

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cisplatină Accord 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un mililitru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține cisplatină 1 mg.

10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conțin cisplatină 10 mg.

25 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conțin cisplatină 25 mg.

50 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conțin cisplatină 50 mg.

100 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conțin cisplatină 100 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare mililitru conține sodiu 3,5 mg. Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție limpede, de culoare galben pal în flacoane din sticlă brună, lipsită de particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cisplatina este indicată în tratamentul:

- cancerului testicular metastazat sau avansat
- cancerului ovarian metastazat sau avansat
- carcinomului de vezică urinară metastazat sau avansat
- carcinomului cu celule scuamoase al capului și gâtului metastazat sau avansat
- carcinomului pulmonar altul decât cel cu celule mici metastazat sau avansat
- carcinomului pulmonar cu celule mici metastazat sau avansat.
- Cisplatina este indicată în asociere cu alte chimioterapice sau cu radioterapie în tratamentul carcinomului de col uterin.
- Cisplatina poate fi utilizată atât în monoterapie cât și în terapie asociată.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și copii

Doza de cisplatină depinde de afecțiunea primară, de reacția anticipată și de utilizarea cisplatinei ca monoterapie sau ca parte a chimioterapiei asociate. Instrucțiunile privind administrarea dozelor sunt aplicabile atât pentru adulți, cât și pentru copii.

Pentru monoterapie sunt recomandate următoarele două scheme de tratament:

- 50 până la 120 mg/m² în priză unică, la intervale de 3 până la 4 săptămâni;

- 15 - 20 mg/m² pe zi timp de cinci zile, la intervale de 3 până la 4 săptămâni.

Dacă cisplatina este utilizată în terapie asociată, doza de cisplatină trebuie redusă. O doză obișnuită este de 20 mg/m² sau mai mult la intervale de 3 până la 4 săptămâni.

Pentru tratamentul cancerului de col uterin se utilizează în asociere cu radioterapia. O doză obișnuită este de 40 mg/m² săptămânal timp de 6 săptămâni.

Pentru atenționări sau precauții ce trebuie avute în vedere înainte de începerea următorului ciclu de tratament, vezi pct. 4.4.

La pacienții cu insuficiență renală sau supresia măduvei osoase, doza trebuie redusă în mod corespunzător.

Soluția de cisplatină perfuzabilă preparată în conformitate cu instrucțiunile (vezi pct. 6.6.) trebuie administrată în perfuzie intravenoasă în decurs de 6 până la 8 ore.

O hidratare adecvată trebuie menținută cu 2 până la 12 ore anterior administrării și încă cel puțin 6 ore după administrarea de cisplatină. Hidratarea este necesară pentru a crea diureza necesară în timpul și după tratamentul cu cisplatină. Aceasta se realizează prin perfuzie intravenoasă cu una din următoarele soluții: soluție de clorură de sodiu 0,9%.

Mod de administrare

Cisplatină 1 mg/ml concentrat steril trebuie diluat înainte de administrare. Pentru instrucțiuni de diluare a produsului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Soluția diluată trebuie administrată numai intravenos prin perfuzie (vezi mai jos). Pentru administrare, trebuie evitat orice dispozitiv care conține aluminiu și care poate intra în contact cu cisplatina (seturi pentru perfuzie intravenoasă, ace, catetere, seringi).

Hidratarea anterior tratamentului cu cisplatină:

Perfuzie intravenoasă cu 100–200 ml/oră timp de 6 până la 12 ore, într-o cantitate totală de cel puțin 1 litru

Hidratarea după terminarea administrării de cisplatină:

Perfuzie intravenoasă a încă 2 litri cu o viteză de 100-200 ml/oră timp de 6 până la 12 ore.

Dacă secreția urinară este mai mică de 100-200 ml/oră în urma hidratării, atunci este necesară diureza forțată. Aceasta se poate realiza prin administrarea intravenoasă de 37,5 g manitol sub formă de soluție 10% (manitol 375 ml soluție 10%) sau prin administrarea unui diuretic dacă funcția renală este normală. Administrarea de manitol sau diuretic este necesară și când doza administrată de cisplatină este mai mare de 60 mg/m².

Este necesar ca pacientul să consume cantități mari de lichide timp de 24 de ore după perfuzia cu cisplatină, pentru a asigura o secreție urinară adecvată.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la cisplatină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Cisplatina poate cauza reacții alergice la unii pacienți. Utilizarea este contraindicată la pacienții cu antecedente de reacție alergică la cisplatină sau la alți compuși pe bază de platină sau la orice componentă a formulei. Cisplatina induce nefrotoxicitate, care este cumulativă. Prin urmare, acest medicament este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală pre-existentă.

De asemenea, s-a demonstrat că cisplatina este neurotoxică în cazul acumulării în organism (în special, ototoxică) și nu trebuie administrată pacienților cu insuficiență auditivă pre-existentă. De asemenea, cisplatina este contraindicată la pacienți cu mielosupresie și la cei care sunt deshidratați.

Pacientele cărora li se administrează cisplatină nu trebuie să alăpteze (vezi pct. 4.6).

Administrarea concomitentă a vaccinului împotriva febrei galbene este contraindicată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Acest agent trebuie administrat doar sub supravegherea oncologilor în unități specializate, în condiții care permit monitorizarea și supravegherea corespunzătoare. Trebuie să fie disponibile echipamente de suport vital pentru controlarea reacțiilor anafilactice.

Cisplatina reacționează cu aluminiul, formând un precipitat negru de platină. Toate trusele i.v., acele, cateterele și seringile care conțin aluminiu trebuie evitate.

Soluția perfuzabilă nu trebuie amestecată cu alte medicamente sau aditivi.

Monitorizarea și gestionarea corespunzătoare a tratamentului și a complicațiilor sale sunt posibile numai dacă sunt disponibile condiții stricte de diagnostic adecvat și tratament exact.

1. Nefrotoxicitate

Cisplatina produce nefrotoxicitate cumulativă severă, care poate fi potențată de administrarea de antibiotice aminoglicozidice. Nivelurile creatininei serice, ureei plasmatice sau clearance-ului creatininei și magneziului, sodiului, potasiului și calciului trebuie măsurate înainte de inițierea terapiei și înainte de fiecare ciclu ulterior. Cisplatina nu trebuie administrată cu frecvență mai mare de o dată la 3-4 săptămâni.

Un debit urinar de 100 mL/oră sau mai mare tinde să reducă nefrotoxicitatea cisplatinei. Acesta se poate obține prin hidratare anterioară cu 2 litri de soluție intravenoasă corespunzătoare și hidratare similară după tratamentul cu cisplatină (cantitate recomandată 2,500 mL/m²/24 ore). Dacă hidratarea intensă nu este suficientă pentru a menține un debit urinar adecvat, poate fi administrat un diuretic osmotic (de exemplu, manitol).

2. Neuropatie

Au fost raportate cazuri de neuropatie severă.

Aceste neuropatii pot fi ireversibile și se manifestă prin parestezie, areflexie, pierderea propriocepției și o percepție a vibrațiilor. A fost raportată, de asemenea, pierderea funcției motorii. Se recomandă consultul neurologic la intervale regulate.

Neurotoxicitatea pare să fie cumulativă. Absența simptomelor de neuropatie periferică trebuie stabilită înainte de fiecare ciclu de tratament.

3. Ototoxicitate

Ototoxicitatea a fost observată la până la 31% dintre pacienții tratați cu cisplatină în doză unică de 50mg/m² și se manifestă prin tinitus și/sau insuficiență auditivă la frecvențe înalte (între 4000Hz și 8000Hz).

Ocazional, se poate pierde capacitatea de a auzi frecvențele vorbirii normale. Efectul ototoxic poate fi mai pronunțat la copiii care primesc tratament cu cisplatină. Pierderea auzului poate să fie unilaterală sau bilaterală, iar frecvența și gravitatea pot crește în cazul dozelor repetate; cu toate acestea s-au raportat cazuri rare de hipoacuzie după doza inițială de cisplatină. Ototoxicitatea poate fi crescută de iradierea craniană anterioară sau simultană și poate fi corelată cu concentrația plasmatică maximă a cisplatinei. Nu s-a stabilit dacă hipoacuzia indusă de cisplatină este reversibilă. Monitorizarea atentă prin efectuarea de audiograme trebuie realizată înainte de instituirea tratamentului și după administrarea dozelor de cisplatină. A fost raportată toxicitatea vestibulară (vezi pct. 4.8).

4. Fenomene alergice

S-au raportat reacții similare reacțiilor anafilactice la cisplatină. Aceste reacții au apărut în decurs de câteva minute de la administrare la pacienți care au fost expuși anterior la cisplatină și au fost ameliorate prin administrarea de adrenalină, steroizi și antihistaminice.

Similar altor produse pe bază de platină, se pot produce frecvent reacții de hipersensibilitate pe durata administrării intravenoase; se impune întreruperea perfuziei și administrarea tratamentului simptomatic adecvat. În cazul tuturor compușilor pe bază de platină s-au raportat reacții încrucișate, uneori ducând la deces (vezi pct. 4.3 și 4.8).

5. Funcția hepatică și formula sanguină

Formula sanguină și funcția hepatică trebuie monitorizate la intervale regulate.

6. Potențialul carcinogenic

Au existat cazuri rare de apariție a leucemiei acute la oameni, concomitent cu administrarea de cisplatină, fenomen asociat în general cu alți agenți leucemogenici.

Cisplatina este o substanță mutagenă bacteriană și provoacă modificări cromozomiale ale culturilor de celule animale. Carcinogenicitatea este posibilă, însă nu a fost demonstrată. În cazul șoarecilor, cisplatina are efect teratogenic și embriotoxic.

7. Reacții la locul de injectare

Pot apărea reacții la locul de injectare în timpul administrării de cisplatină. Deoarece există posibilitatea de extravazare, se recomandă monitorizarea atentă a locului de perfuzare pentru a detecta eventuala infiltrare pe durata administrării medicamentului. Nu se cunoaște deocamdată un tratament specific pentru extravazare.

ATENȚIE!

Acest medicament citostatic are o toxicitate mai mare decât valorile obișnuite de toxicitate ale substanțelor folosite în chimioterapia antineoplazică.

Toxicitatea renală, care este cumulativă, este severă și necesită precauții deosebite pe durata administrării (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Greața și vărsăturile pot fi intense, necesitând tratament antiemetic adecvat.

Trebuie supravegheate îndeaproape ototoxicitatea, mielosupresia și reacțiile anafilactice (vezi pct. 4.8).

Prepararea soluției intravenoase

Atenție

Similar altor medicamente cu potențial toxic, măsurile de precauție sunt esențiale în manipularea soluției de cisplatină. Poate provoca leziuni ale pielii în cazul expunerii accidentale. Se recomandă purtarea de mănuși. În cazul contactului cu pielea sau mucoasele, se recomandă spălarea atentă cu apă și săpun a zonei afectate.

Se recomandă respectarea procedurilor corecte de manipulare și eliminare a agenților citostatici.

Înainte de a administra soluția pacientului, verificați claritatea soluției și absența particulelor.

Acest medicament conține 3,5 mg de sodiu per ml, echivalent cu 38,3% din aportul zilnic maxim de 2 g de sodiu recomandat de OMS pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Substanțe nefrotoxice:

Administrarea concomitentă de medicamente nefrotoxice (de exemplu cefalosporine, aminoglicozide, amfotericină B sau substanțe de contrast) sau ototoxice (de exemplu aminoglicozide) va potența efectul toxic al cisplatinei asupra rinichilor. În timpul sau după tratamentul cu cisplatină este necesară prudență în cazul substanțelor eliminate predominant renal, de exemplu medicamentele citostatice cum sunt bleomicina și metotrexatul, din cauza potențialului de eliminare renală redusă.

Este posibil ca ifosfamida să aibă o toxicitate renală mai mare în cazul administrării concomitente cu cisplatină sau în cazul pacienților cărora li s-a administrat anterior cisplatină.

În câteva cazuri a fost observată reducerea concentrațiilor plasmaticice ale litiului în urma tratamentului cu cisplatină asociată cu bleomicină și etopozidă. Prin urmare, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmaticice ale litiului.

Substanțe ototoxice:

Administrarea concomitentă de produse medicinale ototoxice (de exemplu, aminoglicozide, diuretice ciclice) potențează efectul toxic al cisplatinei asupra funcției auditive. Cu excepția pacienților cărora li se administrează doze de cisplatină mai mari de 60 mg/m², a căror secreție urinară este mai mică de 1000 ml în 24 ore, nu trebuie indusă diureza forțată cu diuretice de ansă, din cauza posibilității de afectare a tractului urinar și a ototoxicității.

Ifosfamida poate agrava hipoacuzia provocată de cisplatină.

Vaccinuri cu virusuri vii atenuate:

Vaccinul pentru febra galbenă este strict contraindicat, din cauza riscului de apariție a afecțiunilor sistemice letale (vezi pct. 4.3). Dat fiind riscul de afecțiuni generalizate, se recomandă utilizarea unui vaccin cu virus inactiv, dacă există.

Anticoagulante orale:

Dacă se administrează concomitent anticoagulante orale, se recomandă creșterea frecvenței de monitorizare a INR (indice de protrombină).

Antihistaminice, fenotiazine și altele:

Administrarea concomitentă de antihistaminice, buclizină, ciclizină, loxapină, meclozină, fenotiazine, tioxantene sau trimetobenzamide poate masca simptomele de ototoxicitate (cum este amețeala sau tinitusul).

Substanțe anticonvulsivante:

Concentrația serică a medicamentelor anticonvulsivante poate rămâne la valori sub cele terapeutice pe durata tratamentului cu cisplatină.

Combinăția piridoxină - altretamină:

Într-un studiu randomizat pentru tratamentul cancerului ovarian în stadiu avansat, timpul de răspuns a fost influențat nefavorabil când s-a administrat piridoxină în combinație cu altretamină (hexametilmelamină) și cisplatină.

Paclitaxel:

Tratamentul cu cisplatină administrat anterior unei perfuzii cu paclitaxel poate reduce clearance-ul paclitaxelului cu 33%, și, prin urmare, poate intensifica neurotoxicitatea.

Medicamente antiepileptice:

În cazul pacienților cărora li se administrează cisplatină și fenitoină, concentrația serică de fenitoină poate fi redusă. Acest lucru este cauzat probabil de absorbția redusă și/sau rata crescută a metabolismului. La acești pacienți, trebuie monitorizate nivelurile plasmaticice de fenitoină și trebuie ajustată doza în consecință.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

În cazul administrării la femeile gravide, cisplatină poate fi toxică pentru fetus. Cisplatină nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul consideră că riscul pentru pacientă este justificat clinic.

În timpul tratamentului și cel puțin încă 6 luni după tratamentul cu cisplatină trebuie utilizate măsuri contraceptive eficiente; acest lucru este valabil pentru pacienții de ambele sexe.

Alăptarea

Cisplatina este excretată în laptele matern. Pacientele tratate cu cisplatină trebuie să nu alăpteze.

Fertilitatea

Se recomandă consultul genetic dacă pacientul dorește să aibă copii după încheierea tratamentului.

Deoarece este posibil ca tratamentul cu cisplatină să provoace infertilitate ireversibilă, se recomandă ca bărbații care doresc ca în viitor să aibă copii să fie informați cu privire la posibilitatea de crioconservare a spermei înainte de tratament.

Contracepția la bărbați și femei

Bărbații și femeile trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și cel puțin încă 6 luni după tratamentul cu cisplatină.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, profilul reacțiilor adverse (precum nefrotoxicitatea) poate avea o influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Evenimentele adverse cele mai frecvent raportate (>10%) ale cisplatinei au fost hematologice (leucopenie, trombocitopenie și anemie), gastro-intestinale (anorexie, greață, vărsături și diaree), tulburări vestibulare (deteriorări auditive), tulburări renale (insuficiență renală, nefrotoxicitate, hiperuricemie) și febră.

Efecte toxice grave renale, medulare și vestibulare au fost raportate la aproape o treime din pacienții cărora li s-a administrat o doză unică de cisplatină; efectele sunt, în general, cumulative și dependente de doză. Ototoxicitatea poate fi mai severă la copii.

Frecvențele sunt definite utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $\leq 1/1000$); foarte rare ($\leq 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul reacțiilor adverse raportate în studiile clinice și din experiența după punerea pe piață a medicamentului (termeni MedRA).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Termen MedDRA
Infecții și infestări	Cu frecvență necunoscută	Infecții ^a
	Frecvente	Sepsis
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Disfuncție medulară, trombocitopenie, leucopenie
	Cu frecvență necunoscută	Anemie hemolitică pozitivă la testul Coombs
Tumori benigne, maligne și nespecificate	Rare	Leucemie acută
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Reacție anafilactoidă ^b
Tulburări endocrine	Cu frecvență necunoscută	Creșterea amilazemiei, secreție inadecvată de hormon antidiuretic
	Cu frecvență necunoscută	Deshidratare, hipokaliemie,

Tulburări metabolice și de nutriție		hipofosfatemie, hiperuricemie, hipocalcemie, tetanie
	Mai puțin frecvente	Hipomagnezemie
	Foarte frecvente	Hiponatremie
Tulburări ale sistemului nervos	Cu frecvență necunoscută	Accident vascular cerebral, accident vascular hemoragic, accident cerebral ischemic, ageuzie, arterită cerebrală, semnul Lhermitte, mielopatie, neuropatie autonomă
	Rare	Convulsii, neuropatie periferică, leucoencefalopatie, sindrom leucoencefalopatic posterior reversibil
Tulburări oculare	Cu frecvență necunoscută	Vedere încețoșată, daltonism dobândit, orbire corticală, nevrită optică, edem papilar, pigmentarea retinei
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Ototoxicitate
	Cu frecvență necunoscută	Tinnitus, surditate
Tulburări cardiace	Cu frecvență necunoscută	Tulburare cardiacă
	Frecvente	Aritmie, bradicardie, tahicardie
	Rare	Infarct miocardic
	Foarte rare	Stop cardiac
Tulburări vasculare	Frecvente	Tromboembolism venos
	Cu frecvență necunoscută	Microangiopatie trombotică (sindrom hemolitic uremic), fenomenul Raynaud
Tulburări gastro-intestinale	Cu frecvență necunoscută	Vărsături, greață, anorexie, , sughiț, diaree
	Rare	Stomatită
Tulburări hepatobiliare	Cu frecvență necunoscută	Creșterea valorilor enzimelor hepatice, creșterea bilirubinemiei
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Cu frecvență necunoscută	Embolie pulmonară
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Cu frecvență necunoscută	Erupție cutanată, alopecie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv și osos	Cu frecvență necunoscută	Spasme musculare
Tulburări renale și ale căilor urinare	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență renală acută, insuficiență renală ^c , necroză renală tubulară
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente	Spermatogeneză anormală

<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Cu frecvență necunoscută	Febră (foarte frecventă), astenie, stare generală de rău, extravazare la locul injectării ^d
---	--------------------------	--

a: Complicațiile apărute în urma infecțiilor au cauzat decesul unor pacienți.

b: Simptomele raportate pentru reacția de șoc anafilactic, cum sunt edemul facial, respirația șuierătoare, tahicardia și hipotensiunea arterială vor fi incluse între paranteze pentru reacția de șoc anafilactic descrisă în tabelul cu frecvența reacțiilor adverse. c: Creșterea valorilor azotemiei, a concentrației azotului din urină, creatininei, uremiei, și/sau scăderea clearance-ului creatininei sunt incluse în insuficiența renală.

d: Toxicitatea la nivel local asupra țesuturilor moi include celulita, fibroza și necroza (frecvente), durerea (frecventă), edemul (frecvent) și eritemul (frecvent) apărute în urma extravazării.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

PRUDENȚA ESTE ESENȚIALĂ PENTRU PREVENIREA UNUI SUPRADOZAJ ACCIDENTAL.

Supradoza acută de cisplatină poate provoca insuficiență renală, insuficiență hepatică, surditate, toxicitate oculară (inclusiv dezlipire de retină), mielosupresie semnificativă, grețuri și vărsături intratabile și/sau nevrită. Supradozajul poate duce la deces.

Nu există antidot specific pentru supradoza de cisplatină. Chiar dacă se instituie hemodializa la 4 ore după supradoză, are un efect redus de eliminare a cisplatinei din organism, deoarece cisplatină se leagă rapid și puternic de proteine.

În caz de supradoză, se instituie tratamentul suportiv general.

Convulsiile pot fi tratate prin terapie anticonvulsivantă corespunzătoare. Funcția renală, funcția cardiovasculară și hemograma trebuie monitorizate zilnic, pentru a se evalua toxicitatea potențială asupra acestor sisteme. Trebuie monitorizate cu atenție magneziemia și calcemia, precum și semnele și simptomele de iritabilitate a musculaturii striate. Dacă se instalează tetania simptomatică, se recomandă administrarea de electroliți. Valorile enzimelor hepatice și ale acidului uric din sânge trebuie monitorizate zilnic după o supradoză acută.

Dacă apare febra pe durata mielosupresiei îndelungate, trebuie să se instituie tratamentul antibiotic prezumtiv după obținerea culturilor

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antineoplazice, compuși ai platinei,
Cod ATC: L01XA01

Cisplatină are proprietăți biochimice similare cu cele ale agenților alchilanți bifuncționali. Medicamentul inhibă sinteza ADN-ului prin formarea de legături încrucișate intracatenare și intercatenare în ADN. De asemenea, sinteza proteinelor și ARN-ului sunt inhibitate într-un grad mai mic.

Deși principalul mecanism de acțiune al cisplatinei pare să fie inhibarea sintezei ADN-ului, alte mecanisme, inclusiv potențarea imunogenității tumorale, pot fi implicate în activitatea sa antineoplazică. Cisplatina are, de asemenea, proprietăți imunosupresive, radiosensibile și antimicrobiene. Cisplatina nu pare să acționeze specific asupra ciclului celular.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Cisplatina este asimilată bine de rinichi, ficat și intestin. Peste 90% din compușii cu conținut de platină care rămân în sânge se leagă (posibil ireversibil) de proteinele plasmatică.

Gradul de pătrundere în lichidul cefalorahidian (LCR) este scăzut, deși cantități semnificative de cisplatină pot fi detectate în tumorile intracerebrale.

Distribuție

Clearance-ul platinei totale din plamă este rapid în primele patru ore de la administrarea intravenoasă, dar ulterior se continuă mai lent din cauza legării covalente de proteinele serice. Nivelurile de platină nelegată scad cu un timp de înjumătățire de 20 de minute până la 1 oră în funcție de rata de perfuzare a medicamentului.

Eliminare

Eliminarea medicamentului intact și diferiților produși de biotransformare care conțin platină se face prin urină. Aproximativ 15-25% din platina administrată se excretă rapid în primele 2-4 ore de la administrarea cisplatinei. Această excreție timpurie constă, în principal, din cisplatină intactă. În primele 24 de ore de la administrare, se excretă 20-80%, restul reprezentând medicamentul legat de țesuturi sau proteinele plasmatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-a demonstrat că cisplatina este mutagenă. De asemenea, poate avea un efect anti-fertilitate. S-a demonstrat că alte substanțe antineoplazice sunt cancerigene, iar această posibilitate trebuie avută în vedere în cazul utilizării cisplatinei pe termen lung.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu

Hidroxid de sodiu 0,1N (pentru ajustarea pH-ului)

Acid clorhidric 37% (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

A nu intra în contact cu aluminiul. Cisplatina reacționează cu aluminiul formând un precipitat negru de platină. Toate trusele i.v., acele, cateterele și seringile care conțin aluminiu trebuie evitate. Cisplatina se descompune în soluție cu conținut mic de clorură; concentrația de clorură trebuie să fie cel puțin echivalentă cu 0,45% clorură de sodiu.

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente. Antioxidanții (cum este metabisulfatul de sodiu), bicarbonații (bicarbonatul de sodiu), sulfații, fluorouracilul și paclitaxelul pot inactiva cisplatina în sistemele de perfuzare.

Cisplatina poate fi utilizată numai cu soluțiile de diluare menționate în secțiunea 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Înainte de deschidere

3 ani

După diluare

Stabilitatea chimică și fizică după diluarea în soluțiile perfuzabile descrise la pct. 6.6 arată că medicamentul poate fi păstrat timp de cel mult 24 de ore la temperatura camerei 20–25°C după diluarea în soluțiile perfuzabile recomandate. Soluția diluată trebuie protejată de lumină. Nu păstrați soluția diluată la frigider sau congelator.

Din punct de vedere microbiologic, soluția diluată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, perioada și condițiile de păstrare în utilizare anterior administrării medicamentului sunt responsabilitatea utilizatorului cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Soluția nediluată:

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

A nu se păstra la frigider sau congela.

Este posibil să se formeze cristale sau particule ca urmare a expunerii la temperaturi scăzute; în cazul în care observați o soluție tulbură (și anume o soluție cu particule sau cristale) în interiorul flaconului, consultați pct. 6.6.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului diluat vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pentru 10 ml

Flacon a 10 ml din sticlă brună, de clasa I, închis cu dop gri din cauciuc clorobutlic, prevăzut cu capsă din aluminiu și disc alb transparent din plastic/disc transparent din plastic.

Pentru 25 ml

Flacon a 25 ml din sticlă brună, de clasa I, închis cu dop gri din cauciuc clorobutlic, prevăzut cu capsă din aluminiu și disc alb transparent din plastic/disc transparent din plastic.

Pentru 50 ml

Flacon a 50 ml din sticlă brună, de clasa I, închis cu dop gri din cauciuc clorobutlic, prevăzut cu capsă din aluminiu și disc alb transparent din plastic/disc transparent din plastic.

Pentru 100 ml

Flacon a 100 ml din sticlă brună, de clasa I, închis cu dop gri din cauciuc clorobutlic, prevăzut cu capsă din aluminiu și disc alb transparent din plastic/disc transparent din plastic.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Prepararea și manipularea medicamentului

Similar tuturor medicamentelor antineoplazice, manipularea cisplatinei trebuie făcută cu atenție. Diluarea trebuie să se facă de personal instruit, în condiții aseptice, într-o zonă de preparare rezervată acestui scop. Trebuie purtate mănuși de protecție pentru această operațiune. Trebuie luate măsuri de precauție pentru a evita contactul cu tegumentele și mucoasele. Dacă se produce totuși contactul cu pielea, zona trebuie spălată imediat cu apă și săpun. În cazul contactului cu pielea, au fost observate furnicături, arsuri și înroșire.

Femeile gravide trebuie să evite contactul cu medicamentele citostatice.

Materiile fecale și vărsăturile trebuie eliminate cu atenție.

Dacă soluția este neclară sau se observă un precipitat insolubil, flaconul trebuie aruncat.

Un flacon deteriorat trebuie privit și tratat cu aceleași precauții ca și materialele reziduale contaminate. Reziduurile contaminate trebuie păstrate în containere pentru deșeuri pe care este clar menționat acest lucru. Vezi pct. „Materiale reziduale”.

Prepararea pentru administrarea intravenoasă

Luați din flacon cantitatea necesară de soluție și diluați cu cel puțin 1 litru din următoarele soluții:

- clorură de sodiu 0,9%
- amestec de clorură de sodiu 0,9%/soluție de glucoză 5% (1:1) (concentrațiile finale rezultate: clorură de sodiu 0,45%, soluție de glucoză 2,5%)
- clorură de sodiu 0,9% și 1,875% manitol injectabil
- clorură de sodiu 0,45%, soluție de glucoză 2,5% și 1,875% manitol injectabil

Uitați-vă întotdeauna la soluția injectabilă înainte de utilizare. Numai o soluție limpede, fără particule trebuie administrată.

Dacă observați particule sau cristale în interiorul flaconului, păstrați flaconul la temperatura camerei (20-25 °C) până când obțineți o soluție limpede. Protejați ambalajul nedeschis de lumină. Produsul trebuie aruncat, dacă soluția nu devine limpede după agitarea energetică.

A NU intra în contact cu materiale injectabile care conțin aluminiu.

A NU se administra nediluat.

În ceea ce privește stabilitatea microbiologică, chimică și fizică a soluțiilor nediluate, vezi pct. 6.3.

Eliminarea

Toate materialele care au fost utilizate pentru preparare și administrare sau care au fost în contact cu cisplatina în orice fel trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale pentru citotoxice.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8982/2016/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data reînnoirii autorizației - Mai 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2022