

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

Cisplatină 1mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă 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 perfuzii intravenoase, ace, catetere, seringi) (vezi pct. 6.2).

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 cisplatină este utilizată în chimioterapie 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%;
- amestec de soluție de clorură de sodiu 0,9% și soluție de glucoză 5% (1:1).

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 1L

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

Cisplatină este contraindicată la pacienții

- cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- cu afecțiune renală pre-existentă*;
- cu stări de deshidratare (hidratarea anterioară și ulterioară este necesară pentru a preveni insuficiența renală gravă);
- cu mielosupresie;
- cu insuficiență auditivă pre-existentă *;
- cu neuropatii determinate de cisplatină
- care alăptează (vezi pct. 4.6)
- în asociere cu vaccinuri cu virusuri vii, inclusiv vaccinul pentru febra galbenă (vezi pct. 4.5)
- în combinație cu fenitoina administrată profilactic (vezi pct. 4.5).

* Deoarece cisplatina este nefrototoxică și neurotoxică (în special ototoxică). Aceste toxicități pot fi cumulative pe fondul unor tulburări de acest tip pre-existente.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Cisplatina trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic oncolog calificat cu experiență în utilizarea chimioterapiei antineoplazice.

Echipamentul de asigurare a suportului trebuie să fie disponibil pentru a controla reacțiile anafilactice.

Cisplatina reacționează cu aluminiul, formând un precipitat negru de platină. Toate trusele i.v., acele, cateterele și seringile care conțin aluminiu trebuie evitate. **(Vezi pct. 6.2.)**

Soluția perfuzabilă nu trebuie amestecată cu alte medicamente sau aditivi (vezi 6.2).

Monitorizarea și managementul corect al tratamentului și complicațiilor sunt posibile numai dacă există condiții stricte de diagnostic corect și de tratament.

S-a demonstrat că cisplatina este cumulativ ototoxică, nefrototoxică și neurotoxică. Toxicitatea determinată de cisplatină poate fi amplificată de utilizarea în asociere cu alte medicamente, care sunt toxice pentru organele sau sistemele menționate.

Înainte, în timpul și după administrarea de cisplatină, trebuie determinați următorii parametri, respectiv funcții organice:

- funcția renală;
- funcția hepatică;
- funcțiile hematopoiezei (numărul de leucocite, eritrocite și trombocite);
- electroliții serici (calciu, sodiu, potasiu, magneziu).

Aceste teste trebuie repetate săptămânal pe întreaga durată a tratamentului cu cisplatină.

Administrarea repetată de cisplatină trebuie amânată până când se obțin valori normale pentru următorii parametri:

- Creatinina serică $\leq 130 \mu\text{mol/l}$, respectiv 1,5 mg/dl
- Uree $< 25 \text{ mg/dl}$
- Leucocite $> 4000/\mu\text{l}$, respectiv $> 4,0 \times 10^9/\text{l}$
- Trombocite $> 100000/\mu\text{l}$, respectiv $> 100 \times 10^9/\text{l}$
- Audiogramă: rezultate în limita normală.

1. Nefrotoxicitate

Cisplatina provoacă nefrotoxicitate cumulativă severă. 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 osmotice (de exemplu, manitol). Hiperuricemia și hiperalbuminemia pot predispuce la nefrotoxicitate indusă de cisplatină. Cisplatina nu trebuie administrată cu frecvență mai mare de o dată la 3-4 săptămâni.

2. Neuropatie

Au fost raportate cazuri de neuropatie severă.

Aceste neuropatii pot fi ireversibile și se manifestă prin parestezie, areflexie, pierderea propriocepției și senzație de vibrații. A fost raportată, de asemenea, pierderea funcției motorii. Se recomandă consultul

neurologic la intervale regulate. Se recomandă atenție specială în cazul pacienților cu neuropatie periferică provocată de alți factori decât cisplatina. Absența simptomelor de neuropatie periferică trebuie stabilită înainte de fiecare administrare a tratamentului.

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 punctul „Reacții adverse”).

4. Fenomene alergice

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 „Reacții adverse” și „Contraindicații”).

Au fost observate reacții de tip anafilactic la cisplatină. Aceste reacții pot fi controlate prin administrarea de antihistaminice, adrenalină și/sau glucocorticoizi.

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 „Reacții adverse” și „Administrare”).

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

Trebuie supravegheate îndeaproape ototoxicitatea, mielosupresia și reacțiile anafilactice (vezi „Reacții adverse”).

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.

Se recomandă atenție specială în cazul pacienților cu infecții virale sau bacteriene acute.

Bărbații și femeile trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și cel puțin încă 6 luni după tratamentul cu cisplatină: vezi pct. 4.6.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizarea simultană de mielosupresoare sau a radiației va crește efectul mielosupresor al cisplatinii. Apariția nefrotoxicității determinată de cisplatină poate fi intensificată de tratamentul concomitent cu antihipertensive care conțin furosemidă, hidralazină, diazoxid și propranolol.

Substanțe nefrotice:

Administrarea concomitentă de medicamente nefrotice (de exemplu cefalosporine, aminoglicozide, amfotericină B sau substanțe de contrast) sau ototoxice (de exemplu aminoglicozide) va potența efectul toxic al cisplatinii 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.

Cisplatina administrată în asociere cu bleomicina și vinblastina poate duce la apariția fenomenului Raynaud.

Este posibil ca ifosfamidă 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 plasmatică ale litiului în urma tratamentului cu cisplatină asociată cu bleomicină și etopozidă. Prin urmare, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatică ale litiului.

Poate fi necesară ajustarea dozei de alopurinol, colchicină, probenecid sau sulfpirazonă dacă sunt utilizate împreună cu cisplatina, deoarece cisplatina determină o creștere a concentrației serice de acid uric.

Într-un studiu cu pacienți cunoscuți cu neoplasme cu tumori avansate sau metastazate, administrarea de docetaxel în asociere cu cisplatina a indus efecte neurotoxice mai severe (în funcție de doză și senzitiv) decât fiecare medicament în parte administrat în monoterapie în aceleași doze.

Agenții chelatori cum este penicilamina pot diminua eficacitatea cisplatinii.

În cazul administrării concomitente de cisplatină și ciclosporină trebuie luată în considerare imunosupresia excesivă cu risc de limfoproliferare.

Substanțe ototoxice:

Administrarea concomitentă de produse medicinale ototoxice (de exemplu, aminoglicozide, diuretice ciclice) potențează efectul toxic al cisplatinii 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 amețea sau tinitusul).

Substanțe anticonvulsivante:

Concentrația serică a medicamentelor anticonvulsivante poate rămâne la valori sub cele terapeutice pe durata tratamentului cu cisplatină. Cisplatină poate reduce absorbția fenitoină, ceea ce duce la o reducere a controlului epileptic atunci când fenitoina este administrată în terapia curentă. Pe durata tratamentului cu cisplatină, începerea unui nou tratament anticonvulsivant cu fenitoină este total contraindicată (vezi pct. 4.3).

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.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

În cazul administrării la femeile gravide, cisplatină poate fi toxică pentru făt. În studiile la animale s-a constatat toxicitate reproductivă și carcinogenicitate transplacentară (vezi pct. 5.3). 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.

Alăptarea

Cisplatină 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 (sistemul nervos central și simțurile speciale) poate avea o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții cu aceste reacții (de exemplu, somnolență sau vărsături) trebuie să evite să conducă și să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse depind de doza administrată și pot avea efecte cumulative.

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).

Reacții adverse raportate în studiile clinice și din experiența după punerea pe piață a medicamentului (clasificare MedRA).

Clasificarea pe aparate sisteme și organe	Frecvența	Termeni MedDRA
<i>Infecții și infestări</i>	Cu frecvență necunoscută	Infecții ^a
	Frecvente	Sepsis
<i>Tulburări hematologice și limfatic</i>	Foarte frecvente	Disfuncție medulară, trombocitopenie, leucopenie, anemie
	Cu frecvență necunoscută	Anemie hemolitică pozitivă la testul Coombs
<i>Tumori benigne, maligne și nespecificate</i>	Rare	Leucemie acută
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Mai puțin frecvente	Șoc anafilactic ^b Hipersensibilitatea se poate manifesta ca erupție cutanată tranzitorie, urticarie, eritem sau prurit alergic
<i>Tulburări endocrine</i>	Cu frecvență necunoscută	Creșterea amilazemiei, secreție inadecvată de hormon antidiuretic
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Cu frecvență necunoscută	Deshidratare, hipokaliemie, hipofosfatemie, hipocalcemie, tetanie, spasme musculare și/sau modificări ale electrocardiografelei apar ca rezultat al afectării renale

		determinate de cisplatină, reducând astfel resorbția tubulară a cationilor. În general, concentrația de electroliți serici este readusă la valorile normale prin administrarea de suplimente de electroliți și de întreruperea tratamentului cu cisplatină. Hipercolesterolemie Creșterea amilazemiei
	Mai puțin frecvente	Hipomagnezemie
	Foarte rare	Creșterea sideremiei
	Foarte frecvente	Hiponatremie
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	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
<i>Tulburări oculare</i>	Cu frecvență necunoscută	Vedere încețoșată, tulburări dobândite ale vederii în culori, orbire corticală, nevrită optică, edem papilar, pigmentarea retinei
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	Mai puțin frecvente	Ototoxicitate
	Cu frecvență necunoscută	Tinitus, surditate
	Rare	Pacienții pot să-și piardă capacitatea de a purta o conversație normală. Insuficiența auditivă indusă de cisplatină poate fi gravă în cazul copiilor și vârstnicilor (vezi pct. 4.4).
<i>Tulburări cardiace</i>	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență cardiacă
	Frecvente	Aritmie, bradicardie, tahicardie
	Rare	Infarct miocardic
	Foarte rare	Stop cardiac
<i>Tulburări vasculare</i>	Cu frecvență necunoscută	Microangiopatie trombotică (sindrom hemolitic uremic), sindromul Raynaud
	Frecvente	Flebită în zona injectării
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Cu frecvență necunoscută	Anorexie, greață, vărsături, sughiț, diaree
	Mai puțin frecvente	Depuneri metalice pe gingii
	Rare	Stomatită
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Cu frecvență necunoscută	Creșterea valorilor enzimelor

		hepatice, creșterea bilirubinemiei
	Rare	Reducerea concentrațiilor plasmatice ale albuminei
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Frecvente	Dispnee, pneumonie, insuficiență respiratorie
	Cu frecvență necunoscută	Embolie pulmonară
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Cu frecvență necunoscută	Erupție cutanată tranzitorie, alopecie
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv și osos</i>	Cu frecvență necunoscută	Spasme musculare
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență renală acută, insuficiență renală, necroză renală tubulară Administrarea cisplatinei în perfuzie intravenoasă lentă (6-8 ore), cu hidratare intravenoasă și administrare de manitol a fost folosită pentru a reduce nefrotoxicitatea. Totuși, toxicitatea renală se poate instala și după utilizarea acestor proceduri.
	Foarte frecvente	Hiperuremie
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	Mai puțin frecvente	Spermatogeneză și ovulație anormală și ginecomastie dureroasă
<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

* Sursa frecvențelor: Cisplatin Injection Company Core Data Sheet (CCDS), BMS Pharmacovigilance & Epidemiology, 2 August 2010. Frecvențele neraportate în CCDS au fost adăugate din raportul de evaluare.

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 tisulară, 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptomele supradozajului includ reacțiile adverse menționate mai sus într-o manieră exacerbată. Hidratarea eficientă și diureza osmotică pot ajuta la reducerea toxicității, dacă sunt aplicate imediat după supradozaj.

În caz de supradozaj (≥ 200 mg/m²), sunt posibile efecte directe asupra centrului respirator, care pot să determine afecțiuni respiratorii care pot pune viața în pericol și tulburări ale echilibrului acido-bazic, din cauza trecerii barierei hematoencefalice.

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 cisplatina 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

Cisplatina este un compus anorganic care conține un metal greu [cis-diaminodichloridoplatină(II)]. Acesta inhibă sinteza ADN-ului prin formarea de legături încrucișate de ADN. Sinteza proteinelor și ARN-ului sunt inhibitate într-un grad mai mic.

Deși cel mai important mecanism de acțiune pare să fie inhibarea sintezei ADN-ului, alte mecanisme pot, de asemenea, contribui la activitatea antineoplazică a cisplatinei, inclusiv la creșterea imunogenității tumorale. Proprietățile oncolitice ale cisplatinei sunt comparabile cu cele ale medicamentelor alchilante. Cisplatina are, de asemenea, proprietăți antibacteriene, radiosensibile și imunosupresive. Cisplatina pare să acționeze nespecific asupra ciclului celular. Acțiunea citotoxică a cisplatinei este determinată de legarea la toate bazele ADN, cu o preferință pentru poziția N-7 a guaninei și adenozei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea intravenoasă, cisplatina se distribuie rapid în toate țesuturile; cisplatina pătrunde slab în sistemul nervos central. Cele mai mari concentrații sunt obținute în ficat, rinichi, vezică urinară, țesut muscular, la nivel cutanat, testicule, prostată, pancreas și splină.

După administrarea intravenoasă, eliminarea cisplatinei filtrate, nelegate de proteinele plasmatică este bifazică, cu un timp de înjumătățire plasmatică inițial și terminal de 10-20 minute, respectiv 32-53 minute. Eliminarea întregii cantități de platină se produce trifazic, cu timpi de înjumătățire plasmatică de 14 minute, 274 minute, respectiv 53 de zile.

Cisplatina este legată de proteinele plasmatică în proporție de 90%.

Calea principală de excreție este urinară: 27-43% din doza administrată este regăsită în urină în primele cinci zile după tratament. Platina este, de asemenea, excretată în bilă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate cronică

În cadrul modelelor de toxicitate cronică au fost observate semne ale modificărilor renale, supresiei măduvei osoase, tulburărilor gastro-intestinale și ototoxicității.

Mutagenitate și carcinogenitate

Cisplatina este mutagenă în numeroase studii *in vitro* și *in vivo* (sisteme de teste bacteriene, tulburări cromozomiale în celule de animale și în culturile de țesuturi). În studiile pe termen lung s-a demonstrat că cisplatina este carcinogenă la șoareci și șobolani.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

La șoareci a fost observată supresia gonadală care duce la amenoree sau azoospermie, efect care poate fi ireversibil și poate duce la infertilitate. La femelele de șobolani, cisplatina a indus modificări morfologice ale ovarelor, determinând infertilitate parțială și reversibilă.

Studiile la șobolani au arătat că expunerea în timpul sarcinii poate determina tumori la urmașul adult.

Cisplatina este embriotoxică la șoareci și șobolani și la ambele specii au fost raportate malformații. Cisplatina este excretată în laptele matern.

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.

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.

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

Martie 2019