

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cisplatinum Accord, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 1 mg cisplatyny.

10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg cisplatyny

25 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 25 mg cisplatyny

50 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg cisplatyny

100 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 100 mg cisplatyny

Każdy ml roztworu zawiera 3,5 mg sodu. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Przezroczysty, bezbarwny do białawożółtego roztwór, w fiolce z oranżowego szkła (typu I), zasadniczo wolny od cząstek stałych.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Cisplatyna jest wskazana do stosowania w leczeniu:

- zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder
- zaawansowanego lub przerzutowego raka jajników
- zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego
- zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi
- zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca
- zaawansowanego lub przerzutowego drobnokomórkowego raka płuca.
- Cisplatyna jest wskazana w leczeniu raka szyjki macicy w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi lub radioterapią.
- Cisplatyna może być stosowana w monoterapii oraz w terapii skojarzonej.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed podaniem produkt leczniczy Cisplatinum Accord należy rozcieńczyć. Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Rozcieńczony roztwór należy podawać wyłącznie dożylnie, drogą wlewu (patrz poniżej). Do podawania leku musi się unikać stosowania jakichkolwiek materiałów zawierających aluminium, które mogą mieć kontakt z cisplatyną (zestawy do wlewu dożylnego, igły, cewniki, strzykawki) (patrz punkt 6.2).

## Dorośli i dzieci

Dawka cisplatyny zależy od choroby podstawowej, przewidywanej odpowiedzi na leczenie oraz od tego czy cisplatyna stosowana jest w monoterapii czy jako składnik chemioterapii skojarzonej. Wskazówki dotyczące dawkowania odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i dzieci.

W monoterapii, zalecane są dwa następujące schematy dawkowania:

- pojedyncza dawka od 50 do 120 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała co 3 do 4. tygodni;
- 15 do 20 mg/m<sup>2</sup> na dobę przez pięć dni, co 3 do 4. tygodni.

Jeżeli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Typowa dawka wynosi 20 mg/m<sup>2</sup> lub więcej, raz na 3 do 4. tygodni.

W leczeniu raka szyjki macicy cisplatynę stosuje się w skojarzeniu z radioterapią. Zazwyczaj stosowana dawka to 40 mg/m<sup>2</sup> co tydzień przez 6 tygodni.

Środki ostrożności, które należy wziąć pod uwagę przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia, patrz punkt 4.4.

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub zahamowaniem czynności szpiku kostnego, dawkę należy odpowiednio zmniejszyć (patrz punkt 4.3).

Cisplatynę w postaci roztworu do infuzji przygotowanego zgodnie z instrukcjami (patrz punkt 6.6) należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 6 do 8 godzin.

Odpowiednie nawodnienie pacjenta musi być utrzymywane począwszy od 2 do 12. godzin przed podaniem leku, do co najmniej 6. godzin po podaniu cisplatyny. Nawodnienie jest konieczne celem zapewnienia odpowiedniej diurezy podczas i po leczeniu cisplatyną. Nawodnienie uzyskuje się podając we wlewie dożylnym jeden z następujących roztworów:

0,9% roztwór chlorku sodu;

mieszanina 0,9% roztworu chlorku sodu i 5% roztworu glukozy (1:1).

Nawodnienie przed leczeniem cisplatyną:

wlew dożylny 100 do 200 ml/godzinę przez okres 6 do 12. godzin, całkowita objętość wlewu to co najmniej 1 l.

Nawodnienie po zakończeniu podania cisplatyny:

wlew dożylny kolejnych 2. litrów z szybkością 100 do 200 ml na godzinę przez okres 6 do 12. godzin.

Wymuszona diureza może okazać się konieczna, w przypadku gdy ilość wydalanego moczu jest mniejsza niż 100 do 200 ml/godz. po nawodnieniu. Wymuszoną diurezę można uzyskać podając dożylnie 37,5 g mannitolu w postaci 10% roztworu (375 ml 10% roztworu mannitolu) lub przez podanie leku moczopędnego, jeśli czynność nerek jest prawidłowa.

Podanie mannitolu lub leku moczopędnego jest również konieczne, gdy dawka podanej cisplatyny jest większa niż 60 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała.

Pacjent musi pić duże ilości płynów przez 24 godziny po wlewie dożylnym cisplatyny, aby zapewnić odpowiednie wydzielanie moczu.

## 4.3 Przeciwwskazania

Cisplatyna jest przeciwwskazana u pacjentów

- z nadwrażliwością na cisplatynę lub na inne związki zawierające platynę, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- ze zdiagnozowaną niewydolnością nerek\*
- w stanie odwodnienia (konieczne jest nawodnienie przed i po podaniu leku, aby zapobiec ciężkim zaburzeniom czynności nerek);
- z zahamowaniem czynności szpiku kostnego;
- z zaburzeniami słuchu w przeszłości\*;
- z neuropatią spowodowaną cisplatyną;
- karmiących piersią (patrz punkt 4.6);
- w skojarzeniu z żywymi szczepionkami, w tym ze szczepionką przeciwko żółtej gorączce (patrz punkt 4.5);
- w skojarzeniu z fenytoiną stosowaną profilaktycznie (patrz punkt 4.5).

Ze względu na fakt, iż cisplatyna jest nefrotoksyczna i neurotoksyczna (w szczególności ototoksyczna), toksyczności te mogą mieć charakter kumulacyjny jeśli zaburzenia tego typu istniały w przeszłości.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Cisplatyna reaguje z metalicznym aluminium powodując strącenie czarnego osadu platyny. Należy unikać stosowania zawierających aluminium zestawów infuzyjnych, igieł, cewników i strzykawek.

Cisplatyna może być podawana tylko pod nadzorem doświadczonego lekarza onkologa, mającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.

Właściwe monitorowanie oraz postępowanie związane ze stosowaniem leku oraz leczeniem powikłań jest możliwe wyłącznie w przypadku postawienia trafnej diagnozy i dostępności wymaganych warunków leczenia. Wykazano, że cisplatyna wykazuje skumulowane działanie ototoksyczne, nefrotoksyczne oraz neurotoksyczne. Toksyczność powodowana przez cisplatynę może być zwiększona poprzez leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi, które wykazują toksyczne działanie na wymienione narządy i układy.

##### **1. Nefrotoksyczność**

Cisplatyna wykazuje ciężką neurotoksyczność o charakterze kumulacyjnym. Diureza godzinowa na poziomie 100 ml/h lub większa zmniejsza neurotoksyczność wywołaną przez cisplatynę. Można to osiągnąć poprzez nawodnienie pacjenta za pomocą 2 litrów odpowiedniego roztworu podanego dożylnie przed podaniem leku oraz podobne nawodnienie po podaniu cisplatyny (zalecana objętość 2500 ml/m<sup>2</sup>/dobę). Jeśli stosowane nawodnienie jest niewystarczające dla utrzymania odpowiedniego poziomu diurezy należy podać odpowiednie środki moczopędne (np. mannitol). Hiperurykemia i hiperalbuminemia mogą predysponować do wystąpienia nefrotoksyczności wywołanej cisplatyną.

##### **2. Neuropatie**

Odnotowano przypadki wystąpienia ciężkiej neuropatii. Tego rodzaju neuropatie mogą mieć charakter nieodwracalny i objawiać się występowaniem parestezji, arefleksji oraz utratą czucia proprioceptywnego i odczuwaniem wibracji. Odnotowano również przypadki utraty funkcji motorycznych. Konieczne jest wykonywanie badań w regularnych odstępach czasowych. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z neuropatią obwodową, która nie jest wywołana cisplatyną.

##### **3. Ototoksyczność**

Do 31% pacjentów przyjmujących pojedynczą dawkę cisplatyny 50 mg/m<sup>2</sup> wykazywało objawy

ototoksyczności, takie jak szumy uszne i/lub utrata słuchu w zakresie wysokich częstotliwości (4000-8000 Hz). W rzadkich przypadkach może wystąpić utrata słuchu w zakresie dźwięków mowy. Działanie ototoksyczne może być nasilone u dzieci leczonych cisplatyną. Utrata słuchu może być jedno- lub obustronna z tendencją do nasilenia i częstszego występowania podczas podawania dawek wielokrotnych. Niemniej jednak, w rzadkich przypadkach odnotowywano przypadki głuchoty po podaniu dawki początkowej. Ototoksyczność może ulec nasileniu w przypadku wcześniejszego lub jednoczesnego stosowania napromieniania czaszki i może wykazywać związek z maksymalnym stężeniem cisplatyny w osoczu. Nie wyjaśniono, czy ototoksyczne działanie cisplatyny ma charakter odwracalny. Przed rozpoczęciem leczenia cisplatyną oraz przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia muszą być wykonane badania audiometryczne. Odnotowano przypadki toksyczności przedsionkowej (patrz punkt Działania niepożądane).

Przed, w trakcie i po podaniu cisplatyny należy określać następujące parametry czynnościowe poszczególnych narządów:

- czynność nerek;
- czynność wątroby;
- czynność krwiotwórczą (liczba czerwonych i białych krwinek oraz płytek krwi);
- elektrolity w surowicy (wapń, sód, potas, magnez).

Badania te muszą być powtarzane co tydzień przez cały okres leczenia cisplatyną.

Powtórzenie podania cisplatyny musi być opóźnione aż do osiągnięcia prawidłowych wartości dla następujących parametrów:

- stężenie kreatyniny w surowicy  $\leq 130 \mu\text{mol/l}$ , co odpowiada 1,5 mg/dl
- mocznik  $< 25 \text{ mg/dl}$
- białe krwinki  $> 4000/\mu\text{l}$ , co odpowiada  $> 4 \times 10^9/\text{l}$
- płytki krwi  $> 100\,000/\mu\text{l}$ , co odpowiada  $> 100 \times 10^9/\text{l}$
- audiogram: wyniki w zakresie wartości prawidłowych.

#### **4. Reakcje alergiczne**

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych zawierających platynę, w większości przypadków mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, pojawiające się najczęściej w trakcie wlewu i wymagające przerwania wlewu oraz zastosowania odpowiedniego leczenia objawowego. Odnotowywano występowanie reakcji krzyżowych, w niektórych przypadkach zakończonych zgonem w związku ze stosowaniem wszystkich związków platyny. (patrz punkt Działania niepożądane oraz Przeciwwskazania).

*Obserwowano przypadki reakcji rzekomoanafilaktycznych na cisplatynę. Reakcje te mogą być kontrolowane poprzez podanie leków przeciwhistaminowych, adrenalinę i (lub) glikokortykosteroidów.*

#### **5. Czynność wątroby i morfologia krwi**

Czynność wątroby oraz morfologia krwi muszą być kontrolowane w regularnych odstępach czasowych.

#### **6. Działanie rakotwórcze**

W rzadkich przypadkach odnotowywano u ludzi występowanie ostrej białaczki związane ze stosowaniem leku Cisplatinum Accord, któremu zwykle towarzyszyły inne czynniki wywołujące białaczkę. Cisplatinum Accord wykazuje działanie mutagenne u bakterii i wywołuje aberracje chromosomowe w kulturach

komórek zwierzęcych. Działanie rakotwórcze jest możliwe, jednak nie zostało dowiedzione. Cisplatinum Accord wykazuje działanie teratogenne oraz toksyczność wobec zarodków myszy.

## **7. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia**

Podczas podawania cisplatyny mogą wystąpić reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Ze względu na możliwość wynaczynienia, zalecane jest ściśle monitorowanie miejsca wlewu pod kątem ewentualnej infiltracji podczas podawania leku. Obecnie nie jest znane swoiste leczenie reakcji wywołanych wynaczynieniem.

## **OSTRZEŻENIE**

Niniejszy środek cytostatyczny charakteryzuje się toksycznością o większym nasileniu, niż zwykle obserwowana podczas chemioterapii przeciwnowotworowej.

Toksyczny wpływ na nerki, o największym nasileniu działania kumulacyjnego, jest ciężki i wymaga szczególnych środków ostrożności dotyczących stosowania (patrz „Działania niepożądane” oraz „Dawkowanie i sposób podawania”).

Nudności i wymioty mogą być intensywne i wymagać stosownego leczenia środkami przeciwwymiotnymi. Ścisły nadzór podczas stosowania leku jest konieczny również ze względu na ryzyko wystąpienia ototoksyczności, mielosupresji oraz reakcji anafilaktycznych (patrz „Działania niepożądane”).

Przygotowanie roztworu do infuzji

### **Ostrzeżenie**

Podobnie jak w przypadku innych produktów o potencjalnej toksyczności, konieczne jest podjęcie środków ostrożności podczas przygotowywania roztworu. Możliwe jest uszkodzenie skóry w wyniku przypadkowej ekspozycji na produkt. Zalecane jest używanie rękawiczek. W przypadku kontaktu roztworu cisplatyny ze skórą lub błonami śluzowymi, należy intensywnie przemyć skórę lub błony śluzowe wodą z mydłem.

Zalecane jest stosowanie się do odpowiednich procedur dotyczących używania cytostatyków i ich usuwania.

Przed podaniem produktu leczniczego pacjentowi, należy skontrolować roztwór pod kątem przejrzystości oraz braku zanieczyszczeń.

Zarówno mężczyźni jak i kobiety powinni stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia cisplatyną (patrz punkt 4.6).

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o działaniu hamującym czynność szpiku kostnego lub napromieniania nasila działanie mielosupresyjne cisplatyny.

Jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych zawierających furosemid, hydralazynę, diazoksyd i propranolol może nasilać neurotoksyczne działanie cisplatyny.

### **Substancje nefrotoksyczne:**

Jednoczesne stosowanie nefrotoksycznych (np. cefalosporyny, aminoglikozydów, amfoterycyny B, substancji kontrastujących) lub ototoksycznych (np. aminoglikozydów) produktów leczniczych nasila toksyczne działanie cisplatyny na nerki. W trakcie lub po zakończeniu leczenia cisplatyną zaleca się ostrożność w stosowaniu substancji wydalanych głównie przez nerki, np. leków cytostatycznych, takich jak

bleomycyna i metotreksat, ze względu na potencjalnie zmniejszone wydalanie przez nerki.

Może być konieczne dostosowanie dawki allopurynolu, kolchicyny, probenecydu lub sulfinpirazonu, jeśli są stosowane razem z cisplatyną, ponieważ cisplatyna powoduje zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy.

Toksyczność ifosfamidu wobec nerek może być nasiloną w trakcie jednoczesnego podawania cisplatyny lub u pacjentów uprzednio leczonych cisplatyną.

W nielicznych przypadkach obserwowano spadek stężenia litu we krwi wskutek podawania cisplatyny w skojarzeniu z bleomycyną i etopozydem. Z tego względu zaleca się monitorowanie poziomu litu.

Cisplatyna w skojarzeniu z bleomycyną i winblastyną może prowadzić do zespołu Raynauda.

W badaniu obejmującym pacjentów z rakiem przerzutowym lub zaawansowanym, leczenie skojarzone docetakselem i cisplatyną powodowało cięższe działania neurotoksyczne (zależne od dawki i czuciowe) niż każdy z tych leków podawany w monoterapii w podobnych dawkach.

Środki chelatujące, takie jak penicylamina, mogą zmniejszać skuteczność cisplatyny.

Podczas jednoczesnego stosowania cisplatyny i cyklosporyny, należy brać pod uwagę zwiększoną immunosupresję z ryzykiem limfoproliferacji.

#### **Leki ototoksyczne:**

Jednoczesne stosowanie leków ototoksycznych (np. aminoglikozydy, diuretyki pętlowe) nasila ototoksyczny wpływ cisplatyny na czynność narządu słuchu.

Z wyjątkiem pacjentów otrzymujących dawki cisplatyny większe niż 60 mg/m<sup>2</sup>, u których wydalanie moczu jest mniejsze niż 1000 ml na 24 godziny, nie należy stosować wymuszonej diurezy przy użyciu diuretyków pętlowych, ze względu na możliwe uszkodzenie nerkowych dróg moczowych oraz ototoksyczność.

Ifosfamid zwiększa ryzyko utraty słuchu wskutek jednoczesnego stosowania z cisplatyną.

#### **Żywe atenuowane szczepionki:**

Szczepienie przeciw żółtej gorączce jest zdecydowanie przeciwwskazane ze względu na ryzyko ogólnoustrojowej choroby poszczepiennej, mogącej zakończyć się zgonem (patrz punkt 4.3).

Ze względu na ryzyko choroby uogólnionej zaleca się stosowanie szczepionek inaktywowanych jeśli takowe są dostępne.

#### **Doustne leki przeciwzakrzepowe:**

W przypadku jednoczesnego stosowania cisplatyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych zaleca się regularne monitorowanie wartości wskaźnika protrombinowego (*ang. INR – International Normalized Ratio*)

#### **Leki przeciwhistaminowe, pochodne fenotiazyny i inne:**

Jednoczesne stosowanie leków przeciwhistaminowych, buklicyny, cyklizyny, loksapiny, meklozyny, fenotiazyn, pochodnych tioksantenu lub trimetobenzamidów może maskować objawy ototoksyczności (takie jak zawroty głowy i szum uszny).

#### **Leki przeciwdrgawkowe:**

Stężenie leków przeciwdrgawkowych w surowicy może pozostawać poniżej wartości terapeutycznych w

trakcie leczenia cisplatyną.

Cisplatyna może zmniejszać wchłanianie podawanej jednocześnie fenytoiny prowadząc do zmniejszenia kontroli padaczki. Rozpoczynanie leczenia przeciwdrgawkowego fenytoiną w trakcie terapii cisplatyną jest zdecydowanie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

**Pyroksydyna w skojarzeniu z altretaminą:**

W randomizowanym badaniu dotyczącym leczenia zaawansowanego raka jajnika jednoczesne podanie pirydoksyny i altretaminy (heksametylomelaminy) z cisplatyną miało negatywny wpływ na odpowiedź na leczenie.

**Paklitaksel:**

Leczenie cisplatyną przed podaniem wlewu paklitakselu może zmniejszać klirens paklitakselu o 33% i dlatego może nasilać jego neurotoksyczność.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

*Ciąża*

Cisplatyna podawana kobietom w ciąży może być toksyczna dla płodu.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozmnażanie i przełożyskowy wpływ rakotwórczy (patrz punkt 5.3)

**W trakcie trwania leczenia cisplatyną oraz minimum 6. miesięcy po jego zakończeniu należy stosować skuteczne metody antykoncepcji. Dotyczy to pacjentów obu płci.**

Pacjentom, którzy planują posiadanie dzieci po zakończeniu leczenia cisplatyną zaleca się odbycie uprzedniej konsultacji.

Ponieważ cisplatyna może powodować trwałą niepłodność zaleca się, aby mężczyźni, którzy chcą zostać ojcami w przyszłości poradzili się w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia.

*Karmienie piersią*

Cisplatyna przenika do mleka kobiecego.

Pacjentki leczone cisplatyną nie mogą karmić piersią

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Jednakże, profile działań niepożądanych (ośrodkowy układ nerwowy i poszczególne narządy zmysłów) mogą w nieznacznym lub umiarkowanym stopniu wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Dlatego pacjenci, u których występują takie działania (np. senność lub wymioty), powinni unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane zależą od zastosowanej dawki i mogą być skumulowane.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (> 10%) cisplatyny były zaburzenia hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia i niedokrwistość), żołądkowo-jelitowe (jadłowstręt, nudności, wymioty i biegunka), zaburzenia ucha (uszkodzenie słuchu), zaburzenia czynności nerek (niewydolność nerek, nefrotoksyczność, hiperurykemia) i gorączka.

U około jednej trzeciej pacjentów po podaniu pojedynczej dawki cisplatyny zgłaszano ciężkie toksyczne

działania na nerki, szpik kostny i uszy. Działania te są zwykle zależne od dawki i kumulują się. Ototoksyczność może być cięższa u dzieci.

Częstość występowania działań niepożądanych określono według następującej konwencji:

**Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).**

Reakcje nadwrażliwości objawiające się jako wysypka, pokrzywka, rumień lub alergiczny świąd.

**Tabela1. Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu. (klasyfikacja MedRA)**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość działań niepożądanych	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Nieznana	Zakażenia <sup>a</sup>
	Często	Posocznica
Zakażenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Zahamowanie czynności szpiku kostnego, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość
	Nieznana	Niedokrwistość hemolityczna z dodatnim odczynem Coombsa
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	Rzadko	Ostra białaczka
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje anafilaktyczne <sup>b</sup> Reakcje nadwrażliwości objawiające się jako wysypka, pokrzywka, rumień lub alergiczny świąd.
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Zwiększona aktywność amylazy we krwi, zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nieznana	Odwodnienie, hipokaliemia, hipofosfatemia, hipokalcemia, tężyczka, skurcze mięśni i/lub zmiany w elektrokardiogramie występujące jako skutek uszkodzenia nerek przez cisplatynę zmniejszające w ten sposób kanalikową resorpcję kationów, hipercholesterolemia, zwiększona aktywność amylazy we krwi
	Niezbyt często	Hipomagnezemia
	Bardzo rzadko	Zwiększenie stężenia żelaza we krwi
	Bardzo często	Hiponatremia



Zaburzenia układu nerwowego	Nieznana	Udar mózgu, udar krwotoczny, udar niedokrwienny, utrata smaku, zapalenie tętnic mózgowych, objaw Lhermitte'a, mielopatia, neuropatia autonomiczna
	Rzadko	Drgawki, neuropatia obwodowa, leukoencefalopatia, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii
Zaburzenia oka	Nieznana	Niewyraźne widzenie, daltonizm nabyty, ślepotą korową, zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, pigmentacja siatkówki
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Ototoksyczność
	Nieznana	Szum w uszach, głuchota
	Rzadko	Pacjenci mogą utracić zdolność prowadzenia normalnej konwersacji. Zaburzenia słuchu wywołane cis platyną mogą być ciężkie u dzieci i pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia serca	Nieznana	Zaburzenia serca
	Często	Zaburzenia rytmu serca, bradykardia, tachykardia
	Rzadko	Zawał mięśnia sercowego
	Bardzo rzadko	Zatrzymanie akcji serca
Zaburzenia naczyniowe	Nieznana	Mikroangiopatia zakrzepowa (zespół hemolityczno-mocznicowy), zespół Raynauda
	Często	Zapalenie żyły w miejscu podania
Zaburzenia żołądka i jelit	Nieznana	Wymioty, nudności, jadłowstręt, czkawka, biegunka
	Niezbyt często	Metaliczny osad na dziąsłach
	Rzadko	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Zwiększenie aktywności aminotransferaz i bilirubiny we krwi
	Rzadko	Zmniejszenie stężenia albumin we krwi
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność, zapalenie płuc, niewydolność oddechowa
	Nieznana	Zator tętnicy płucnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	Wysypka, łysienie
Zaburzenia	Nieznana	Skurcze mięśni

mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nieznana	Ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek <sup>c</sup> , zaburzenia czynności kanalików nerkowych
	Bardzo często	Hiperurykemia
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Nieprawidłowa spermatogeneza i owulacja, bolesna ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Nieznana	Gorączka (bardzo często), osłabienie, złe samopoczucie, wynaczynienie w miejscu wkłucia <sup>d</sup>

\*Źródło danych na temat częstości działań niepożądanych: Aktualna Informacja Dotycząca Bezpieczeństwa Produktów (ang. CCDS - Company Core Data Sheet), Wydział Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii i Epidemiologii Bristol-Myers Squibb, 2 sierpnia 2010. Dane na temat częstości działań niepożądanych nie ujętych w CCDS zostały przedstawione na podstawie raportu oceniającego.

a: powikłania związane z infekcjami w niektórych przypadkach prowadziły do śmierci pacjenta

b: zgłaszane objawy związane z reakcją anafilaktyczną takie jak obrzęk twarzy, świszczący oddech, skurcz oskrzeli, tachykardia, niedociśnienie zostaną podane w nawiasach w tabeli zdarzeń niepożądanych.

c: Zwiększenie stężenia kreatyniny oraz azotu mocznikowego we krwi, kwasu moczowego w osoczu i/lub zmniejszenie klirensu kreatyniny zostało zaklasyfikowane wspólnie jako upośledzenie czynności/niewydolność nerek.

d: Miejscowa toksyczność wobec tkanek miękkich w tym zapalenie tkanki łącznej, zwłóknienia i martwica (często), ból (często), obrzęk (często), rumień (często) będące wynikiem wynaczynienia.

#### 4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania mają postać wymienionych powyżej działań niepożądanych w nasilonym stopniu. Odpowiednie nawodnienie i diureza osmotyczna mogą pomóc w zmniejszeniu toksyczności cisplatyny, pod warunkiem że zostaną zastosowane natychmiast po przedawkowaniu.

Przedawkowanie ( $\geq 200 \text{ mg/m}^2$ ) może bezpośrednio wpływać na układ oddechowy, co z kolei może spowodować zagrażające życiu zaburzenia oddychania oraz zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej w wyniku przenikania przez barierę krew-mózg.

Ostre przedawkowanie cisplatyny może powodować niewydolność nerek oraz wątroby, głuchotę, toksyczność w stosunku do narządu wzroku (w tym odwarstwienie siatkówki), istotną mielosupresję, nie reagującą na leczenie nudności i wymioty, zapalenie nerwów. Przedawkowanie może być przyczyną zgonu pacjenta.

Nie ma swoistego antidotum na wypadek przedawkowania cisplatyny. Nawet hemodializa przeprowadzona do 4 godzin po przedawkowaniu ma niewielki wpływ na eliminację cisplatyny z organizmu na skutek jej szybkiego i silnego wiązania się z białkami.

W przypadku przedawkowania należy zastosować ogólne środki wspomagające.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny,  
Kod ATC: L01XA01

Cisplatyna jest nieorganicznym związkiem, zawierającym metal ciężki [cis-diaminodichloroplatynę (II)]. Cisplatyna hamuje syntezę DNA, tworząc krzyżowe wiązania. W mniejszym stopniu są hamowane synteza białka i RNA.

Chociaż najważniejszym mechanizmem działania cisplatyny wydaje się hamowanie syntezy DNA, inne mechanizmy mogą również przyczyniać się do aktywności przeciwnowotworowej cisplatyny, w tym zwiększenie immunogenności nowotworu. Onkolityczne właściwości cisplatyny są porównywalne z właściwościami związków alkilujących. Cisplatyna wykazuje także działanie immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie i przeciwbakteryjne. Cisplatyna prawdopodobnie działa niezależnie od fazy cyklu komórkowego. Działanie cytotoksyczne cisplatyny jest spowodowane wiązaniem się z wszystkimi zasadami DNA, z preferencją dla pozycji N-7 guaniny i adenozy.

### **5.2. Właściwości farmakokinetyczne**

Po podaniu dożylnym, cisplatyna ulega szybkiej dystrybucji do tkanek; cisplatyna słabo penetruje ośrodkowy układ nerwowy. Największe stężenie osiąga w wątrobie, nerkach, pęcherzu moczowym, tkankach mięśni, skórze, jądrach, gruczole krokowym, trzustce i śledzionie.

Po podawaniu we wlewie dożylnym eliminacja przesączalnej, niezwiązanej z białkami cisplatyny odbywa się dwufazowo; początkowy i końcowy czas półtrwania wynosi odpowiednio 10-20 minut i 32-53 minut. Całkowita eliminacja całej ilości platyny przebiega trójfazowo, z okresami półtrwania wynoszącymi odpowiednio 14 minut, 274 minuty i 53 dni.

Cisplatyna wiąże się z białkami osocza w 90%.

Wydalanie odbywa się głównie z moczem: 27-43% podanej dawki jest odzyskiwane w moczu w ciągu pierwszych pięciu dni po zakończeniu leczenia. Platyna jest również wydalana z żółcią.

### **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### ***Toksyczność przewlekła***

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym obserwowano uszkodzenia nerek, zahamowanie czynności szpiku kostnego, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i ototoksyczność.

#### ***Mutagenność i rakotwórczość***

W licznych badaniach *in vitro* i *in vivo* cisplatyna wykazuje właściwości mutagenne (testy bakteryjne, zaburzenia chromosomowe w komórkach zwierzęcych i hodowlach tkankowych). W badaniach długotrwałych wykazano rakotwórcze działanie cisplatyny u myszy i szczurów.

#### ***Toksyczny wpływ na rozmnażanie***

U myszy obserwowano supresję czynności gonad, prowadzącą do zaniku miesiączkowania lub azoospermii,

które mogą być nieodwracalne i prowadzić do niepłodności. U samic myszy cisplatyna wywoływała zmiany morfologiczne w jajnikach, powodując częściową i przemijającą niepłodność.

Badania na szczurach wykazały, że narażenie na działanie cisplatyny podczas ciąży może powodować nowotwory u dorosłego potomstwa.

Cisplatyna jest embriotoksyczna u myszy i szczurów; zniekształcenia zgłaszano u obu gatunków. Cisplatyna przenika do mleka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek

Sodu wodorotlenek (do uzyskania odpowiedniego pH)

Kwas solny stężony (do uzyskania odpowiedniego pH)

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dopuszczać do kontaktu z aluminium. Cisplatyna może wchodzić w reakcje z metalem (aluminium) tworząc czarny osad platyny. Nie należy stosować wszelkich materiałów zawierających aluminium, takich jak zestawy infuzyjne, igły, cewniki i strzykawki. Cisplatyna rozkłada się po rozpuszczeniu w środowisku o małej zawartości chlorku; stężenie chlorku powinno być równoważne do co najmniej 0,45% chlorku sodu.

Ze względu na brak badań zgodności nie wolno mieszać cisplatyny z innymi produktami leczniczymi. Przeciwwutleniacze (takie jak pirosiarczyn sodu), dwuwęglany (dwuwęglan sodu), siarczany, fluorouracyl i paklitaksel mogą inaktywować cisplatynę w zestawach infuzyjnych.

Cisplatynę powinno się stosować wyłącznie z rozpuszczalnikami podanymi w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

*Przed otwarciem*

2 lata

*Po rozcieńczeniu*

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu leczniczego Cisplatinum Accord po rozcieńczeniu w zalecanych roztworach do infuzji opisanych w punkcie 6.6 przez 24 godziny w temperaturze pokojowej 20-25 °C. Rozcieńczony roztwór należy chronić od światła. Nie przechowywać rozcieńczonych roztworów w lodówce ani zamrażarce.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony roztwór należy zużyć natychmiast. Jeżeli lek nie jest zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przygotowanego roztworu ponosi osoba podająca lek. Rozcieńczenia należy dokonać w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

#### *Roztwór nierozcieńczony*

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

10 ml

Fiolka o pojemności 10 ml z oranżowego szkła (typu I) z korkiem z gumy chlorobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem typu „flip off”, w tekturowym pudełku.

25 ml

Fiolka o pojemności 30 ml z oranżowego szkła (typu I) z korkiem z gumy chlorobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem typu „flip off”, w tekturowym pudełku.

50 ml

Fiolka o pojemności 50 ml z oranżowego szkła (typu I) z korkiem z gumy chlorobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem typu „flip off”, w tekturowym pudełku.

100 ml

Fiolka o pojemności 100 ml z oranżowego szkła (typu I) z 20 mm gumowym korkiem typu S127-4432/50 i aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off”, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

#### **Instrukcja dotycząca przygotowywania i stosowania produktu**

Podobnie jak w przypadku innych produktów przeciwnowotworowych, należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z cisplatyną. Roztwór należy rozcieńczyć przed użyciem. Rozcieńczenie powinno być wykonane w warunkach jałowych przez wyszkolony personel w miejscu specjalnie do tego wyznaczonym. Należy nosić odpowiednie rękawice ochronne. Należy zastosować środki ostrożności, aby nie dopuścić do kontaktu leku ze skórą i błonami śluzowymi. W przypadku kontaktu roztworu ze skórą, zanieczyszczone miejsce należy natychmiast przemyć wodą z mydłem. W przypadku kontaktu roztworu ze skórą obserwowano mrowienie, pieczenie i zaczerwienienie skóry. W razie kontaktu z błonami śluzowymi należy natychmiast przepłukać je obficie wodą. Po wdychaniu roztworu opisywano duszności, ból w klatce piersiowej, podrażnienie gardła i nudności.

Kobiety w ciąży muszą unikać kontaktu z lekami cytotoksycznymi.

Należy zachować szczególną ostrożność przy usuwaniu wydalin i wymiocin. Jeśli roztwór pozostaje mętny lub osad nie rozpuszcza się, fiolkę należy usunąć.

Uszkodzoną fiolkę należy traktować z taką samą ostrożnością, jak zanieczyszczone odpady. Zanieczyszczone odpady należy przechowywać we właściwie oznakowanych pojemnikach na odpady. Patrz punkt "Usuwanie pozostałości".

**Przygotowanie do podawania dożylnego**

Należy pobrać z fiołki potrzebną ilość roztworu, po czym rozcieńczyć go w co najmniej 1 litrze następujących roztworów:

- 0,9% chlorku sodu
- mieszanina 0,9% chlorku sodu i 5% glukozy (1:1) (końcowe stężenia: 0,45% roztwór chlorku sodu, 2,5% roztwór glukozy)
- 0,9% chlorku sodu i 1,875% mannitolu do wstrzykiwań
- 0,45% chlorku sodu, 2,5% glukozy i 1,875% mannitolu do wstrzykiwań

Przed użyciem roztwór należy zawsze obejrzeć. Jeśli roztwór pozostaje mętny lub tworzy się nierozpuszczalny osad, roztworu nie wolno stosować. Należy stosować jedynie przezroczyste roztwory wolne od cząstek stałych.

NIE DOPUSZCZAĆ do kontaktu z iniekcyjnymi materiałami zawierającymi aluminium.

NIE PODAWAĆ w postaci nierozcieńczonej.

W odniesieniu do mikrobiologicznej, chemicznej i fizycznej stabilności nierozcieńczonych roztworów patrz punkt 6.3.

**Usuwanie pozostałości**

Wszelkie materiały użyte do przygotowania i podawania lub materiały, które w jakikolwiek sposób weszły w kontakt z cisplatyną należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi postępowania z odpadami cytotoksycznymi. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Accord Healthcare Limited  
Sage House  
319, Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex, HA1 4HF  
Wielka Brytania

**8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**17743**

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**2011-01-20**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

**2011-11-08**