnina, anoreksija, štućanje, proljev

#### **Poremećaji jetre i žuči**

Rijetko: snižene razine albumina u krvi

Nepoznato: povišene vrijednosti jetrenih enzima, povišene vrijednosti bilirubina u krvi

#### **Poremećaji kože i potkožnog tkiva**

Često: eritem, ulceracija na mjestu primjene

Nepoznato: kožni osip, alopecija

#### **Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva**

Nepoznato: mišićni spazmi

#### **Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava**

Nepoznato: akutno zatajenje bubrega, zatajenje bubrega <sup>b</sup>, tubularni poremećaj bubrega (vidjeti dio 4.4)

#### **Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki**

Manje često: nenormalna spermatogeneza i ovulacija, bolna ginekomastija.

#### **Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene**

Nepoznato: pireksija, astenija, malaksalost, ekstravazacija<sup>c</sup> na mjestu primjene

<sup>a</sup> Komplikacije izazvane infekcijom dovele su u određenih bolesnika do smrtnog ishoda



<sup>b</sup> Porast vrijednosti BUN i kreatinina, mokraćne kiseline u serumu, i/ili smanjenje vrijednosti klirensa kreatinina javljaju se u slučaju zatajenja bubrega ili bubrežnu insuficijenciju.

<sup>c</sup> Lokalizirana toksičnost mekog tkiva koja uključuje celulitis, fibrozu, i nekrozu (često) bol (često) edem (često) i eritem (često) kao posljedicu ekstrapozicije.

Znatno smanjenje broja bijelih krvnih stanica nastupa otprilike 14 dana nakon primjene (manje od  $1,5 \times 10^9/l$  u 5 % bolesnika). Smanjenje broja trombocita uočava se otprilike nakon 21 dana (u manje od 10 % bolesnika ukupni je broj bio manji od  $50 \times 10^9/l$ ) (za oporavak treba oko 39 dana). Anemija se javlja otprilike jednakom učestalošću (smanjenje koncentracije hemoglobina za oko 2 g), no općenito nastupa kasnije od leukopenije i trombocitopenije.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9. Predoziranje**

#### **Oprez je neophodan kako bi se spriječilo nenamjerno predoziranje.**

Akutno predoziranje cisplatinom može uzrokovati zatajenje bubrega, zatajenje jetre, gluhoću, okularnu toksičnost (uključujući odvajanje retine), značajnu mijelosupresiju, neizlječivu mučninu, povraćanje i/ili neuritis. Predoziranje cisplatinom može biti fatalno.

U slučaju predoziranja cisplatinom ne postoji specifični antidot. Hemodijaliza ima slab učinak na eliminaciju cisplatina zbog brzog i snažnog vezivanja cisplatina na proteine, čak i ako se s hemodijalizom započne unutar 4 sata nakon predoziranja .

U slučaju predoziranja cisplatinom terapija se sastoji od općih suportivnih mjera.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici; spojevi platine  
ATK oznaka: L01XA01

Cisplatin je anorganski spoj koji sadrži teški metal [cis-diamindikloridoplatina (II)]. Koči sintezu DNA stvaranje poprečnih veza DNA. Sintezu proteina i RNA koči u manjoj mjeri.

Premda se čini da je kočenje sinteze DNA najvažniji mehanizam, antineoplastičnom djelovanju cisplatina doprinose i drugi mehanizmi, uključujući povećanje imunogeničnosti tumora. Onkolitička svojstva cisplatina usporediva su s onima alkilirajućih lijekova. Cisplatin djeluje i imunosupresijski, radiosenzitizirajuće i protubakterijski. Čini se da cisplatin nije specifičan za stanični ciklus. Citotoksično djelovanje cisplatina ostvaruje se vezanjem na sve baze DNA, pri čemu se prednost daje gvaninu i adenzinu na položaju N-7.

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

#### Distribucija

Cisplatin se nakon intravenske primjene brzo raspoređuje po svim tkivima; ulazi u središnji živčani sustav. Najveće se koncentracije postižu u jetri, bubrezima, mokraćnom mjehuru, mišićnom tkivu, koži, testisima, prostati, gušterači i slezeni.

90 % cisplatina veže se na proteine plazme.

#### Eliminacija

Nakon intravenske primjene, eliminacija cisplatina koji se može filtrirati i nije vezan na proteine, odvija se dvofaznim procesom, s inicijalnim i terminalnim vremenom poluživota od redom, 10-20 minuta i 32-53 minute. Eliminacija ukupne količine cisplatina zbiva se trofaznim procesom, s vremenima poluživota od redom, 14 minuta, 274 minute i 53 dana.

Izlučuje se prvenstveno u urin: 27-43 % doze nađe se u urinu tijekom prvih 5 dana nakon primjene. Platina se izlučuje i u žuč.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Kronična toksičnost

Na modelima provjere kronične toksičnosti uočeni su znaci oštećenja funkcije bubrega, depresije koštane srži, poremećaja probavnog sustava i ototoksičnosti.

#### Mutagenost i kancerogenost

Cisplatin se pokazao mutagenim u brojnim testovima in vitro i in vivo (bakterijski sustavi testiranja, kromosomski poremećaji u životinjskim stanicama i kulturama tkiva). Ispitivanja dugoročnih učinaka pokazala su da je cisplatin kancerogen u miševa i štakora.

#### Reproduktivna toksičnost

U miševa je uočena supresija gonada s posljedičnom amenorejom ili azoospermijom, koja može biti nepovratna i može rezultirati neplodnošću. U štakorica je cisplatin izazvao morfološke promjene jajnika, uzrokujući djelomičnu i reverzibilnu neplodnost.

Ispitivanja u štakora pokazala su da izloženost tijekom trudnoće može prouzročiti pojavu tumora u odraslih potomaka.

Cisplatin se pokazao embriotoksičnim u miševa i štakora i u obje su vrste životinja prijavljene deformacije. Cisplatin se izlučuje u majčino mlijeko.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

voda za injekcije

natrijev klorid

kloridna kiselina (za podešavanje pH)

natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Cisplatin ne smije doći u dodir s aluminijem. Cisplatin reagira s elementarnim aluminijem stvarajući crni precipitat platine. Moraju se izbjegavati svi kompleti za iv. primjenu, igle, kateteri i štrcaljke koje sadržavaju aluminij. Cisplatin se razgrađuje u otopinama s niskim sadržajem klorida; koncentracija klorida mora biti barem jednaka koncentraciji od 0,45 % natrijeva klorida.

Kako kompatibilnost nije ispitana, ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima.

Antioksidansi (npr. natrijev metabisulfit), hidrogenkarbonati (natrijev hidrogenkarbonat), sulfati, fluorouracil i paklitaksel mogu inaktivirati cisplatin u infuzijskim sustavima.

### **6.3. Rok valjanosti**

Cisplatin Pliva 0,5 mg/ml mg koncentrat za otopinu za infuziju:

#### Prije otvaranja

Bočica s 10 mg/20 ml koncentrata za otopinu za infuziju: 2 godine

Bočica s 25 mg/50 ml koncentrata za otopinu za infuziju: 2 godine  
Bočica s 50 mg/100 ml koncentrata za otopinu za infuziju: 3 godine

#### Nakon razrjeđivanja

Nakon razrjeđivanja infuzijskim otopinama, kao što je opisano u dijelu 6.6, dokazana je fizikalno-kemijska stabilnost 14 dana na sobnoj temperaturi (15–25° C), zaštićeno od svjetlosti.

Izlaganje sobnom svjetlu mora se ograničiti na najviše 6 sati. Ako će potrajati duže od 6 sati, spremnici se moraju dobro omotati aluminijskom folijom, da se sadržaj zaštiti od sobnog svjetla.

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

S mikrobiološkog stajališta, razrijeđena se otopina mora uporabiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, za vrijeme čuvanja do uporabe i uvjete čuvanja odgovoran je korisnik.

#### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Nerazrijeđena otopina: čuvati na temperaturi ispod 25° C u originalnom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti. Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Za uvjete čuvanja razrijeđenog lijeka vidjeti dio 6.3.

Razrijeđene otopine ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

#### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Cisplatin Pliva 0,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju:

Smeđa staklena bočica s butilnim gumenim čepom, aluminijskim prstenom i plastičnim preklopnim poklopcem.

*Veličine pakiranja:*

1 x 20 ml bočica

1 x 50 ml bočica

1 x 100 ml bočica

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

##### Priprava i rukovanje lijekom

Pri rukovanju cisplatinom nužan je oprez kao i pri rukovanju ostalim antineoplasticima. Razrjeđivanje mora obavljati obučeno osoblje, u aseptičnim uvjetima i u prostorima posebno namijenjenima tim poslovima. Valja nositi zaštitne rukavice. Nužne su mjere opreza kako bi se izbjegao dodir lijeka s kožom i sluznicama. Ako ipak dođe do dodira s kožom, treba je odmah oprati vodom i sapunom. Pri dodiru s kožom uočeni su peckanje, opekline i crvenilo. U slučaju dodira lijeka sa sluznicama, treba ih obilno isprati vodom. Nakon udisanja prijavljeni su dispneja, bol u prsištu, nadražaj grla i mučnina.

Trudnice moraju izbjegavati dodir s citostaticima.

Otpadni tjelesni materijal i izbljuvak moraju se pažljivo odložiti.

Ako je otopina mutna ili se stvori talog koji se ne otapa, bočicu treba baciti.

S oštećenom bočicom treba postupati s jednakim mjerama opreza kao i s onečišćenim otpadom. Kontaminirani otpad treba odložiti u spremnike za otpad posebno označene za tu svrhu. Vidjeti „Odlaganje“.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno propisima za zbrinjavanje opasnog otpada.

### Priprava lijeka za intravensku primjenu

Iz bočice uzeti potrebnu količinu otopine i razrijediti je najmanje jednom litrom jedne od sljedećih infuzijskih otopina:

- natrijev klorid 0,9 %,
- mješavina natrijev klorid 0,9 % / glukoza 5 % (1:1), (čime se dobiva konačna koncentracija natrijeva klorida 0,45 % i glukoze 2,5 %),
- natrijev klorid 0,9 % i 1,875 % manitol za injekcije,
- natrijev klorid 0,45 %, glukoza 2,5 % i 1,875 % manitol za injekcije.

Infuzijsku otopinu prije uporabe uvijek treba pregledati. Primijeniti se smije samo bistra otopina bez krutih čestica.

NE dovoditi u dodir s injekcijskim materijalom koji sadrži aluminij.

NE primijeniti nerazrijeđeno.

Za mikrobiološku, kemijsku i fizikalnu stabilnost nerazrijeđenih otopina vidjeti dio 6.4.

### Odlaganje

Sav materijal korišten za pripravu i primjenu, ili koji je na bilo koji način bio u dodiru s cisplatinom, mora se odložiti sukladno propisima za zbrinjavanje opasnog medicinskog otpada. Ostaci lijeka i materijal korišten za razrijeđivanje i primjenu moraju se uništiti standardnim bolničkim postupcima koji vrijede za citotoksične tvari, sukladno propisima za zbrinjavanje opasnog medicinskog otpada.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PLIVA Hrvatska d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovića 25,  
10 000 Zagreb, Hrvatska

## **8. BROJ (EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-415921283

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 2.4.2010.

Datum obnove odobrenja: 02.07.2015.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

21. veljače 2024.