

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

9900708

BG/MAMK-51500

04-09-2020

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Цисплатин Ебеве 0,5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Cisplatin Ebewe 0.5 mg/ml concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml съдържа активно вещество 0,5 mg цисплатин (*cisplatin*).

Помощни вещества с известно действие: 3,55 mg/ml натрий

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.
Чист и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Цисплатин Ебеве се използва самостоятелно или в комбинация с други химиотерапевтични лекарствени продукти при напреднали или метастатични тумори: карцином на тестисите (палиативна и лечебна полихимиотерапия), овариален карцином (III и IV стадий) и сквамозно клетъчни карциноми на главата и шията (палиативна терапия).

Има данни за ефективност при белодробен карцином, рак на уротракта, плоскоклетъчен карцином на шийката на матката.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Цисплатин Ебеве 0,5 mg/ml е концентрат за инфузионен разтвор за i.v. употреба (виж точка 6.6.). Неразреденият разтвор не трябва да се прилага венозно. При приготвяне на инфузионния разтвор трябва да се избягва употребата на всички съдържащи алуминий венозни системи, игли, катетри и спринцовки, които могат да влезат в досег с Цисплатин Ебеве (виж раздел 6.2.).

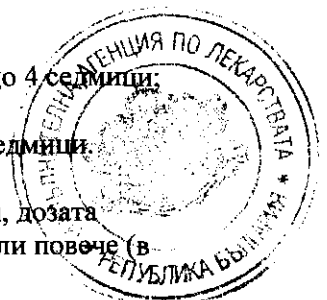
Възрастни и деца

Дозировката на Цисплатин Ебеве зависи от вида на заболяването, очаквания терапевтичен ефект, индивидуалния отговор и едновременната употреба с други химиотерапевтици. Общите указания за дозиране са приложими при възрастни и деца.

При монотерапия се препоръчват следните схеми на дозиране:

- от 50 до 120 mg/m² телесна повърхност като еднократна i.v. доза на всеки 3 до 4 седмици;
- или
- курс 15 до 20 mg/m² венозно всеки ден в продължение на 5 дни през 3 до 4 седмици.

Когато Цисплатин Ебеве се използва в комбинация с други химиотерапевтици, дозата Цисплатин Ебеве трябва да се намали. Обичайната доза в случая е 20 mg/m² или повече (в



зависимост от диагнозата, възрастта и пола на пациента, индивидуалния отговор, съпътстващи заболявания и други) на всеки 3 до 4 седмици. При използване на Цисплатин Ебеве в комбинация с други химиотерапевтични лекарствени продукти да се направи справка със съответната научна литература по отношение специфичните схеми на дозиране.

Преди пристъпване към втори терапевтичен цикъл с Цисплатин Ебеве, виж точка 4.4..

Дозата Цисплатин Ебеве трябва да се намали при пациенти с бъбречно увреждане или потисната функция на костния мозък.

Цисплатин Ебеве трябва да се прилага посредством интравенозна инфузия в продължение на 6-8 часа.

Трябва да се поддържа адекватно хидратиране от 2 до 12 часа преди и не по-малко от 6 часа след приложението на Цисплатин Ебеве. Предварително хидратиране е необходимо за да се предизвика значителна диуреза както по време, така и след лечението с Цисплатин Ебеве. Хидратирането се осъществява чрез прилагане на 100 – 200 ml/h 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% глюкоза с 0,9% натриев хлорид (в съотношение 1:1) в продължение на 2 до 12 часа.

След приключване на приложението на Цисплатин Ебеве, интравенозното хидратиране трябва да бъде продължено посредством вливане на още 2 литра 0,9% натриев хлорид или 0,9% натриев хлорид с 5% глюкоза, със скорост на инфузията от 100 до 200 ml на час в продължение на 6 до 12 часа.

Ако след проведеното хидратиране количеството отделена урина е по-малко от 100 до 200 ml на час, може да се наложи провеждане на форсирана диуреза. Това се постига чрез i.v. инфузия на 375 ml 10% разтвор на манитол или чрез използване на диуретик при нормална бъбречна функция. Употребата на манитол (или диуретик) също е необходима при прилагане на Цисплатин Ебеве в дози по-високи от 60 mg/m² телесна повърхност.

След инфузия с Цисплатин Ебеве, пациентът трябва да пие големи количества течности в продължение на още 24 часа, за да се осигури отделяне на необходимото количество урина.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Цисплатин може да предизвика алергични реакции при някои пациенти. Употребата при пациенти с анамнеза за алергична реакция към цисплатин, други платина-съдържащи продукти или някоя от останалите съставки в този лекарствен продукт е противопоказана.

Цисплатин предизвиква нефротоксичност, която е кумулативна. По тази причина е противопоказан при пациенти с предшестващи бъбречни нарушения.

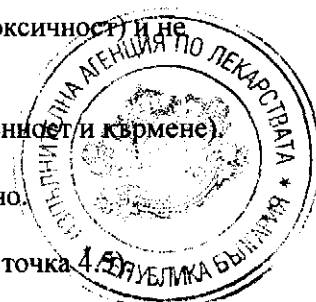
Цисплатин е противопоказан при пациенти с миелосупресия или дехидратация (за да се избегне развитие на тежко бъбречно увреждане е необходимо да се проведе хидратиране преди и след приложение на Цисплатин Ебеве).

Цисплатин притежава известна кумулативна невротоксичност (особено ототоксичност) и не трябва да бъде прилаган на пациенти с установени слухови нарушения.

Бременност и кърмене са абсолютни противопоказания (виж точка 4.6. Бременност и кърмене).

Едновременното приложение с ваксина срещу жълта треска е противопоказано.

Противопоказана е комбинация с фенитоин за профилактична употреба (виж точка 4.5).



4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Цисплатин Ебеве трябва да се прилага само под контрол на лекар-специалист, с опит по отношение употребата на химиотерапевтични лекарствени продукти.

Цисплатин Ебеве взаимодейства с метала алуминий, като образува черни преципитати от платина. Всички интравенозни комплекти, включващи алуминий, игли, катетри и спринцовки трябва да бъдат избягвани.

Необходимото наблюдение, адекватно лечение и овладяване на евентуални усложнения от лечението са единствено възможни, ако е налице вярна диагноза и правилни условия на лечението.

Установено е, че Цисплатин Ебеве притежава кумулативен ототоксичен, нефротоксичен и невротоксичен ефект. Комбинираната употреба с други лекарствени продукти с токсична активност по отношение на тези органи или системи, може да усилва токсичните ефекти на Цисплатин Ебеве.

Нефротоксичност

Аминогликозидните антибиотици могат да влошат кумулативната нефротоксичност, предизвикана от Цисплатин Ебеве.

Нефротоксичността може да се избегне чрез поддържане на адекватно хидратиране преди, по време на и след провеждане на интравенозната инфузия.

Отвеждането на урина със скорост 100 ml/h или повече намалява нефротоксичността на цисплатин. За целта може да се приложи хидратация преди приложението на цисплатин с 2 l подходящ интравенозен разтвор, както и след това (препоръчително 2,500 ml/m²/24 часа). В случай, че засилената хидратация е недостатъчна за поддържане на отвеждането, е възможно да се прибегне до осмотична диуреза (напр. манитол).

Невропатия

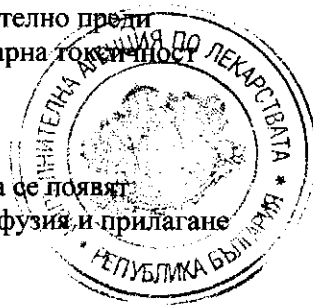
Докладвани са тежки случаи на невропатия. Тези невропатии могат да бъдат необратими и могат да се проявят с парестезия, арефлексия и проприоцептивна загуба и усещане за вибрации. Докладвана е също загуба на двигателна функция. Необходимо е да се провеждат неврологични прегледи на определени интервали. Необходимо е повишено внимание при пациенти с периферна невропатия, която не е в резултат от приложение на Цисплатин Ебеве.

Ототоксичност

Ототоксичност се наблюдава при 31% от пациентите лекувани с единична доза цисплатин от 50 mg/m² и се проявява чрез тинитус и/или загуба на слуха във високо- честотния диапазон (4000 to 8000Hz). Понякога може да се наблюдава загуба на слух в говорния диапазон. Ототоксичните ефекти са по-силно изразени при деца, лекувани с цисплатин. Загубата на слуха може да е едно- или двустранна и се получава по-често и в по-тежка форма при повторяеми дози, като случай на глухота след прилагане на начална доза цисплатин са докладвани рядко. Ототоксичността може да бъде засилена от едновременно черепна лъчетерапия и може да бъде свързана с максималните концентрации на цисплатин в плазмата. Не е ясно дали, ототоксичността, причинена от цисплатин е обратима. Необходимо е провеждане на аудиограма преди началото на лечението с Цисплатин Ебеве, преди следващи дози цисплатин и задължително преди започването на следващ терапевтичен цикъл. Докладвана е също и вестибуларна токсичност (виж точка 4.8).

Алергични реакции

Подобно на другите продукти с платина, по време на перфузия е възможно да се появят реакции на свръхчувствителност, което може да наложи прекъсването на перфузия и прилагане



на подходящо симптоматично лечение. При приложението на платинови продукти са докладвани кръстосани реакции, понякога фатални (виж точки 4.3 и 4.8).

Чернодробна функция и кръвна картина

Кръвната картина и чернодробната функция трябва да бъдат проследявани редовно.

Карциногенен потенциал

При някои пациенти, в редки случаи се е появила остра левкемия по време на употреба на цисплатин, която принципно се свързва с употребата на други левкемогенни продукти.

Цисплатин е бактериален мутаген и причинява хромозомни аберации в култури от животински клетки. Карцинигенността е възможна, но не е била установена. Цисплатин е тератогенен и ембриотоксичен при мишки.

Бъбречната, чернодробната и хемопоеичната функции, както и серумните електролити трябва да се мониторира преди, по време на и след всеки терапевтичен цикъл, като броят на еритроцитите, левкоцитите и тромбоцитите, както също и концентрацията на Ca^{2+} , Na^+ , K^+ и Mg^{2+} трябва да се определя всяка седмица по време на терапията. Повторният лечебен курс трябва да се отложи до нормализиране на бъбречната функция (серумен креатинин $\leq 130 \mu\text{mol/l}$, съответно 1, 5 mg/dl и урея $< 25 \text{ mg/dl}$), брой левкоцити ($> 4,000/\mu\text{l}$ съответно $> 4,0 \times 10^9/\text{l}$), или тромбоцити ($> 100.000/\mu\text{l}$ съответно $> 100 \times 10^9/\text{l}$) възстанови нормалните си стойности, а аудиограмата отговаря на нормата. Мониторирането на бъбречната функция при болните трябва да се извършва и с изследване на креатининовия клирънс.

Реакции на мястото на прилагане

По време на лечението с цисплатин е възможна появата на реакции на мястото на приложение. По време на приложението на лекарствения продукт, предвид възможността за екстравазация, се препоръчва внимателно проследяване на вливането за възможна инфилтрация. Към момента не е известно специфично лечение на реакциите на екстравазация.

При пациенти с остри бактериални или вирусни инфекции трябва да се полагат специални грижи.

В случай на екстравазиране (излизане на разтвор извън вената):

- инфузията трябва да се преустанови незабавно;
- иглата да се остави на място, да се аспирира от тъканите излезлият разтвор и да се промие с 0,9% натриев хлорид (ако са използвани разтвори с по-висока концентрация от препоръчителната) (виж точка 6.6.).

Предупреждение

Този цитотоксичен продукт притежава по-изразена токсичност от обичайната за антинеопластичната химиотерапия.

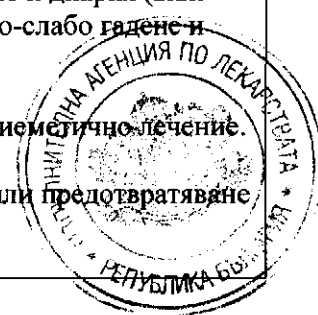
Цисплатин има доказано кумулативна ототоксичност, нефротоксичност и невротоксичност.

Бъбречната токсичност, която още повече е кумулативна, е тежка и изисква особени предпазни мерки по време на приложението (вижте точки 4.2 и 4.8).

След приложение на Цисплатин Ебеве често се наблюдава гадене, повръщане и диария (виж раздел 4.8.). Тези симптоми изчезват при повечето пациенти след 24 часа. По-слабо гадене и анорексия могат да продължат до 7 дни след лечението.

Гаденето и повръщането могат да бъдат силни и да изискват подходящо антиеметично лечение.

Профилактичната антиеметична терапия може да има ефект в облекчаване или предотвратяване на гадене и повръщане.



Загубата на течности в резултат на диария и повръщане трябва да бъде компенсирана.

Необходимо е непосредствено наблюдение по отношение на ототоксичност, миелосупресия и анафилактични реакции (виж точка 4.8).

Цисплатин е показал мутагенен потенциал. Той може да притежава също негативен ефект върху фертилитета. Други анти-неопластични вещества са показали карциногенен потенциал и тази възможност трябва да се има предвид при дългосрочно приложение на цисплатин.

Предупреждение

Приготвяне на интравенозния разтвор

Както при другите потенциално токсични продукти, предпазните мерки при боравене с цисплатиновия разтвор са особено важни. Възможна е появата на кожни лезии при случаен контакт с продукта. Препоръчва се носенето на ръкавици. В случаите когато цисплатиновия разтвор влезе в контакт с кожа или лигавица, измийте кожата или лигавицата обилно със сапун и вода.

Препоръчва се спазването на съответните процедури за работа и унищожаване на цитостатични продукти.

Преди да прилагането на разтвора на пациент, уверете се че разтворът е бистър и в него липсват частици.

Цисплатин Ебеве съдържа 3,55 mg натрий на ml. Този лекарствен продукт съдържа 170 mg-227 mg натрий на доза, които са еквивалентни на 8,5%-11.5 % от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Нефротоксични лекарствени продукти

При едновременното приложение на нефротоксични (напр. цефалоспорини, аминогликозиди, амфотерицин В или контрастни средства) или ототоксични (напр. аминогликозиди) лекарствени продукти може да се усили токсичният ефект на цисплатин по отношение на бъбреците. По време на лечение с цисплатин е необходимо да се обърне повишено внимание на лекарствени продукти, които се излъчват предимно чрез бъбреците, напр. цитостатичите блеомицин и метотрексат, поради вероятност от ограничаване на излъчването чрез бъбреците.

Бъбречната токсичност на ифосфамид може да бъде засилена при едновременна употреба с цисплатин или при пациенти, лекувани в миналото с цисплатин.

Описани са няколко случая, при които серумната концентрация на литий се е понижила след прилагане на цисплатин (в комбинация с блеомицин и етопозид). Препоръчва се проследяване на серумните концентрации на литий.

Проявите на нефротоксичност могат да бъдат усилены при едновременно лечение с цисплатин и лекарствени продукти понижаващи кръвното налягане фуросемид, хидралазин, диазоксид и пропранолол.

При комбинирано приложение на цисплатин с алопуринол, колхицин, пробенецид или сулфинперазон, дозата на последните трябва да се промени, тъй като цисплатин предизвиква повишение на концентрацията на пикочна киселина в кръвта.

Белтъчната екскреция се увеличава при едновременно прилагане на ифосфамид.

Ототоксични лекарствени продукти

Едновременната употреба на лекарствени продукти, които имат влияние върху слуха (напр. аминогликозиди, бримкови диуретици), може да доведе до усилване на нарушенията на слуха.



предизвикани от цисплатин. С изключение на пациентите, при които се прилагат дози над 60 mg/m² и при които количеството на диурезата е по-малко от 1000 ml за 24 часа, форсирана диуреза не трябва да се предизвиква с прием на бримкови диуретици, поради вероятност от увреждане на бъбречните тубули и развитие на ототоксичност.

Ифосфамид може да утежни загубата на слуха, дължаща се на цисплатин.

Атенюирани живи ваксини

Ваксината срещу жълта треска е строго противопоказана, поради риск от фатални системни нарушения, причинени от ваксината (вижте точка 4.3). Предвид риска от генерализирано заболяване се препоръчва употребата на инактивирани ваксини при наличие на такива.

Живи вирусни ваксини не трябва да се прилагат до 3 месеца след преустановяване на лечението с Цисплатин Ебеве.

Перорални антикоагуланти

Високата индивидуална вариабилност на коагулационните показатели в хода на заболяването и възможността за взаимодействие между пероралните антикоагуланти и химиотерапевтика, налагат по-често проследяване на INR (PT).

Антихистамини, фенотиазини и други

Едновременното приложение на антихистамини, буклизин, циклизин, локсапин, меклозин, фенотиазини, тиоксанти или триметобензамиди може да маскира симптомите на ототоксичност (напр. замайване и тинитус).

Антиконвулсивни лекарствени продукти

Серумните концентрации на антиконвулсивните лекарствени продукти могат да се понижат под терапевтичните нива по време на лечението с цисплатин.

Цисплатин може да понижи абсорбцията на фенитоин, като по този начин отслабва ефекта му при лечението на епилепсия. По време на лечение с цисплатин, започването на ново антиконвулсивно лечение с фенитоин е противопоказано (вижте точка 4.3).

Комбинация на пироксидин и алтретамин

Данни от проведено рандомизирано проучване при пациентки с напреднал карцином на яйчника сочат, че лечебният ефект е негативно повлиян при едновременното приложение на пиридоксин с цисплатин и алтретамин (хексаметиламин).

Паклитаксел

Публикувани са съобщения, според които лечението с цисплатин преди провеждане на инфузия с паклитаксел, може да понижи клирънса на паклитаксел с 33% и така да засили невротоксичността.

Други

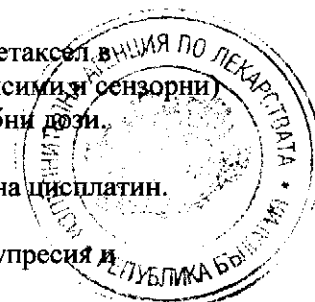
При едновременното приложение на миелосупресивни лекарствени продукти или лъчетерапия може да се очаква усилване на миелосупресивния ефект на цисплатин.

Цисплатин, приложен в комбинация с блеомицин и винбластин може да доведе до феномен на Рейно.

В проучване на ракови пациенти с метастазирани или напреднали тумори, доцетаксел в комбинация с цисплатин провокира по-тежки невротоксични ефекти (дозозависими и сензорни) отколкото всеки от лекарствените продукти приложени самостоятелно в подобни дози.

Пенициламин или други хелиращи средства могат да понижат ефективността на цисплатин.

Едновременната употреба на цисплатин и циклоспорин води до тежка имunosупресия и повишен риск от лимфопролиферативни заболявания.



4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Цисплатин може да бъде токсичен за плода, когато се прилага на бременни.

Цисплатин Ебеве не трябва да се прилага при бременни жени освен при абсолютна необходимост..

По време на лечение с Цисплатин Ебеве и най-малко 6 месеца след прекратяване на терапията се препоръчва на пациентите във фертилна възраст да вземат сигурни контрацептивни мерки срещу забременяване, като това се препоръчва за двата пола.

Фертилитет

Ако пациентите желаят да имат деца, се препоръчва генетична консултация след приключване на лечението.

Тъй като лечението с цисплатин може да причини необратим стерилитет, се препоръчва на мъжете, желаещи да станат бащи в бъдеще, да се консултират относно криоконсервация на семенната течност преди да се подложат на лечение.

Кърмене

Цисплатин се отделя в кърмата. Кърмене по време на терапията с Цисплатин Ебеве е противопоказно.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания върху способността за шофиране и работа с машини. Способността за шофиране и работа с машини може да се влоши, поради възможност от развитие на широк спектър нежелани лекарствени реакции (като невротоксичност).

Пациенти, страдащи от тези ефекти (напр. сънливост или гадене) трябва да избягват шофирането и работата с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са свързани с приложената доза и са кумулативни.

Най-често докладваните (> 10%) нежелани лекарствени реакции на цисплатин са били хематологични (левкопения, тромбоцитопения и анемия), стомашно-чревни (анорексия, гадене, повръщане и диария), нарушения на слуха, бъбречни нарушения (бъбречна недостатъчност, нефротоксичност, хуперурикемия) и треска.

Сериозни токсични ефекти върху бъбреците, костния мозък и слуха са били докладвани от около 1/3 от пациентите, на които е била приложена еднократна доза Цисплатин: ефектите обикновено са дозо-зависими и кумулативни. Ототоксичността при деца може да бъде изразена в тежка степен.

Честотата на нежеланите реакции е дефинирана както следва: много често ($\geq 1/10$); често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечесто ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($\leq 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица на нежеланите лекарствени реакции, съобщавани по време на клиничните и постмаркетинговите проучвания:

Инфекции и инфестации	
Чести	Сепсис

С неизвестна честота	Инфекции ^a (инфекциозни усложнения, при някои пациенти с фатален изход)
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	Костномозъчна недостатъчност, тромбоцитопения, левкопения, анемия
С неизвестна честота	Хемолитична анемия на <i>Coombs</i>
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
Нечести	Остра левкемия
Нарушения на имунната система	
Нечести	Анафилактични ^b реакции (едем на лицевите тъкани, хриптене, бронхоспазм, тахикардия, хипотония)
Нарушения на ендокринната система	
С неизвестна честота	Повишени нива на кръвната амилаза, неправилна секреция на антидиуретичния хормон
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Хипонатриемия
Нечести	Хипомагнезиемия
Редки	Хиперхолестролемия
Много редки	Повишени стойности на желязо
С неизвестна честота	Дехидратация, хипокалиемия, хипофосфатемия, хиперурикемия, хипокалциемия, тетания
Нарушения на нервната система	
Редки	Конвулсии, периферна невропатия, левкоенцефалопатия, обратим синдром на задна левкоенцефалопатия
С неизвестна честота	Мозъчно-съдов инцидент (инсулт), хеморагичен инсулт, исхемичен инсулт, агеузия, церебрален артерит, симптом на <i>Lhermitte</i> , миелопатия, автономна невропатия
Нарушения на очите	
С неизвестна честота	Замъглено зрение, придобита цветна слепота, кортикална слепота, неврит на очния нерв, едем на папилата, пигментация на ретината
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Ототоксичност
С неизвестна честота	Тинитус, глухота
Сърдечни нарушения	
Чести	Аритмия, брадикардия, тахикардия
Редки	Инфаркт на миокарда
Много редки	Сърдечен арест
С неизвестна честота	Сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения	
Чести	Венозна тромбоемболия
С неизвестна честота	Тромботична микроангиопатия (хемолитичен уремичен синдром), феномен на <i>Raynaud</i>
Стомашно-чревни нарушения	
Редки	Стоматит
С неизвестна честота	Повръщане, гадене, безапетитие, хълцане, диария
Хепатобилиарни нарушения	
С неизвестна честота	Повишение на стойностите на чернодробните ензими, повишено ниво на билирубин в кръвта
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
С неизвестна честота	Белодробна емболия



Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
<i>С неизвестна честота</i>	Обрив, алоpecia
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
<i>С неизвестна честота</i>	Мускулни спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
<i>С неизвестна честота</i>	Остра бъбречна недостатъчност, бъбречна недостатъчност (включително повишени стойности на урея и креатинин, пикочна киселина и/или понижен креатининов клирънс), тубулни нарушения
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
<i>Нечести</i>	Абнормна сперматогенеза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
<i>Много чести</i>	Пирексия
<i>С неизвестна честота</i>	Астения, неразположение, екстравазиране ^d (с последваща токсичност за меките тъкани, включваща целулит, фиброза и некроза, болка, едем и еритем)

- Усложнения след инфекции са довели до смърт при някои пациенти.
- Симптомите докладвани при анафилактичните реакции, като лицев оток (PT-face oedema), хриптене, бронхоспазм, тахикардия и хипотония ще бъдат включени в скоби при анафилактични реакции в таблицата за честота на НЛР.
- Увеличаването на уреята и креатинина, серумната пикочна киселина и/или намаляването на креатининовия клирънс се отнасят към бъбречната недостатъчност/нарушение.
- В резултат на екстравазацията се появява местна токсичност на меките тъкани, включително целулит, фиброза и некроза (обща), болка (обща) и еритема (обща).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9. Предозиране

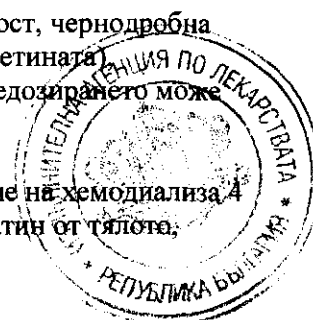
Необходимо е специално внимание, за да се предотвратят случаите на предозиране поради небрежност.

При предозиране е възможно усилване на описаните токсични ефекти. Провеждане на необходимото хидратиране и осмотична диуреза, приложени веднага след предозирането, биха могли да спомогнат за намаляване токсичността на Цисплатин Ебеve.

При предозиране ($\geq 200 \text{ mg/m}^2$) може директно да се засегне дихателния център, което да причини животозастрашаващи дихателни смущения и нарушаване на киселинно-алкалното равновесие, поради преминаване през кръвно-мозъчната бариера.

Острото предозиране с цисплатин може да доведе до бъбречна недостатъчност, чернодробна недостатъчност, глухота, зрителна токсичност (включително отлепване на ретината), значителна миелосупресия, нелечимо гадене и повръщане и/или неврит. Предозирането може да бъде фатално.

Няма специфичен антидот при предозиране с цисплатин. Дори при започване на хемодиализа 4 часа след предозирането, тя има слаб ефект върху елиминирането на цисплатин от тялото, поради силно и рязко свързване на цисплатин с протеините.



Лечението в случаи на предозиране се състои от общи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични агенти / производни на платината/ АТС код: L01X A01

Цисплатин Ебеве представлява неорганична субстанция съдържаща тежък метал [цис-диамино-дихлоридплатина (II)]. Механизъм на действие: ковалентно свързване в ДНК – главно на 7-ма позиция; двойни пречупвания в спиралата на ДНК главно интраверижни и 5% интерверижни; формиране на ДНК адукти и от там инхибиране на ДНК синтеза и инхибиране на транскрипцията. В по-малка степен се инхибира синтеза и на РНК и протеин.

Независимо от това, че вероятно основният механизъм на действие на Цисплатин Ебеве е инхибиране на ДНК синтеза, и други механизми, включително усилване на туморната имуногенност, могат да участват в антинеопластичната му активност. Онкологичните характеристики на Цисплатин Ебеве са сравними с тези на алкилиращите средства. Цисплатин Ебеве притежава също имunosупресивни, радиосенсибилизиращи и антимикробни свойства.

Цисплатин Ебеве вероятно не действа специфично по отношение на клетъчния цикъл.

Цитотоксичният му ефект се дължи на свързване с всички бази на ДНК, като най-предпочитана е N-7 позиция на гуанин и аденозин.

5.2. Фармакокинетични свойства

След i.v. въвеждане, Цисплатин Ебеве бързо се разпределя във всички тъкани; високи концентрации се откриват в черния дроб, простатата и бъбреците, малко по-ниски в пикочния мехур, мускулите, тестисите, панкреас и далака и най-ниски в тънките черва, надбъбреци, сърце, бял дроб, главен и малък мозък. Над 90% от общия плазмен Цисплатин Ебеве се свързва необратимо с белтъците 2 часа след прилагането му. Свързаната с протеините част не притежава антинеопластична активност. Кинетиката на препарата не е линейна. Той се трансформира в един или повече метаболита без участие на ензими. След i.v. болусна инжекция на 50-100 mg/m² елиминирането от плазмата е двуфазово. Налице са данни за следните времена на полуживот при хора:

$t_{1/2}$ (разпределение): 10-60 минути;

$t_{1/2}$ (терминално): около 2-5 дни.

Поради екстензивното белтъчно свързване на платината, се получава удължена или непълна екскреторна фаза с кумулативна екскреция в урината на общо 27-45% от приложената доза за 84 до 120 часа. След продължителна инфузия в урината се отделя по-голямата част от дозата. Екскрецията във фекалиите е минимална с малки количества платина, които се откриват в жлъчния секрет и дебелото черво. Плазменият полуживот се увеличава при асцит, поради висока степен на белтъчно свързване на Цисплатин Ебеве.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Хронична токсичност

В случаи на хронична токсичност се наблюдават симптоми на бъбречно увреждане, потискане на костния мозък, гастроинтестинални смущения и ототоксичност.

Мутагенност и канцерогенност



Мутагенността на Цисплатин Ебеве е доказана в голям брой "in vitro" и "in-vivo" проучвания (хромозомни аберации в животински клетки от тъканна култура и в бактериални тестове). Тя оказва канцерогенен ефект при продължително изпитване при мишки и плъхове.

Репродуктивна токсичност

Фертилитет: подтискане на гонадите, водещо до аменорея или азоспермия, понякога до необратимо увреждане (стерилитет).

Бременност и кърмене: Цисплатин притежава ембриотоксичен и тератогенен ефект по отношение на мишки и плъхове (налице са научни съобщения за малоформации при двата вида). Цисплатин Ебеве се открива в кърмата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Хлороводородна киселина 10% m/m
Вода за инжекции.

6.2. Несъвместимости

Цисплатин Ебеве влиза в химична реакция с алуминий и образува черен преципитат от платина. Да се избягва употребата на всички съдържащи алуминий венозни системи, игли, катетри и спринцовки.

Инфузионният разтвор не трябва да се смесва с други лекарствени продукти с изключение на онези посочени в раздел 6.6.

Цисплатин Ебеве 0,5 mg/ml е концентрат, който не трябва да се разрежда само с чист 5% разтвор на глюкоза или с чист 5% разтвор на манитол, а с разтвори съдържащи допълнително натриев хлорид, както е указано в точка 6.6.

Антиоксиданти, като (натриев метабисулфит), бикарбонати (натриев бикарбонат), сулфати, флуорурацил и паклитаксел, може да инактивират Цисплатин Ебеве в инфузионната система.

6.3. Срок на годност

2 години

След разреждане: от физико-химична гледна точка Цисплатин Ебеве е стабилен 48 часа при съхранение в хладилник (2-8°C), предпазен от светлина, след разреждане до концентрация 0,10 mg/ml със следните инфузионни разтвори:

- 0,9% натриев хлорид;
- смес 0,9% натриев хлорид и 5% глюкоза в съотношение (1:1);
- смес 0,9% натриев хлорид и 5% манитол в съотношение (1:1).

От микробиологична гледна точка готовият разтвор трябва да се използва незабавно. В случай, че готовият разтвор не се използва незабавно, ползвателят е отговорен за времето и условията на съхранението му преди употреба.

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Да не се замразява.



6.5. Данни за опаковката

Флакон: кехлибар, стъкло тип I, вместимост 20 ml, 50 ml, 100 ml със хлорбутилова гумена запушалка с алуминев обков.

Всеки флакон съдържа 20 ml, 50 ml или 100 ml концентрат за приготвяне на инфузионен разтвор.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Цисплатин Ебеве 0,5 mg/ml е концентрат за инфузионен разтвори за i.v. употреба и трябва да се разрежда.

При приготвяне на инфузионния разтвор трябва да се избягва употребата на всички съдържащи алуминий венозни системи, игли, катетри и спринцовки, които могат да влезат в досег с Цисплатин Ебеве (виж раздел 6.2.).

Приготвянето на готовия за употреба инфузионен разтвор трябва да се извършва при асептични условия.

За разреждане на концентрата трябва да се използва един от следните разтвори:

- 0,9% натриев хлорид;
- смес от 0,9% натриев хлорид и 5% глюкоза (1:1), като крайните концентрации са: 0,45% натриев хлорид и 2,5% глюкоза.

В случай, че хидратирането преди манипулацията със Цисплатин Ебеве е невъзможно, концентратът може да бъде разреден с:

- смес от 0,9% натриев хлорид и 5% манитол (1:1), като крайните концентрации са: 0,45% натриев хлорид и 2,5% манитол.

Необходимото количество (доза) от концентрата Цисплатин Ебеве 0,5 mg/ml пресметнато според инструкциите в точка 4.2 трябва да бъде разтворено в 1-2 l от един от горепосочените разтвори.

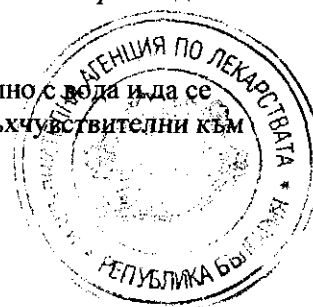
Цисплатин Ебеве трябва да се прилага само посредством интравенозна инфузия (виж раздел 4.2.).

Да се използват само чисти и безцветни разтвори.

За еднократна употреба.

Както при всички цитостатици, така и с Цисплатин Ебеве трябва да се работи изключително внимателно: с ръкавици, маска и защитно облекло. При възможност трябва да се работи със защитна качулка. Да се избягва контакт с кожа и/или лигавици. Бременни жени не трябва да влизат в контакт с Цисплатин Ебеве.

При попадане върху кожата, засегнатият участък следва да се изплакне обилно с вода и да се намаже с крем, в случай че се появи щипане. (Забележка: някои хора са свръхчувствителни към платина и биха могли да проявят кожна реакция).



Всички материали, използвани за приготвяне, прилагане или други, които са били в контакт с Цисплатин Ебеве, трябва да бъдат унищожени в съответствие със съществуващите наредби за работа с цитотоксични средства.

Да се съблюдават указанията за работа с цитотоксични лекарствени продукти!

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EBEWE Pharma Ges.m.b.h. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 9900408

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Първо РУ: 29.12.1999
Последно подновяване: 20.06.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2020

