

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	3771 / 11.12.08
Одобрено:	26 / 11.11.08

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
SINPLATIN
СИНПЛАТИН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SINPLATIN 1mg/ml concentrate for solution for infusion
СИНПЛАТИН 1mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество в 1 флакон от 10 ml концентрат за инфузионен разтвор: 10 mg цисплатин (1 mg/ml cisplatin)
Лекарствено вещество в 1 флакон от 50 ml концентрат за инфузионен разтвор: 50 mg цисплатин (1 mg/ml cisplatin)

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Бистър бледо жълт разтвор
Концентрат за инфузионен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Cisplatin предизвиква значими отговори при множество малигнени заболявания. Продуктът, в комбинация с други химиотерапевтици, се прилага обикновено за лечението на следните солидни малигнени заболявания:

- Тестикуларни тумори (вкл. герминативно-клетъчни с екстрагонадна локализация);
- Овариален карцином;
- Белодробен карцином (дребноклетъчен и недребноклетъчен);
- Злокачествено новообразувание на главата и шията.

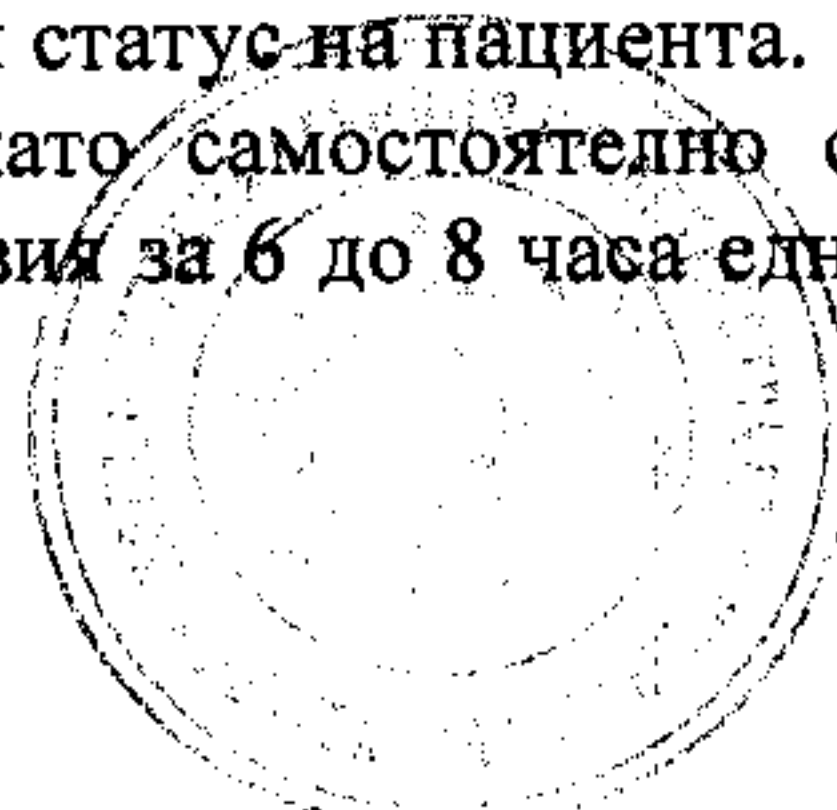
В допълнение, cisplatin показва противотуморна активност при следните тумори:

- Карцином на шийката на матката;
- Злокачествено новообразувание на пикочния мехур;
- Остеосаркома;
- Меланома;
- Невробластома;
- Карцином на хранопровода.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Sinplatin се прилага в самостоятелна и комбинирана химиотерапия под строг медицински контрол. Използват се различни дози и схеми. С оглед постигане на максимален ефект при минимални нежелани реакции, дозата на продукта трябва се базира на клиничния, бъбречния и хематологичния статус на пациента.

Обичайните дози при интравенозно приложение като самостоятелно средство варират от 50 до 120 mg/m² чрез интравенозна инфузия за 6 до 8 часа еднократно



на всеки 3-4 седмици според типа на тумора и състоянието на пациента (вкл. Бъбречна функция и всякаква предишна химио/лъчетерапия) или 15-20 mg/m² дневно чрез интравенозна инфузия да пет последователни дни, като се повтаря на всеки 3-4 седмици. При комбинирано приложение с други цитотоксични продукти, може да се наложи дозата да се адаптира, като се използват дози от 20 mg/m² и по-високи на всеки 3-4 седмици.

Въпреки че обикновено се назначава интравенозно, продуктът може да се въведе и интраперитонеално при пациенти с интраперитонеално малигнено заболяване (напр. овариален карцином). По този начин се постигат наситени градиенти на концентрацията между интраперитонеалните и плазмени лекарствени нива.

Алуминий-съдържащо оборудване не трябва да се използва за приложението на Sinplatin.

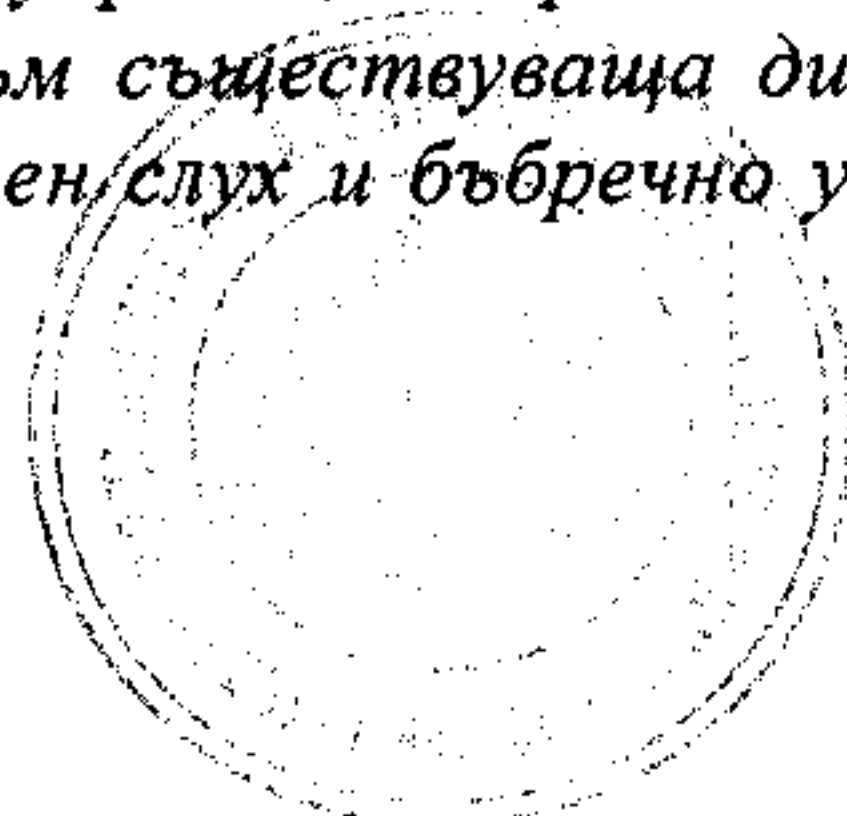
При прилагане на продукта трябва да се съблюдават следните принципи:

1. Sinplatin трябва да се прилага като венозен разтвор, съдържащ поне 0,3 процентен разтвор на натриев хлорид. Това количество на хлорния йон е важно за поддържане стабилността на цисплатина във венозния разтвор. Лекарството трябва да се разтвори в 0,9 процентен физиологичен разтвор или в 1/2 или 1/3 физиологичен разтвор с 5 процента декстроза.
2. Отделяне на урина от 100 ml/час или повече намалява до минимум нефротоксичността на продукта. Това може да бъде осъществено чрез предварително хидратиране на пациенти с 2 l от съответния венозен разтвор и подобно хидратиране след приложението на цисплатин (препоръчва се 2,500 ml/m²/24 часа). Ако обилното хидратиране е недостатъчно за поддържане на адекватното отделяне на урина, може да се даде осмотичен диуретик като манитол.
3. Цисплатин може да се прилага в инфузия 1mg/минута с хидратиране преди и след прилагане на лекарството, както се препоръчва по-горе. Цисплатин може да бъде прилаган за 6-8 часа с достатъчно течности, за да се поддържа адекватно отделяне на урина по време на и след всеки курс с цисплатин.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към цисплатин или други платина-съдържащи съединения;
- Тежко бъбречно заболяване;
- Генерализирани инфекции]
- Дехидратирани пациенти (необходима е пре-и пост-хидратация за избягване на сериозна бъбречна дисфункция).

Cisplatin индуцира нефротоксичност, миелосупресия, невротоксичност и ототоксичност, която може да се добави към съществуваща дисфункция. Прилагането на *cisplatin* при пациенти с увреден слух и бъбречно увреждане



или потисната функция на костния мозък може да бъде свързано с повишена токсичност. Тези състояния са относителни противопоказания.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Sinplatin е силно токсично лекарство с относително тесен терапевтичен индекс и терапевтичен ефект е необичайно да се появи без токсични прояви.

По тази причина Sinplatin трябва да се прилага в болнични условия под наблюдението на лекар, който има опит в онкологичната химиотерапия.

Препоръчва се специално внимание при пациенти, които страдат от остри вирусни или бактериални инфекции.

Специалните предупреждения се отнасят до следните области:

- **Бъбречна функция**

Продуктът има кумулативна нефротоксичност. Преди началото на лечението със Sinplatin и преди всеки следващ курс на терапия на пациента трябва да се изследват креатинин и пикочна киселина, да се анализират креатининовия клирънс и плазмените концентрации на магнезий, натрий, калий и калций. За осигуряване на добра диуреза и намаляване на бъбречната токсичност е препоръчително продуктът да се прилага като интравенозна инфузия над 6 до 8 часа. Препоръчва се и допълнителна венозна хидратация с 1-2 л течност в продължение на 8 до 12 часа, последвана от адекватна хидратация за следващите 24 часа.

Повторни курсове на лечение със Sinplatin не трябва да се правят докато нивото на серумния креатинин е под 1,5 mg/100 ml или нивото на уреята в кръвта е под 25 mg/ml.

- **Костно-мозъчна функция**

При пациенти, лекувани с продукта трябва да се следи периферната кръвна картина. Въпреки че промените са умерено изразени и обратими, могат да настъпят тромбоцитопения и левкопения. При пациенти с тромбоцитопения се изисква особено внимание при извършване на инвазивни процедури, наблюдение за симптоми на кървене при контузии. Трябва да се провеждат изследвания на урина, изпражнения и стомашно съдържимо за окултни кръвоизливи. При тези пациенти трябва да избягва приемане на ацетилсалицилова киселина и други нестероидни противовъзпалителни средства.

При пациенти с левкопения се изисква наблюдение с оглед поява на симптоми на инфекции, при които може да се наложи прилагането на антибиотици и трансфузии на кръвен продукт.

- **Слух**

Sinplatin може да доведе до кумулативна ототоксичност, която е по-вероятна при високодозовите режими. Преди започване на лечението трябва да се направи аудиометрия, както и при явни промени на слуха. Промените в слуха могат да наложат модификация на дозировката или спиране на лечението.

- **Централна нервна система**



Продуктът може да доведе до невротоксичност. Преди началото на лечението трябва да се проведе неврологичен преглед, тъй като може да се стигне до необратими увреждания при явни неврологични симптоми.

Пациентите трябва да се наблюдават за възможни анафилактични реакции и трябва да е налице подходящо оборудване с готовност за овладяване на такива реакции.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Sinplatin се прилага най-често в комбинация с други антинеопластични лекарства и това може да доведе до адитивна токсичност.

Други лекарствени взаимодействия:

- С нефротоксични лекарства – аминогликозидни антибиотици и амфотерицин В, приложени в рамките на 1-2 седмици след приложението на продукта могат да потнецират неговите нефротоксични ефекти;
- С ототоксични лекарства – комбинирането с аминогликозиди и бримкови диуретици може да причини ототоксичност, особено при съществуващо бъбречно увреждане;
- С лекарства с бъбречна екскреция – продуктът може на промени отделянето на блеомицин и метотрексат и да повиши тяхната токсичност;
- С антиконвулсанти – комбинирането на Sinplatin и фенитоин може да доведе до ниски серумни концентрации на последния и това да наложи промяна на дозировката му;
- С антиподагрозни лекарства – може да се повиши концентрацията на пикочната киселина в кръвта и при пациенти, приемащи алопуринол, колхицин, пробенецид и сулфинпиразон може да се наложи промяна на дозировката им.

Cisplatin-индуцираната нефротоксичност може да се засили при едновременно приемане на антихипертензивни лекарствени продукти, съдържащи фуросемид, хидралазин, диазоксид и пропранолол.

Едновременно прилагане на изофосфамид води до повишена екскреция на протеини и ототоксичността, причинена от cisplatin може да се засили.

Съществуват съобщения за феномен на Рейно, появяващ се при комбинацията блеомицин и винбластин, приложена с или без cisplatin.

4.6. Бременност и кърмене

Sinplatin е тератогенен, ембриотоксичен и канцерогенен при мишки и ембриотоксичен и предизвикващ левкемия при плъхове. По тази причина той се счита за потенциално вреден за плода.

Продуктът е противопоказан по време на бременност и кърмене. Пациентките трябва да бъдат предупреждавани да избягват забременяване по време на лечението.



Мъже, които се лекуват със Sinplatin трябва да ползват бариерни контрацептивни средства.

Не е ясно дали продуктът се отделя в кърмата. Въпреки това не се препоръчва кърмене по време на терапията.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са известни ефекти на Sinplatin, които да повлияват способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

- *Нарушения на кръвта и лимфната система*

Миелосупресия настъпва при 25%-30% от пациентите, лекувани със Sinplatin. Най-ниски стойности на тромбоцити и левкоцити са отбелязани между 18 и 23 ден от курса на терапия (7.5-45). Повечето пациенти се възстановяват до 39 ден (13-62).

Левкопенията и тромбоцитопенията са по-тежки при по-високи дози.

Анемия (спадане на хемоглобина с 2 g/100 ml) настъпва при приблизително същата честота и време, като левкопенията и тромбоцитопенията. Има съобщения за хемолитична анемия с положителен Coombs тест.

Честотата, тежестта и значението на този ефект все още не са установени, но трябва да се има предвид възможността за развитие на хемолиза при всеки пациент, който получава Sinplatin и показва намаляване на стойностите на хемоглобина без причина.

Хемолитичният процес е обратим след прекъсване на терапията.

Тежка миелосупресия (включваща агранулоцитоза и/или апластична анемия) може да настъпи в резултат на лечение с високи дози. Sinplatin увеличава риска от развитие на вторична левкемия, която е дозо-зависима и няма връзка с пола или възрастта на пациента.

- *Нарушения на имунната система*

Съобщава се за следните алергични реакции, проявени при пациенти, които са приемали Sinplatin: анафилактични реакции, изразяващи се в кожен обрив, уртикария, зачервяване или сърбеж. Оток на лицето, хрипове, тахикардия или артериална хипотония възникват рядко, няколко минути след прием на Sinplatin. Тези реакции могат да бъдат лекувани чрез интравенозно приложение на адреналин, кортикостероиди и антихистамини.

Пациентите, лекувани със Sinplatin трябва да бъдат внимателно наблюдавани, поради риск от анафилактични реакции. Изискват се адекватно лечение и оборудване за поддържане на жизнените функции при лечение на тези реакции.

- *Нарушения на метаболизма и храненето*

При пациенти, лекувани със Sinplatin са наблюдавани хипомагнезиемия, хипокалцемя, хипонатремия, хипокалемия и хипофосфатемия вероятно свързани с увреждане на бъбречните тубули.



- Обикновено водно-електролитният баланс се възстановява чрез допълнително приемане на електролити и спиране на лечението с продукта. Наблюдаван е синдром на променена секреция на антидиуретичния хормон. Хиперурикемия се проявява с приблизително същата честота, както уремия и креатинемия. Тя е по-изявена при прилагане на дози Sinplatin, по-високи от 50 mg/m^2 . Максимална плазмена концентрация на пикочна киселина обикновено се достига между 3-ти и 5-ти ден от лечението. Терапията с алопуринол значително намалява плазмените концентрации на пикочната киселина.

- *Нарушения на нервната система*

Невротоксичността обикновено се проявява като периферна невропатия. Невропатията е резултат от продължителна терапия (4-7 месеца), но неврологични симптоми са наблюдавани дори и след приемане на единична доза. Симптомите могат да прогресират и след прекъсване на лечението.

Съобщава се за вегетативна невропатия, гръбначна миелопатия и симптоми на Lhermitte.

Лечението със Sinplatin трябва да бъде прекратено при проява на първите симптоми. Невротоксичността е необратима при 30-50% от пациентите.

Съобщава се за гърчове и загуба на вкуса.

Могат да се появят внезапно започващи и кратковременни мускулни крампи. Те се наблюдават при пациенти, лекувани с относително висока кумулативна доза Sinplatin и при които се наблюдава периферна невропатия в напреднал стадий.

- *Нарушения на очите*

Има съобщения за неврит на очния нерв, едем на папилите и мозъчна слепота при пациенти, лекувани със Sinplatin в терапевтична дозировка. Подобрене и/или пълно възстановяване обикновено настъпва след спиране на терапията. Съобщава се за неясно виждане и нарушено възприемане на цветовете в случаите на лечение с високи дози или по-често прилагане на дозите от препоръчаното.

- *Нарушения на ухото и лабиринта*

Ототоксичност е наблюдавана при приблизително 30% от пациентите, лекувани с единична доза от 50 mg/m^2 Sinplatin и се проявява като пищене/бучене/шум в ушите и/или намаляване на слуха особено за високи честоти (4000-8000 Hz). В 10-15% от третираните пациенти се наблюдава нарушение на слуха за нормалните тонове в звуковия диапазон (250-2000 Hz).

Ототоксичните ефекти могат да бъдат по-тежки при децата, третирани със Sinplatin.

Увреждането на слуха може да бъде едностранно или двустранно с тенденция да зачестява или да става по-тежко при повторни дози.

Много рядко се съобщава за загуба на слуха след прием на първата доза Sinplatin.

Ототоксичността може да нарасне при претърпяна или съпътстваща лъчетерапия на черепа и би могла да бъде свързана с достигане на максимална плазмена концентрация на Sinplatin. Не е известно дали ототоксичността, предизвикана от продукта е обратима.



Препоръчва се аудиометрично изследване преди начало на терапията със Sinplatin и преди приемане на всяка последваща доза.

Съобщава се също за токсичност върху вестибуларния апарат.

- *Сърдечни нарушения*

Могат да се увредят сърдечните функции - брадикардия, тахикардия и аритмии. Наблюдават се анорексия, хълцане и повишени нива на серумна амилаза.

- *Стомашно-чревни нарушения*

Sinplatin причинява гадене и тежко повръщане при повечето пациенти, което понякога налага прекъсване на лечението. Обикновено гаденето и повръщането започват след първия до четвъртия час от началото на лечението и продължават до 24 часа. Различните степени на гадене и анорексия могат да продължават до една седмица след лечението.

Късно проявено гадене и повръщане (започващо на 24-я час и продължаващо повече от 24 часа след химиотерапията) са били наблюдавани при пациенти, чиито еметични симптоми не са били напълно контролирани в деня на прилагането с продукта. Съобщава се също за диария и коремна болка. Рядко се наблюдава орален мукозит.

- *Хепато-билиарни нарушения*

Когато Sinplatin се прилага в препоръчаните дози, могат да се наблюдават временни повишения на нивата на плазмения билирубин и чернодробните трансминази.

- *Нарушения на кожата и подкожните тъкани*

Могат да се появят косопад, слабост и общо неразположение.

- *Нарушения на бъбреците и пикочните пътища*

Бъбречната токсичност се явява на втората седмица от прилагането на продукта при приблизително 1/3 от пациентите (които не са били хидратирани), лекувани с еднократна доза и се състои в увеличаване плазмените концентрации на урея, креатинин, пикочна киселина и/или намаляване на креатининовия клирънс.

Бъбречната токсичност става по-тежка и по-продължителна при повтарящ се курс на терапия. Бъбречната функция трябва да се възстанови преди назначаване на нова доза Sinplatin.

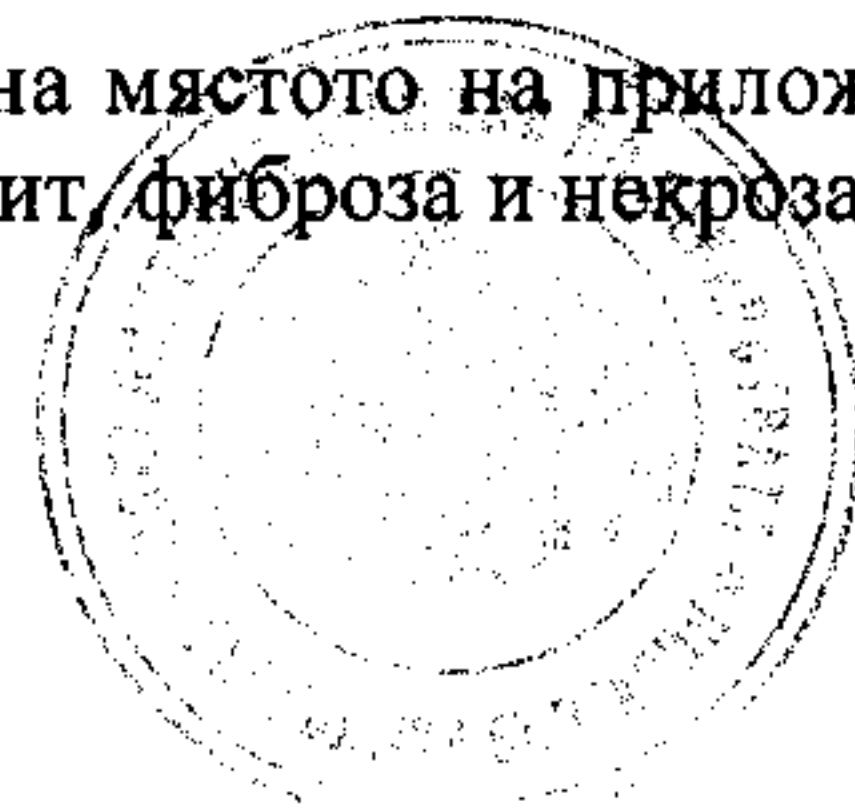
Нарушението на бъбречната функция се свързва с увреждане на бъбречните тубули. За да се намали нефротоксичността, продуктът се прилага на 6 до 8 часови интравенозни инфузии съвместно с манитол и адекватно хидратиране.

Бъбречната токсичност може да настъпи въпреки прилагането на всички процедури.

- *Други токсични реакции*

Рядко се съобщава за съдови токсични реакции (при съвместна употреба на Sinplatin и други антинеопластични лекарствени продукти). Такива са миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, тромботична микроангиопатия (хемолитичен уремичен синдром), церебрален артериит.

Рядко се съобщава за развитието на токсични ефекти на мястото на приложение след екстравазация. Възможна е поява на тъканен целулит, фиброза и некроза.



Рядко са наблюдавани нарушения в сперматогенезата, овулацията и болезнена гинекомастия.

Съществуват съобщения за феномен на Рейно, появяващ се при пациенти, лекувани с комбинацията блеомицин и винбластин, с или без cisplatin. Предполага се, че може да се развие хипомагниеземия едновременно с прилагането на cisplatin. Причината за феномена на Рейно засега е неизвестна.

4.9 Предозиране

Острото предозиране със Sinplatin може да се изрази с бъбречна недостатъчност, чернодробна недостатъчност, невротоксичност с невропатия и гърчове, глухота, токсичност върху окото, включително отлепване на ретината, значителна миелосупресия, гадене и неовладяемо повръщане. В допълнение, след предозиране може да последва смърт.

Свръхдоза ($> 200 \text{ mg/m}^2$) може да засегне центъра на дишането, причинявайки тежки респираторни нарушения, с влияние на киселинно-основния баланс след преминаване на хемато – енцефалната бариера.

Няма доказани антидоти при предозиране с продукта. Хемодиализата, дори когато е започната 4 часа след предозирането, изглежда има малък ефект за премахване на платината от тялото поради бързото и високостепенно свързване с белтъците. Овладяването на свръхдозата включва общи поддържащи мерки за пациенти в периода на изявена токсичност.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: L01X A01

Цисплатин има биохимични свойства подобно на други би-функционални алкилиращи лекарствени продукти, водещи до кръстосано вътрешно и външно свързване с ДНК. Продуктът не влияе специфично върху фазите от клетъчния цикъл.

При еднократно интравенозно приложение цисплатин се натрупва в черния дроб, бъбреците, тънките черва, дебелото черво, както при животни, така и при хора.

Цисплатин преминава незначително през централната нервна система.

5.2. Фармакокинетични свойства

След прилагане на продукта болусно или инфузионно, плазменият полуживот е приблизително 30 min. Отношението на цисплатин в плазмата към общото количество свободна платина варира от 0,5 до 1,1.

Цисплатин не се свързва с плазмените протеини, но платината, произхождаща от цисплатин, се свързва с плазмените протеини, в комплекси, които се елиминират бавно. Плазменият им полуживот е 5 дни или повече.

Приблизително 10%-40% от приетата платина се елиминира чрез урината по време на първите 24 часа. Сходни количества платина могат да бъдат открити в урината и след ежедневно прилагане за 5 последователни дни.



Един час след прилагане по-голямата част от платината, елиминирана чрез урината е под формата на непроменен цисплатин. Бъбречният клирънс на цисплатин превишава креатининовия клирънс. Бъбречният клирънс на свободната платина също превишава креатининовия клирънс, зависимостта не е линейна и зависи от дозата, скоростта на отделяне на урина, индивидуалната екскреция от бъбречните тубули и ре-абсорбцията.

Няма тясна връзка между дозата и бъбречния клирънс или клирънса на свободната платина и креатининовия клирънс.

Елиминирането на платината с изпражненията е незначително.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Продуктът е мутагенен и причинява хромозомни аномалии при култура от животински клетки. Канцерогенността на cisplatin е вероятна, но не е доказана.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Натриев хлорид)

Хлороводородна киселина 0,1 mol/l (до pH 4,0),

Вода за инжекции

6.2. Несъвместимости

Трябва да се избягва контакта между Sinplatin и иглите или другите компоненти на инфузионната система, съдържащи алуминий. Алуминият влиза в реакция с продукта и се получава преципитат и загуба на ефект.

6.3 Срок на годност

18 месеца

24 часа за разтвора след разреждане

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C в оригиналната опаковка!

Приготвеният разтвор трябва да бъде използван до 24 часа. Той трябва да се съхранява при 15°C- 25°C, защитен от светлина.

Да не се съхранява в хладилник поради образуването на утайка!

Неизползваният разтвор се изхвърля!

6.5 Данни за опаковката

Един флакон с обем 10 ml, съдържащ концентрат за инфузионен разтвор 10 mg cisplatin (1 mg/ml cisplatin) в картонена опаковка

Един флакон с обем 50 ml, съдържащ концентрат за инфузионен разтвор 50 mg cisplatin (1 mg/ml cisplatin) в картонена опаковка

6.6 Специфични предпазни мерки при изхвърляне на използван лекарствен продукт или отпадъчни материали от него



Специални препоръки за приготвяне и употреба на инфузионния разтвор

Sinplatin може да се разрежда допълнително със следните инфузионни течности и остава стабилен 6-8 часа при стайна температура:

0,9% натриев хлорид

5% декстроза и 0,9% натриев хлорид

5% декстроза и 0,45% натриев хлорид

5% декстроза и 0,95% натриев хлорид с манитол

5% декстроза и 0,45% натриев хлорид с манитол

5% декстроза и 0,3% натриев хлорид с манитол

1. Разтворът трябва да се приготви от квалифициран персонал и в специално разработени за целта помещения.

2. По време на манипулациите персоналет трябва да носи защитни ръкавици.

3. Препоръчва се да се избягва контакт с очите. Ако случайно разтворът попадне в очите е необходимо обилно измиване с вода и/или разтвор на натриев хлорид (0,9%).

4. Бременни жени не трябва да работят с цитотоксични лекарствени продукти.

Препоръчват се специални предпазни мерки за изхвърлянето на инструментариума, използван за приготвянето на цитотоксичните лекарствени продукти (спринцовки, игли). Материалите, които остават и екскретите трябва да се изхвърлят в запечатани двойни полиетиленови торби, които се изгарят при температура 1000°C. Течностите остатъци трябва да бъдат отстранени чрез обилно измиване с вода.

Работната повърхност трябва да бъде покрита с абсорбираща хартия, подплатена с полиетилен от едната страна.

Използвайте Luer-Lock приспособления за всички спринцовки и инструменти.

Препоръчва се използването на големи размери игли, с цел понижаване на налягането и отстраняване на въздуха.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Активис ЕАД

ул. «Атанас Дуков» №29

1407 София,

България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ.28 ОТ ЗЛАХМ

20060659

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

21.11.2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Ноември, 2008

