

CISPLATIN PLIVA 10

CISPLATIN PLIVA 50

cisplatinum

Sastav

Jedna bočica CISPLATIN PLIVA 10 sadržava 10 mg cisplatina.

Jedna bočica CISPLATIN PLIVA 50 sadržava 50 mg cisplatina.

Pomoćne tvari: natrijev klorid, voda za injekcije, kloridna kiselina i/ili natrijev hidroksid.

Farmaceutski oblik i veličina pakovanja

Koncentrat otopine za infuziju;	10 bočica po 20 ml (Cisplatin Pliva 10)
	1 bočica po 100 ml (Cisplatin Pliva 50)

Farmakoterapijska skupina

Pripravci za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori; antineoplastici; ostali antineoplastici; spojevi platine

Nositelj odobrenja i proizvođač

 **PLIVA**

PLIVA HRVATSKA, d.o.o.

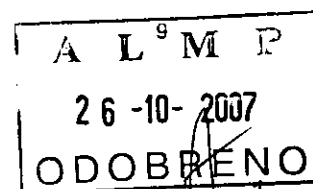
Zagreb, Ulica grada Vukovara 49

Način i mjesto izdavanja

Na recept, u ljekarni.

Terapijske indikacije

Cisplatin je citostatik s širokim spektrom djelovanja posebice kod monoterapije solidnih tumora ali se najčešće koristi u kombiniranoj terapiji tumora testisa i ovarija, posebice u kombinaciji s vinblastinom, bleomicinom, etoposidom i doksorubicinom. Također se koristi u terapiji tumora genitourinarnoga trakta, glave i vrata, pluća i gastrointestinalnoga trakta.



Kontraindikacije

Cisplatin je kontraindiciran kod bolesnika:

- preosjetljivih na cisplatin ili druge spojeve koji sadrže platinu
- s oštećenjem bubrežne funkcije,
- u stanju dehidracije (pre- i post- hidracija su potrebne kako bi se preveniralo teško oštećenje bubrežne funkcije),
- s mijelosupresijom,
- s oštećenjem sluha,
- neuropatijom uzrokovanom cisplatinom
- u trudnoći i tijekom dojenja,
- koji istodobno dobivaju cjepivo protiv žute groznice ili profilaktički koriste fenitoin.

Mjere opreza

Između cisplatina i aluminijske soli dolazi do reakcije i stvaranja crnog taloga. Stoga je važno da se tijekom pripremanja otopine za infuziju ne koriste i.v. pribori, igle, kateteri ili štrcaljke koje sadrže aluminij. U otopinu za infuziju ne smije se dodavati druge lijekove ili aditive.

Cisplatin uzrokuje kumulativnu nefrotoksičnost. Prije svakog ciklusa liječenja treba provjeriti da nema simptoma periferne neuropatije.

Nefrotoksičnost se može spriječiti održavanjem primjerenosti hidriranosti prije, tijekom i nakon intravenske infuzije cisplatine.

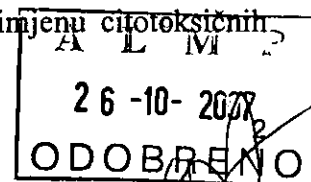
Važno je da bolesnik pije dostatne količine tekućine tijekom 24 sata po primitku cisplatina, kako bi se osiguralo odgovarajuće izlučivanje urina.

Budući da je nefrotoksičnost kumulativna, prije početka liječenja i prije svakog idućeg ciklusa treba provjeriti vrijednosti serumskog kreatinina, uree u plazmi ili klirensa kreatinina, kao i koncentracije magnezija, natrija, kalija i kalcija. Cisplatin se ne smije davati u razmacima kraćim od 2-3 tjedna.

Budući da je ototoksičnost kumulativna, prije početka liječenja i prije svakog idućeg ciklusa treba obaviti audiometrijske pretrage.

Jednom tjedno treba provjeravati krvnu sliku. Redovito treba provjeravati jetrinu funkciju. I neurološke preglede treba obavljati redovito.

Cisplatin se smije primjenjivati samo na odjelima specijaliziranim za primjenu citotoksičnih



lijekova.

Pripremljena otopina treba biti zaštićena od svjetla tijekom primjene.

Interakcije

Istodobnom primjenom mijelosupresiva ili zračenja pojačati će se mijelosupresijsko djelovanje cisplatine.

Za vrijeme liječenja cisplatinom koncentracije antikonvulziva u plazmi mogu se smanjiti do subterapijskih.

Nefrotoksičnost izazvana cisplatinom može se pojačati istodobnom primjenom antihipertenziva koji sadržavaju furosemid, hidralazin, diazoksid i propanol.

Istodobnom primjenom nefrotoksičnih (npr. cefalosporini, aminoglikozidi i amfotericin B) ili ototoksičnih (npr. aminoglikozidi) lijekova pojačava se djelovanje cisplatine na te organe. Za vrijeme i nakon liječenja cisplatinom savjetuje se oprez pri primjeni lijekova koji se pretežno uklanjaju putem bubrega, npr. citostatika poput bleomicina i metotreksata, zbog mogućeg smanjenja bubrežnog klirensa.

Ako se alopurinol, kolhicin, probenecid ili sulfinpirazon daju istodobno s cisplatinom, može se pokazati potrebnim smanjiti njihovu dozu jer cisplatin povisuje serumske koncentracije mokraćne kiseline.

Osim u bolesnika koji dobivaju dozu višu od 60 mg/m^2 i čija je sekrecija urina manja od 1000 ml/24 sata, ne smije se primijeniti forsirana diureza diureticima petlje, zbog mogućeg oštećenja urinarnog trakta i ototoksičnosti.

Istodobna primjena antihistaminika, buklicina, ciklizina, loksapina, meklozina, fenotijazina, tioksantena ili trimetobenzamida može prikriti simptome ototoksičnosti (puput vrtoglavice, tinitusa).

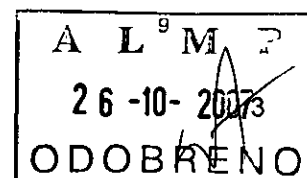
Pri istodobnoj primjeni s ifosfamidom povećava se izlučivanje proteina.

Prijavljeno je da se ototoksičnost cisplatine pojačava pri njegovoj istodobnoj primjeni s ifosfamidom, lijekom koji nije ototoksičan kada se primjenjuje sam.

U randomiziranim ispitivanjima kod bolesnika s uznapredovalim karcinomom jajnika utjecaj na terapiju je bio negativan prilikom istodobne primjene piridoksina i heksametilmelamina.

Kad se cisplatin daje u kombinaciji s bleomicinom i vinblastinom, može doći do Raynaud-fenomena.

Dokazano je da liječenje cisplatinom, kojem je prethodila infuzija paklitaksela, može dovesti do



smanjenja klirensa paklitaksela za 70 – 75 % i stoga pojačati neurotoksičnost (kod 70 % bolesnika ili čak i više).

U studiji s bolesnicima oboljelim od karcinoma s metastazama ili uznapredovalim tumorom, docetaksel u kombinaciji s cisplatinom inducira teže neurotoksične učinke (ovisne o dozi i osjetljivosti) nego što ih izaziva svaki lijek pojedinačno u jednakim dozama.

U nekoliko slučajeva su zabilježene smanjene vrijednosti litija u krvi, kad se cisplatin primjenjivao u kombinaciji s bleomicinom i etopozidom. Stoga je kod bolesnika liječenih tim kombinacijama potrebno pratiti vrijednosti litija u krvi.

Cisplatin može smanjiti apsorpciju fenitoina, što dovodi do smanjenje kontrole epilepsije kad se fenitoin daje kao trenutna terapija. Tijekom liječenja s cisplatinom strogo je kontraindicirano početi s novim antikonvulzivnim liječenjem fenitoinom.

Kelatni agensi kao npr. penicilamin mogu smanjiti učinkovitost cisplatina.

Visoka intraindividualna varijabilnost koagulabilnosti tijekom bolesti i mogućnost interakcije između oralnih antikoagulanasa i antikancerogene kemoterapije zahtijeva povećanu učestalost praćenja protrombinskog vremena.

Kod istodobne uporabe cisplatina i ciklosporina, treba uzeti u obzir mogućnost neprimjerene imunosupresije i povećanog rizika od limfoproliferacije.

Uporaba vakcina sa živim virusima se ne preporuča davati tijekom tri mjeseca po prestanku liječenja cisplatinom.

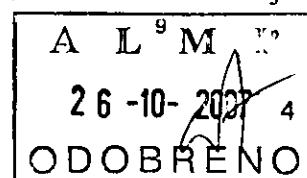
Vakcina protiv žute groznice je strogo kontraindicirana zbog rizika od fatalne sistemske vakcinalijske bolesti.

Novije studije pokazuju o mogućem pojačanom učinku radioterapije kad se primjenjuje istovremeno s cisplatinom.

Posebna upozorenja

Nužan je poseban oprez u bolesnika s akutnim bakterijskim i virusnim infekcijama. Cisplatin izaziva kumulativnu nefrotoksičnost, koja se može pojačati aminoglikozidnim antibioticima. Prije početka liječenja i prije svakog idućeg ciklusa treba provjeriti vrijednosti serumskog kreatinina, uree u plazmi ili klirensa kreatinina, kao i koncentracije magnezija, natrija, kalija i kalcija.

Pri uzimanju cisplatine prijavljena je i pojava reakcija nalik na anafilaktične. Te su se reakcije



javljale nekoliko minuta nakon početka primjene u bolesnika koji su već ranije primali cisplatin, a ublažavale su se primjenom adrenalina, steroida i antihistaminika.

Utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i strojevima

Nisu poznati učinci cisplatina na sposobnost upravljanja motornim vozilima ni strojevima. Ipak, zbog profila nuspojava (središnji živčani sustav i posebna osjetila) može se smanjiti bolesnikova sposobnost upravljanja motornim vozilima i strojevima.

Trudnoća i dojenje

Nema odgovarajućih podataka o primjeni cisplatina u trudnica, ali se na osnovu njegovih farmakoloških svojstava mogu očekivati ozbiljni porođajni defekti. Studije u životinja su pokazale reproduktivnu toksičnost i transplacentarnu karcinogenost. Njegova primjena u trudnica je kontraindicirana..

Bolesnike u reproduktivnoj dobi treba upozoriti o mogućim rizicima za fetus (genotoksičnost, embriotoksičnost, teratogenost) tijekom terapije s cisplatinom. Kontracepcija se preporučuje najmanje 6 mjeseci nakon prestanka terapije cisplatinom. Isto vrijedi za muškarce i za žene. Konzultacija sa stručnjakom za genetiku se preporučuje bolesnicima koji žele dijete nakon završetka liječenja.

Cisplatin se izlučuje u majčino mlijeko. Njegova primjena u dojilja je kontraindicirana

Doziranje i način uporabe

Monoterapija

Preporučuju se dva režima doziranja:

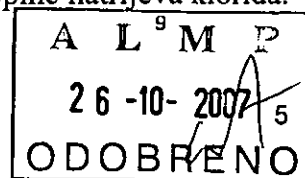
- Jednokratna doza od 50-120 mg/m², svaka 3-4 tjedna
- 15-20 mg/m² tjelesne površine/dan tijekom 5 dana, svaka 3-4 tjedna.

Kombinirano liječenje

Prema postojećim protokolima u kojima se kombinira s drugim lijekovima, uobičajena doza cisplatina je ≥ 20 mg/m² tjelesne površine i daje se jednokratno svaka 3-4 tjedna.

Da bi se pospješila diureza, preporučuje se hidracija bolesnika s 1-2 litre tekućine u infuziji, 8-12 sati prije primjene cisplatine.

Sadržaj bočice razrijedi se u dvije litre prikladnog otapala, poput 0,9 % otopine natrijeva klorida.



Preporučuje se da infuzija traje 6-8 sati. Diureza se može olakšati dodavanjem infuzijskoj otopini 37,5 g manitola.

Tijekom 24 sata nakon infuzije treba održavati primjerenu hidraciju i izlučivanje urina.

Idući ciklus liječenja cisplatinom ne treba započeti sve dok vrijednost serumskog kreatinina ne bude niža od 1,5 mg/100 ml (130 mcgmol/l) i/ili vrijednost ureje u krvi ne bude niža od 55 mg/100 ml (9 mmol/l). Idući ciklus liječenja cisplatinom ne treba započeti sve dok vrijednosti krvnih elemenata ne budu u prihvatljivim rasponima. Ne treba ga započeti ni prije negoli se audiometrijom ne potvrdi da je oštrina sluha uredna.

Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije uporabe, kadgod to spremnik i otopina dopuštaju, pregledati vizualno, kako bi se uočila moguća prisutnost krutih čestica ili promjena boje.

Djeca

Dozu ne treba prilagođavati.

Starije osobe

Dozu ne treba prilagođavati.

Upute o uporabi/rukovanju¹

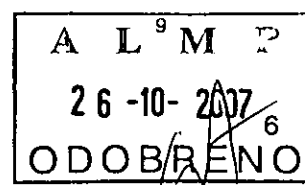
Za pripremu otopine cisplatina za infuziju potrebno je iskusno osoblje koje je educirano za rukovanje citotoksičnim lijekovima.

Priprema infuzije se mora obavljati u za to priređenom prostoru. Tijekom pripreme lijeka osoblje mora imati zaštitnu pregaču, rukavice, masku i odgovarajuću zaštitu za oči. Trudnicama se ne preporučuje rukovanje citotoksičnim tvarima.

Kontaminacija: Ukoliko slučajno dođe do kontakta otopine s kožom ili okom, to područje je potrebno odmah dobro isprati tekućom vodom ili fiziološkom otopinom. Može se upotrijebiti kremu za ublažavanje prolazne nadraženosti kože. Ako je zahvaćeno oko treba tražiti savjet liječnika.

U slučaju prolijevanja otopine, dvije osobe moraju uz prethodno stavljanje zaštitnih rukavica pokupiti prolivenu otopinu sa spužvom koja postoji za tu svrhu. Potrebno je isprati površinu jedan put s otopinom NaOH i dva puta s vodom. Spužve i prolivenu otopinu treba staviti u plastičnu vreću, označiti riječima "CITOTOKSIČNI OTPAD" i spaliti.

Otpad: igle, ambalažu, upijajući materijali, otopine i sav drugi materijal koji je bio u dodiru s cisplatinom treba se staviti u plastičnu vreću ili nepropusni spremnik i spaliti na 1000 °C.



¹ Rukovanje lijekom se vrši u skladu s Naredbom o načinu rukovanje lijekovima koji sadrže citotoksične supstancije (N.N. br. 30/91) Ministarstva zdravstva

P r e d o z i r a n j e

Pri akutnom predoziranju mogući su zatajenje bubrega, zatajenje jetre, gluhoća, oftalmička toksičnost uključivši odlupljenje mrežnice, znatna mijelosupresija, tvrdokorna mučnina i povraćanje. Pri predoziranju je moguć i smrtni ishod.

Svako predoziranje ($>200 \text{ mg/m}^2$) može izravno utjecati na centar za disanje i izazvati za život opasnu disfunkciju disanja, uz poremećaj acido-bazne ravnoteže nakon prolaska lijeka kroz krvno-moždanu zapreku. U slučaju predoziranja liječenje je simptomatsko.

Nuspojave

Nuspojave su ovisne o dozi i mogu imati kumulativni učinak.

Teški oblik mučnine i povraćanja su se javili kod većine bolesnika tijekom liječenja s cisplatinom; mučnina može potrajati i do tjedan dana.

Opisani su ozbiljni toksički učinci na bubrege, koštanu srž i sluh kod otprilike jedne trećine bolesnika, koji su dobili pojedinačnu dozu cisplatina; općenito, učinak je povezan s dozom i kumulativan. Ototoksičnost može biti teža kod djece.

Dobrpoćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Cisplatin povećava rizik od sekundarne leukemije. Rizik od sekundarne leukemije je ovisan o dozi i nije povezan sa godinama niti sa spolom.

Karcinogenost je teoretski moguća, (temeljena na mehanizmu djelovanja cisplatina), ali nije dokazana.

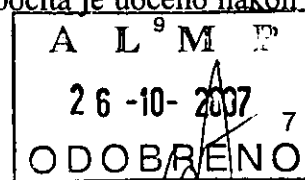
Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo često:

O dozi ovisna, kumulativna i uglavnom reverzibilna leukopenija, trombocitopenija i anemija je uočena kod 25 – 30% bolesnika liječenih cisplatinom.

Često:

Često je primijećeno značajno smanjenje broja bijelih krvnih stanica, otprilike 14 dana nakon uporabe (manje od $1,5 \times 10^9/\text{L}$ kod 5% bolesnika). Smanjenje broja trombocita je uočeno nakon



otprilike 21 dan (manje od 10% bolesnika je imalo manje od $50 \times 10^9/L$) (period oporavka je otprilike 39 dana). Anemija (smanjenje više od 2g hemoglobina) se javlja otprilike s istom učestalošću, ali općenito s kasnijim nastupom od leukopenije i trombocitopenije.

Rijetko:

Nakon završene terapije cisplatinom, opisana je Coombs-pozitivna hemolitička anemija. U literaturi je opisana hemolize koja je vjerojatno uzrokovana cisplatinom. Ozbiljna depresija koštane srži (uključujući agranulocitozu i/ili aplastičku anemiju) se može javiti nakon visokih doza cisplatina.

Poremećaji imunološkog sustava

Manje često:

Alergijske reakcije se mogu pojaviti u obliku osipa, urtikarije, eritema ili svrbeža.

Rijetko:

Opisane su anafilaktičke reakcije. Također su opisane hipotenzija, tahikardija, dispneja, bronhospazam, edem lica i vrućica.

Može biti potrebno liječenje s antihistaminicima, epinefrinom (adrenalinom) i steroidima.

Dokumentirana je imunosupresija.

Endokrini poremećaji

Vrlo rijetko:

Neadekvatna sekrecija ADH.

Poremećaji metabolizma i prehrane

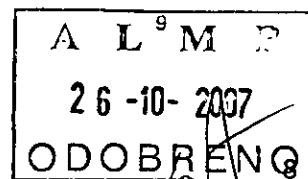
Vrlo često:

Anoreksija.

Rijetko:

Hipomagenzijemia, hipokalcemija, hiponatremija, hipofosfatemija i hipokaliemija sa grčevima mišića i/ili EKG promjenama se mogu javiti kao posljedica oštećenja bubrega uzrokovanog cisplatinom, što smanjuje tubularnu reapsorpciju kationa.

Hiperkolesterolemija.



Poremećaji živčanog sustava

Često

Neurotoksičnost uzrokovana cisplatinom je karakterizirana perifernom neuropatijom (tipično bilateralnom i senzornom), rijetko gubitkom okusa ili taktilne funkcije, ili retrobulbarnim neuritisom sa znakovima gubitka vida i cerebralne disfunkcije (konfuzija, usporen govor, pojedinačni slučajevi kortikalnog sljepila, gubitak pamćenja, paraliza). Opisani su Lhermitte-ov znak, autonomna neuropatija i mijelopatija kralješnične moždine.

Rijetko:

Gubitak vitalnih funkcija mozga (uključujući jedan slučaj akutne cerebrovaskularne komplikacije, cerebralnog arteritisa, okluziju karotidne arterije i encefalopatiju)

Liječenje cisplatinom se treba prekinuti u slučaju pojave jednog od navedenih cerebralnih simptoma. Neurotoksičnost uzrokovana cisplatinom može biti reverzibilna. Ipak, neurotoksičnost je reverzibilna kod 30 – 50% bolesnika, čak i nakon prekida terapije. Neurotoksičnost se može javiti nakon prve doze cisplatina, ili nakon dugotrajne terapije. Teška neurotoksičnost se može javiti kod bolesnika koji su primali cisplatin u visokim dozama kroz duže vrijeme.

Poremećaji oka

Rijetko:

Gubitak vida tijekom kombiniranog liječenja s cisplatinom. Nakon primijenjenih visokih doza cisplatina opisani su oštećenja vida (percepcija boja) i kretnji oka.

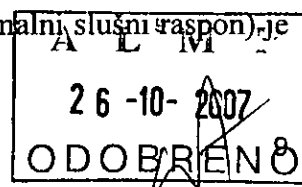
Vrlo rijetko:

Papiloedem, optički neuritis i cerebralno sljepilo su opisani nakon liječenja s cisplatinom. Opisan je samo jedan slučaj unilateralnog retrobulbarnog neuritisa sa gubitkom oštrine vida nakon kombinirane kemoterapije koja je uslijedila nakon terapije s cisplatinom.

Poremećaji uha i labirinta

Vrlo često:

Oštećenje sluha je dokumentirano u otprilike 31% bolesnika liječenih s 50 mg/m² cisplatina. Oštećenje je kumulativno, može biti ireverzibilno i ponekad ograničeno na jedno uho. Ototoksičnost se manifestira kao zvonjenje u ušima i/ili oštećenje sluha na većim frekvencijama (4000 – 8000 Hz). Oštećenje sluha na frekvencijama 250 – 2000 Hz (normalni slušni raspon) je



zabilježen kod 10 – 15% bolesnika.

Često:

Mogu se javiti gluhoća i vestibularna toksičnost u kombinaciji s vrtoglavicom. Prethodno ili istovremeno radijacijsko liječenje glave povećava rizik od gubitka sluha.

Rijetko:

Bolesnici mogu izgubiti mogućnost vođenja normalne konverzacije. Cisplatinom inducirano oštećenje sluha može biti ozbiljno kod djece i kod starijih bolesnika.

Srčani poremećaji

Često:

Srčane dizritmije uključujući bradikardiju, tahikardiju i ostale EKG promjene kao npr. promjene ST-segmenta, ishemički znakovi koji su primijećeni posebice u kombinaciji s drugim citostaticima.

Rijetko:

Može se javiti infarkt miokarda, čak nekoliko godina nakon kemoterapije.

Vrlo rijetko:

Zabilježen je srčani arest nakon liječenja s cisplatinom u kombinaciji s drugim citotoksičnim lijekovima.

Krvožilni poremećaji

Rijetko:

Hipertenzija .

Vrlo rijetko:

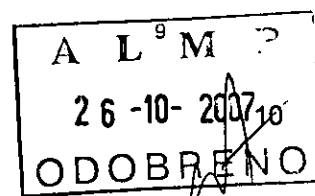
Vaskularni poremećaji (cerebralna ili koronarna ishemija, oštećenje periferne cirkulacije koja je povezana s Raynaud – sindromom) su bili povezani s kemoterapijom cisplatinom.

Trombotička mikroangiopatija povezana s hemolitičko - uremički sindrom.

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često:

Mučnina, povraćanje i proljev se javljaju između 1 i 4 sata nakon uporabe cisplatina. Ti simptomi nestaju kod većine bolesnika nakon 24 sata. Manje ozbiljna mučnina i anoreksija mogu biti prisutne do sedam dana nakon liječenja.



Manje često:

Okus metala u desnim.

Rijetko:

Oralni mukozitis

Poremećaji jetre i žuči

Često:

Jetrena disfunkcija sa porastom serumskih transaminaza i bilirubina, koji su reverzibilni.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često:

Alopecija

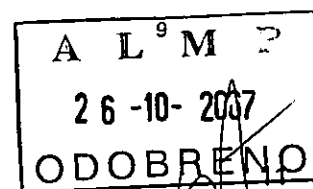
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Vrlo često:

Bubrežna disfunkcija nakon pojedinačne ili višekratnih doza cisplatina. Blaga, reverzibilna bubrežna disfunkcija se može javiti nakon pojedinačne doze cisplatina ($20 \text{ mg/m}^2 < 50 \text{ mg/m}^2$). Upotreba pojedinačne visoke doze ($50 - 100 \text{ mg/m}^2$), ili ponovljena dnevna upotreba cisplatina može uzrokovati bubrežno zatajenje sa tubularnom nekrozom koje se očituje kao uremija ili anurija. Bubrežno zatajenje može bit ireverzibilno.

Nefrotoksičnost je kumulativna i može se javiti 2-3 dana ili dva tjedna nakon prve doze cisplatina. Mogu porasti serumske razine kreatinina i ureje. Forsirana diureza pomoću hidracije ili s hidracijom i odgovarajućim diureticima prije i poslije primjene cisplatina, smanjuje rizik od nefrotoksičnosti. Nefrotoksičnost je uočena kod 28-36% bolesnika koji nisu imali odgovarajuću hidraciju nakon pojedinačne doze od 50 mg/m^2 cisplatina.

Hiperuricemija se javlja asimptomatski ili kao giht. Hiperuricemija je zabilježena kod 25 – 30% bolesnika zajedno s nefrotoksičnošću. Hiperuricemija i hiperalbuminemija su predisponirajući čimbenici za cisplatinom induciranu nefrotoksičnost.



Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Manje često:

Disfunkcionalna spermatogeneza i ovulacija, bolna ginekomastija.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često:

Lokalni edem i bol, eritem, kožne ulceracije i flebitis se mogu javiti na mjestu primjene injekcije nakon intravenske primjene.

Pretrage

Rijetko:

Povišena serumska amilaza. Zabilježene su smanjene razine albumina koje mogu biti povezane s liječenjem cisplatinom.

Vrlo rijetko:

Povećane koncentracije željeza.

O svakoj nuspojavi valja obavijestiti liječnika ili ljekarnika.

Rok valjanosti

Označen je na pakovanju.

Lijek se ne smije rabiti nakon isteka roka valjanosti.

Način čuvanja lijeka

Čuvati pri temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, zaštićeno od svjetla.

Razrijeđenu otopinu treba pripremiti neposredno prije primjene. Ostatak koncentrata otopine za infuziju treba potrošiti istog dana. Tijekom aplikacije otopina mora biti zaštićena od svjetla.

Pripravljenu otopinu za infuziju ne bi trebalo držati na temperaturi nižoj od sobne.

LIJEK VALJA ČUVATI IZVAN DOSEGA DJECE !

Broj i datum Rješenja:

Izrada upute

Svibanj, 2007.

