

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Cisplatin Pontus 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 1 mg cisplatina.
50 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 50 mg cisplatina.
100 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 100 mg cisplatina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Svaki ml otopine sadrži 3,5 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra do svijetložuta otopina bez vidljivih čestica.

pH: 3,5-6,5

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Cisplatin Pontus 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.

Cisplatin je indiciran u liječenju karcinoma vrata maternice u kombinaciji s drugim kemoterapeutcima ili s radioterapijom.

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.

Za monoterapiju se preporučuju sljedeće dvije sheme doziranja:

- Jednokratna doza od 50 do 120 mg/m² tjelesne površine svaka 3 do 4 tjedna,
- 15 do 20 mg/m²/dan tijekom pet dana svaka 3 do 4 tjedna.

Ako se cisplatin primjenjuje u sklopu kombinirane kemoterapije, dozu je potrebno smanjiti. Uobičajena doza je 20 mg/m² ili više, svaka 3 do 4 tjedna.

Za liječenje karcinoma vrata maternice, cisplatin se primjenjuje u kombinaciji s radioterapijom ili drugim kemoterapeutičima. Uobičajena doza je 40 mg/m² na tjedan tijekom 6 tjedana.

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

U bolesnika s disfunkcijom bubrega ili depresijom funkcije koštane srži dozu je potrebno smanjiti (vidjeti dio 4.3).

Način primjene

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

Hidracija

Primjerenu hidraciju treba održavati u razdoblju 2 do 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/m² tjelesne površine.

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

Cisplatin Pontus koncentrat za otopinu za infuziju mora se prije primjene razrijediti. Za uputu o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 4.4 i 6.6.

Iako se cisplatin obično primjenjuje intravenski, lijek se također daje intraperitonealnom instilacijom bolesnicima s intraperitonealnim malignim tumorima (npr. tumorima jajnika).

Pri primjeni se mora izbjegavati bilo koji pribor koji sadrži aluminij, a mogao bi doći u dodir s cisplatinom (kompleti za intravensku infuziju, igle, kateteri, štrcaljke).

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. ili druge spojeve koji sadrže platinu.

Cisplatin izaziva nefrotoksičnost koja je kumulativna. Stoga je kontraindiciran kod bolesnika s već postojećim oštećenjem bubrega.

Cisplatin se također pokazao kumulativno neurotoksičnim (posebno ototoksičnim) i ne smije se davati bolesnicima s već postojećim oštećenjem sluha.

Cisplatin je također kontraindiciran kod bolesnika s mijelosupresijom i onih koji su dehidrirani.

Bolesnici koji primaju cisplatin ne smiju dobiti (vidjeti dio 4.6).

Kontraindicirana je primjena u kombinaciji s cjepivom protiv žute groznice.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ovaj lijek se treba primjenjivati samo pod nadzorom kvalificiranog liječnika specijaliziranog za uporabu kemoterapijskih sredstava u bolničkim uvjetima koji omogućuju odgovarajuće praćenje i nadzor bolesnika. Potrebna je dostupnost potporne opreme za kontrolu anafilaktičkih reakcija.

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. Prije primjene otopine, potrebno je potvrditi bistrinu otopine i odsustvo čestica.

Otopina za infuziju se ne smije miješati s drugim lijekovima ili dodacima.

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.

Prije, tijekom i nakon primjene cisplatina odredite sljedeće parametre i funkciju organa:

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

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

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

- serumski kreatinin < 130 $\mu\text{mol/l}$ (1,5 mg/100 ml)
- ureja < 25 mg/dl
- bijele krvne stanice > 4 000/ μl (> 4,0 x 10⁹/l)
- trombociti > 100 000/ μl (> 100 x 10⁹/l)
- audiogram: rezultati u rasponu referentnih vrijednosti.

Nefrotoksičnost

Cisplatin uzrokuje tešku kumulativnu nefrotoksičnost koju mogu pojačati aminoglikozidni antibiotici. Cisplatin se ne smije primjenjivati češće od jednom svaka 3-4 tjedna.

Za održavanje izlučivanja urina i smanjenje bubrežne toksičnosti preporučuje se primjenjivati cisplatin intravenskom infuzijom tijekom 6 do 8 sati (vidjeti dio 4.2).

Ponovljeni ciklusi cisplatina se ne smiju primijeniti osim ako su razine kreatinina u serumu ispod 1,5 mg/100 ml (130 $\mu\text{mol/l}$) ili uree u krvi ispod 25 mg/100 ml (9 mmol/l), a razine u sistemske cirkulaciji na prihvatljivoj razini.

Budući da je nefrotoksičnost cisplatina kumulativna, mjerenje uree u krvi (BUN), serumskog kreatinina ili brzine glomerularne filtracije (GFR)/klirensa kreatinina (CCr) treba provesti prije početka terapije i prije svakog sljedećeg ciklusa.

Potrebno je osigurati odgovarajuću hidraciju prije i tijekom liječenja kako bi se smanjili rizici nefrotoksičnosti. Izlučivanje urina od 100 ml/sat ili više obično će smanjiti nefrotoksičnost cisplatina. To se može postići prethodnom hidracijom s 2 litre primjerene intravenske otopine te sličnom hidracijom nakon primjene cisplatina (preporučeno 2,500 mL/m²/BSA/24 sata). Ako snažna hidracija nije dostatna za održavanje primjerenog izlučivanja urina, može se primijeniti osmotski diuretik (npr. 10 % otopina manitola).

Poseban oprez je potreban kod bolesnika koji istovremeno uz cisplatin primaju i druge potencijalno nefrotoksične lijekove (vidjeti dio 4.5).

Funkcija koštane srži

U bolesnika koji primaju cisplatin potrebno je često pratiti krvnu sliku. Iako je hematološka toksičnost obično umjerena i reverzibilna, mogu se pojaviti teška trombocitopenija i leukopenija.

U bolesnika koji razviju trombocitopeniju preporučuju se posebne mjere opreza: oprez pri izvođenju invazivnih postupaka; traženje znakova krvarenja ili modrica; pretraga urina, stolice i povraćenog sadržaja na okultno krvarenje; izbjegavanje aspirina i drugih NSAID-a. Bolesnike koji razviju leukopeniju treba pažljivo pratiti zbog znakova infekcije i možda će im biti potrebna potpora antibioticima i krvne transfuzije (vidjeti dio 4.8).

Funkcija središnjeg živčanog sustava

Poznato je da cisplatin izaziva neurotoksičnost. Stoga je kod bolesnika koji primaju cisplatin potreban redoviti neurološki pregled.

Prijavljeni su teški slučajevi neuropatija. Ove neuropatije mogu biti nepovratne i manifestirati se kao parestezija, arefleksija, gubitak propriocepcije i osjeta vibracije. Također je prijavljen i gubitak motoričke funkcije.

Ototoksičnost

Cisplatin uzrokuje kumulativnu ototoksičnost, čija je vjerojatnost veća kod sheme s visokim dozama. Potrebno je provesti audiometriju prije početka terapije, a ponovljene audiograme je potrebno provesti kada se pojave slušni simptomi ili kliničke promjene sluha postanu očite. Klinički značajno pogoršanje slušne funkcije može zahtijevati prilagodbu doze ili prekid terapije. Također je prijavljena i vestibularna toksičnost (vidjeti dio 4.8).

Ototoksičnost je primijećena u do 31% bolesnika liječenih jednokratnom dozom cisplatina od 50 mg/m², a manifestirala se kao tinitus i/ili gubitak sluha u području visoke frekvencije (4000 do 8000 Hz). Povremeno je smanjena 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.

Također je potreban pažljiv nadzor radi moguće ototoksičnosti, mijelodepresije i anafilaktičkih reakcija (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.

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 kancerogen kod miševa i štakora (vidjeti dio 5.3).

Reakcije na mjestu primjene

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

Gastrointestinalni učinci

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

Imunosupresivni učinci/ Povećana osjetljivost na infekcije

Primjena živih ili živih atenuiranih cjepiva u bolesnika imunokompromitiranih kemoterapeutičkim, uključujući cisplatin, može rezultirati ozbiljnim ili smrtonosnim infekcijama. Cijepljenje živim cjepivom treba izbjegavati u bolesnika koji primaju cisplatin. Mogu se primijeniti umrtvljena ili inaktivirana cjepiva; međutim, odgovor bolesnika na takva cjepiva može biti smanjen.

Cjepivo protiv žute groznice je strogo kontraindicirano zbog rizika od smrtonosne sistemske bolesti uzrokovane cjepivom (vidjeti odjeljak 4.3).

Pomoćne tvari, upozorenja

Cisplatin Pontus 50 mg/50 ml (1 mg/ ml) koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 175 mg natrija po bočici od 50 ml, što odgovara 8,8 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Cisplatin Pontus 100 mg/100 ml (1 mg/ ml) koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 350 mg natrija po bočici od 100 ml, što odgovara 17,5 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Cisplatin se može pripremiti za primjenu bolesniku s otopinama koje sadrže natrij (vidjeti dio 6.6) i to treba uzeti u obzir za ukupni natrij iz svih izvora koji će se primjenjivati bolesniku.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Cisplatin se može primjenjivati u kombinaciji s drugim citostaticima s odgovarajućim mehanizmima djelovanja. U takvim slučajevima može doći do aditivne toksičnosti.

Mijelosupresijsko djelovanje cisplatinom će se pojačati pri istodobnoj primjeni s drugim lijekovima poput cefaloridina, furosemida, aminoglikozida itd.

Nefrotoksične tvari:

Istodobna primjena nefrotoksičnih (npr. cefalosporina, aminoglikozida, amfotericina B ili kontrastnih sredstava) lijekova će pojačati toksični učinak cisplatina na bubrege.

Nefrotoksičnost mogu pogoršati aminoglikozidni antibiotici, primijenjeni istodobno ili 1-2 tjedna nakon liječenja cisplatinom. Istodobna primjena drugih potencijalno nefrotoksičnih lijekova (npr. amfotericina B) se ne preporučuje tijekom liječenja cisplatinom.

Lijekovi koji se izlučuju putem bubrega:

Tijekom ili nakon liječenja cisplatinom se savjetuje oprez pri primjeni tvari koje se izlučuju prvenstveno putem bubrega, primjerice citostatika kao što su bleomicin i metotreksat, zbog mogućeg smanjenog izlučivanja putem bubrega.

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

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

Ototoksične tvari:

Istodobna i/ili uzastopna primjena ototoksičnih lijekova (npr. aminoglikozida, diuretika petlje) pojačat će toksični učinak cisplatina na sluh, posebno kod bolesnika kod kojih je prisutno i oštećenje bubrega. Osim kod bolesnika koji primaju doze cisplatina veće od 60 mg/m² BSA, 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.

Oralni antikoagulansi:

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

Antihistaminici, fenotiazini i drugi:

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

Antikonvulzivne tvari/ Anti-epileptici:

Koncentracije antikonvulziva u serumu mogu ostati na subterapijskim razinama tijekom liječenja cisplatinom. Primjerice u bolesnika koji primaju cisplatin i fenitoin, razina fenitoina u serumu može biti smanjena. To je vjerojatno zbog smanjene apsorpcije i/ili povećanog metabolizma. Potrebno je pratiti razinu fenitoina u plazmi i prilagoditi dozu ukoliko je potrebno.

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.

Lijekovi protiv gihta:

Cisplatin može povisiti koncentraciju mokraćne kiseline u krvi, stoga u bolesnika koji istodobno primaju lijekove protiv gihta poput alopurinola, kolhicina, probenecida ili sulfipirazona može biti potrebna prilagodba doze ovih lijekova kako bi se kontrolirala hiperurikemija i giht.

Cisplatin može stupiti u interakciju s aluminijem (vidjeti dio 4.2).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni cisplatina u trudnica, ali na temelju njegovih farmakoloških svojstava sumnja se da cisplatin uzrokuje ozbiljne urođene deformacije. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Cisplatin se ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim ako liječnik ne smatra da je rizik za bolesnicu opravdan.

Žene u reproduktivnoj dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene i muškarci u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovite kontracepcijske mjere tijekom liječenja i najmanje 6 mjeseci nakon njegovog završetka

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

Dojenje

Cisplatin se izlučuje u majčino mlijeko. Dojenje je kontraindicirano za vrijeme liječenja cisplatinom (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

S obzirom da cisplatin može uzrokovati trajnu neplodnost, muškarcima koji u budućnosti žele postati očevi, se preporučuje 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. Međutim, zbog profila nuspojava (kao što je nefrotoksičnost) moguć je utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Najčešće zabilježene nuspojave 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 su zabilježeni 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 ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica nuspojava prijavljenih tijekom kliničkog ili postmarketinškog praćenja.

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	nepoznato	infekcija ^a
	često	sepsa
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	zatajenje koštane srži, trombocitopenija, leukopenija, anemija
	nepoznato	Coombs-pozitivna hemolitička anemija
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	rijetko	akutna leukemija
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	anafilaktoidna ^b reakcija
Endokrini poremećaji	nepoznato	povišena vrijednost amilaze u krvi, sindrom neprimjerenog izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)
Poremećaji metabolizma i prehrane	nepoznato	dehidracija, hipokalijemija, hipofosfatemija, hiperuricemija, hipokalcijemija, tetanija
	manje često	hipomagnezijemija
	vrlo često	hiponatrijemija

Poremećaji živčanog sustava	nepoznato	cerebrovaskularni događaj, hemoragijski moždani udar, ishemijski moždani udar, gubitak osjeta okusa (ageuzija), cerebralni arteritis, Lhermitteov znak, mijelopatija, autonomna neuropatija
	rijetko	konvulzije, periferna neuropatija, leukoencefalopatija, sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije
Poremećaji oka	nepoznato	zamagljen vid, stečena sljepoća na boje, kortikalna sljepoća, optički neuritis, edem papile, pigmentacija retine
Poremećaji uha i labirinta	manje često	ototoksičnost
	nepoznato	tinitus, gluhoća
Srčani poremećaji	nepoznato	srčani poremećaj
	često	aritmija, bradikardija, tahikardija
	rijetko	infarkt miokarda
	vrlo rijetko	zastoj srca (srčani arest)
Krvožilni poremećaji	često	venska tromboembolija
	nepoznato	trombotička mikroangiopatija (hemolitički uremijski sindrom), Raynaudov sindrom
Poremećaji probavnog sustava	nepoznato	povraćanje, mučnina, anoreksija, štucanje, proljev
	rijetko	stomatitis
Poremećaji jetre i žuči	nepoznato	povišene vrijednosti jetrenih enzima, povišene vrijednosti bilirubina u krvi
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	nepoznato	plućna embolija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	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 ^c , tubularni poremećaj bubrega
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	nenormalna spermatogeneza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	nepoznato	Pireksija (vrlo često), astenija, malaksalost, ekstravazacija na mjestu primjene ^d

a: Komplikacije izazvane infekcijom dovele su u određenih bolesnika do smrtnog ishoda

b: Simptomi uključuju edem lica, nalete crvenila, piskanje (pri disanju, u plućima), bronhospazam, tahikardiju i hipotenziju i bit će uključeni u zgrade za anafilaktoidnu reakciju u tablici učestalosti nuspojave.

c: Porast vrijednosti ureje i kreatinina, mokraćne kiseline u serumu, i/ili smanjenje vrijednosti klirensa kreatinina se javljaju u slučaju zatajenja bubrega ili bubrežne insuficijencije.

d: Lokalizirana toksičnost mekog tkiva koja uključuje celulitis, fibrozu, i nekrozu (često) bol (često), edem (često) i eritem (često) kao posljedicu ekstrapozicije.

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 radnika 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 rezultirati pojačanjem njegovih očekivanih toksičnih učinaka kao što je zatajenje bubrega, zatajenje jetre, teška neurosenzorna toksičnost (gluhoća), okularna toksičnost (uključujući odvajanje retine), značajna mijelosupresija, neizlječiva mučnina i povraćanje i/ili neuritis. Predoziranje može biti fatalno.

Potrebno je svakodnevno pratiti bubrežnu funkciju, kardiovaskularnu funkciju i krvnu sliku kako bi se procijenila potencijalna toksičnost na ove organske sustave. Potrebno je pažljivo pratiti razine magnezija i kalcija u serumu, kao i znakove iritabilnosti voljnih mišića.

Ako se razvije simptomatska tetanija, potrebno je primijeniti nadomjestke elektrolita. Nakon akutnog predoziranja potrebno je također pratiti i razine jetrenih enzima i mokraćne kiseline.

U slučaju predoziranja cisplatinom ne postoji specifični antidot. Hemodijaliza je učinkovita samo do 3 sata nakon predoziranja, a i tada djelomično. Ako se s hemodijalizom započne unutar 4 sata nakon predoziranja, ona ima slab učinak na eliminaciju cisplatina zbog brzog i snažnog vezivanja cisplatina na proteine.

U slučaju predoziranja terapija se sastoji od općih suportivnih mjera.

Ukoliko se tijekom produljene mijelosupresije razvije vrućica, potrebno je primijeniti odgovarajuću antibiotsku terapiju temeljem pretpostavke nakon što je uzet uzorak kulture.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici; spojevi platine
ATK oznaka: L01XA01

Cisplatin je antineoplastični spoj koji sadrži platinu. Cisplatin ima biokemijska svojstva slična onima bifunkcionalnih alkilirajućih spojeva. Lijek inhibira sintezu DNA stvaranjem unutarlančanih i međulančanih poprečnih veza DNA. Sinteza proteina i RNA je također inhibirana, ali u manjoj mjeri.

Iako glavni mehanizam djelovanja cisplatina čini inhibicija sinteze DNA, drugi mehanizmi, uključujući poboljšanje imunogenosti tumora, mogu biti uključeni u njegovu antineoplastičku aktivnost. Cisplatin također posjeduje imunosupresijska, radiosenzitizirajuća i protubakterijska svojstva.

Čini se da cisplatin nije specifičan za stanični ciklus. Osim tumorskih stanica, ciljane tkiva su uglavnom ona koja se odlikuju brзом proliferacijom stanica, kao što su koštana srž, gastrointestinalna sluznica i gonade.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Cisplatin se obično primjenjuje intravenski, a preporučuje se intravenozna infuzija tijekom 6-8 sati. Tijekom konvencionalnih IV infuzija, plazmatske razine ukupne platine postupno rastu i dosežu vrhunac na kraju infuzije.

Strmi koncentracijski gradijenti između intraperitonejskih i plazmatskih razina lijeka mogu se postići intraperitonejskom primjenom.

Distribucija

Cisplatin postiže dobru koncentraciju u bubrezima, jetri, prostati i crijevima. Više od 90% platinom sadržanih spojeva koji ostaju u krvi vezano je (moguće ireverzibilno) za proteine plazme. Ulazak u cerebrospinalnu tekućinu (CSF) je nizak, iako se značajne količine cisplatina mogu detektirati u intracerebralnim tumorima.

Nakon intravenske primjene, izlučivanje ukupne platine iz plazme je brzo tijekom prvih četiri sata, ali potom se odvija sporije zbog kovalentnog vezanja za serumske proteine. Razine nevezane platine opadaju s poluzivotom od 20 minuta do 1 sata, ovisno o brzini infuzije lijeka.

Nakon ponovljenih tretmana, platina se najvjerojatnije akumulira u tjelesnim tkivima, a u nekim tkivima je detektirana do 6 mjeseci nakon posljednje doze lijeka.

Biotransformacija

Metabolička sudbina cisplatina nije potpuno razjašnjena. Biotransformacija se događa brзом neenzimatskom konverzijom u neaktivne metabolite, koji nisu do kraja identificirani.

Eliminacija

Eliminacija ne-metaboliziranog lijeka i različitih biotransformacijskih produkata koji sadrže platinu odvija se putem urina. Otprilike 15-25% primijenjene platine se brzo izlučuje u prvih 2-4 sata nakon primjene cisplatina. Ova rana eliminacija se uglavnom odnosi na ne-metabolizirani cisplatin. 20-80% se izlučuje u prvih 24 sata nakon primjene, dok ostatak predstavlja lijek vezan za tkiva ili plazmatske proteine.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima toksičnosti pri ponovljenim dozama, uočena su oštećenja bubrega, depresija koštane srži, poremećaji probavnog sustava, ototoksičnost, neurotoksičnost i imunosupresija pri razinama izloženosti sličnim onima u kliničkim uvjetima.

Neklinički podaci ukazuju na to da je cisplatin mutagen, genotoksičan i kancerogen. Timusni limfomi, adenokarcinomi dojke, fibro-liposarkomi i adenomi pluća prijavljeni su u studijama ponovljenih doza do 19 tjedana kod miševa. Leukemija i bubrežni fibrosarkomi prijavljeni su u studijama ponovljenih doza do 3 tjedna kod štakora.

Neklinička ispitivanja na miševima pokazala su da cisplatin uzrokuje izravno oštećenje oocita primordijalnih folikula, što vodi do apoptoze i iscrpljivanja jajnika. Cisplatin uzrokuje oštećenje testisa i smanjenje broja spermija kod miševa, primarno putem učinka na diferencirane spermatogonije. Ovi nalazi sugeriraju potencijalne klinički relevantne učinke na plodnost muškaraca i žena koji mogu biti nepopravljivi.

Ispitivanja razvojne toksičnosti kod miševa i štakora ukazuju na to da je cisplatin embriotoksičan, te teratogen kod obje vrste pri razinama izloženosti sličnima kliničkim razinama. Ispitivanja na glodavcima pokazala su da izloženost tijekom trudnoće može uzrokovati tumore kod odraslih potomaka.

Ispitivanja procjene rizika za okoliš pokazale su da cisplatin može biti toksičan za okoliš.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
voda za injekcije
kloridna kiselina

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 sadrže aluminij. Cisplatin se razgrađuje u otopinama s niskim sadržajem klorida; koncentracija klorida mora biti barem jednaka koncentraciji od 0,45 % natrijeva klorida.

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

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

Cisplatin se smije miješati samo s otopinama navedenima u dijelu 6.6.

6.3. Rok valjanosti

24 mjeseca

Nakon razrjeđivanja

Nakon razrjeđivanja infuzijskim otopinama, kao što je opisano u dijelu 6.6, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost Cisplatin Pontus 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju 24 sata na sobnoj temperaturi na 20 – 25 °C. Razrijeđenu otopinu potrebno je zaštititi od 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 i razrjeđivanje treba provoditi u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati bočicu u originalno pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Smeđe staklene bočice (tip I) od 50 ml ili 100 ml koje sadrže 50 ml odnosno 100 ml koncentrata za otopinu. Bočice su zatvorene brombutilnim gumenim čepom s aluminijskim „flip-off“ zaštitnim poklopcem.

Veličina pakiranja:
1 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 antineoplastcima. Mora se razrijediti prije primjene. 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“.

Priprava lijeka za intravensku primjenu

Iz bočice uzeti potrebnu količinu otopine i razrijediti je najmanje 1 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.

Uvijek prije uporabe treba pregledati injekciju. Otopina se ne smije primijeniti ako nije bistra ili ako se vide neotopljene čestice. Primijeniti se smije samo bistra otopina bez krutih čestica.

NE dovoditi u dodir s injekcijskim materijalom koji sadrži aluminijski.

NE primijeniti nerazrijeđeno.

Za mikrobiološku, kemijsku i fizikalnu stabilnost nerazrijeđenih otopina vidjeti dio 6.3.

Odlaganje

Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3). Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pontus Pharma d.o.o.
Ulica kralja Zvonimira 62
10000 Zagreb

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

HR-H-523867276

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 07.01.2026.

Datum obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

-