

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
PLATAMINE *powd. inj. 10 mg x1; 50 mg x1***1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**PLATAMINE
ПЛАТАМИН**2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

10 и 50 ml флакони, съдържащи 10 или 50 mg cisplatin изсушен чрез замръзване прах за инжекции

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Изушен чрез замръзване прах за инжекции

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Показания**

Cisplatin показва, че предизвиква значими отговори при множество малигнени заболявания. Лекарственият продукт, главно в комбинация с химиотерапевтични режими, обикновено се прилага за лечението на следните солидни малигнени заболявания:

- Тестикуларни тумори (включително герминативно-клетъчни тумори с екстрагонадна локализация);
- Овариален карцином
- Белодробен карцином (дребноклетъчен и недребноклетъчен карцином)
- Рак на главата и шията

В допълнение, cisplatin показва, че притежава антитуморна активност при следните тумори:

- Рак на шийката на матката
- Рак на пикочния мехур
- Остеосаркома
- Меланома
- Невробластома
- Карцином на хранопровода

4.2 Дозирание и начин на приложение

Cisplatin може да се прилага както като самостоятелно средство, така и в комбинация с други антипролиферативни лекарства. Използват се различни доза и схеми. За да се постигнат оптимални терапевтични резултати с минимални нежелани лекарствени реакции, дозата на cisplatin трябва да се базира на клиничния, бъбречния и хематологичния статус на пациента. Обичайните дози, когато лекарството се прилага интравенозно като самостоятелно средство (при възрастни и при деца) варира от 50 до 120 mg/m² чрез IV инфузия за 6 до 8 часа еднократно на всеки 3-4 седмици според типа на тумора и състоянието на пациента (включително бъбречна функция и продължителността на всякаква предишна лъчетерапия и/или химиотерапия) или 15 до 20 mg/m² дневно чрез IV инфузия за пет последователни дни, като се повтаря на всеки 3-4 седмици. Когато лекарството се



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

PLATAMINE powd .inj. 10 mg x1; 50 mg x1

дава в комбинация с други цитотоксични съединения, може да се наложи да се адаптират тези дози, като се използват дози от 20 mg/m^2 и по-високи всеки 3-4 седмици.

Въпреки, че обикновено cisplatin се назначава интравенозно, лекарството също така се прилага чрез интраперитонеална инстилация при пациенти с интраперитонеално малигнено заболяване (напр. овариален карцином). Чрез този начин на приложение може да се постигнат наситени градиенти на концентрацията между интраперитонеалните и плазмените лекарствени нива.

Cisplatin прах трябва да се разтвори във вода до окончателна концентрация от 1 mg/mL . При разтваряне, както е препоръчано, се получава прозрачен, безцветен разтвор (вж. раздел 6.6 Инструкции за употреба).

Алуминийсъдържащо оборудване не трябва да се използва за приложението на cisplatin.

4.3 Противопоказания

Cisplatin е противопоказан при пациенти, които преди са имали алергични реакции към cisplatin или други съединения, съдържащи платина, или при наличието на тежко бъбречно увреждане и генерализирани инфекции.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Cisplatin е силно токсично лекарство с относително тесен терапевтичен индекс и терапевтичен ефект е необичайно да се прояви без някои токсични прояви. Затова е преръчително cisplatin да се прилага на пациенти в болнични условия под наблюдението на лекар, опитен в онкологичната химиотерапия.

Специалните предупреждения се отнасят за следните области:

- **Бъбречна функция.** Cisplatin предизвиква кумулативна нефротоксичност. Бъбречната функция и серумните електролити (магнезий, натрий, калий и калций) трябва да бъдат изследвани преди започване на терапия с cisplatin и преди всеки следващ курс на лечение. За осигуряване на добра диуреза и намаляване на бъбречната токсичност, е препоръчително cisplatin да се прилага като интравенозна инфузия над 6 до 8 часа (вж. раздел 4.2 Дозирание и начин на приложение). Още повече, препоръчва се предварителна венозна хидратация с 1-2 литра течност в продължение на 8 до 12 часа, последвана от адекватна хидратация за следващите 24 часа.

Повторни курсове cisplatin не трябва да се правят, докато нивото на серумния креатинин е под $1.5 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ или нивото на уреятав кръвта е под 25 mg/ml .

Специално внимание трябва да се обърне, когато на пациенти, лекувани с cisplatin се дават съпътстващи терапии с други потенциално нефротоксични лекарства (вж. раздел 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

- **Костно-мозъчна функция.** Периферната кръвна картина трябва да се мониторира често при пациенти, получаващи cisplatin. Въпреки че хематологичната токсичност обикновено е умерена и обратима, могат да настъпят тежка тромбоцитопения и левкопения. При пациенти, които развиват тромбоцитопения се препоръчва специално внимание при извършването на инвазивни процедури; да се изследват за симптоми на кръвене и контузии; изследвания на: урина, изпражнения и проба на повърнатото стомашно съдържимо за окултен кръвоизлив; да се избягва приложение на aspirin и други нестероидни противовъзпалителни средства. Пациенти, при които е настъпила левкопения, трябва да се наблюдават внимателно за симптоми на инфекция и при тях може да се наложи прилагане на антибиотици и трансфузии на кръвен продукт.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

PLATAMINE powd .inj. 10 mg x1; 50 mg x1

- **Слухова функция.** Cisplatin може да доведе до кумулативна ототоксичност, която е вероятно да се появи при високо дозовите режими. Трябва да се направи аудиометрия преди започване на терапия и повторни аудиограми, когато се появят слухови симптоми или клинични слухови промени станат явни. Клинично значимо влошаване на слуховата функция може да наложи модификации на дозировката или спиране на терапията.
- **ЦНС.** Известно е, че cisplatin индуцира невротоксичност. Затова е препоръчителен неврологичен преглед при пациенти получаващи cisplatin-съдържащо лечение. Тъй като невротоксичността може да доведе до необратимо увреждане, е препоръчително да се прекъсне терапията с cisplatin, когато неврологичните токсични признаци или симптоми станат явни.

В допълнение, пациентите получаващи cisplatin, трябва да се наблюдават за възможни анафилактични реакции и трябва да е налично подходящо оборудване с готовност за лечение на такива реакции.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Cisplatin най-често се използва в комбинации с антинеопластични лекарства, които имат подобни цитотоксични ефекти. При тези обстоятелства е вероятна проявата на адитивна токсичност.

Други известни лекарствени взаимодействия са съобщени по-долу.

- **Нефротоксични лекарства.** Аминогликозидни антибиотици, когато са давани съпътстващо или в рамките на 1-2 седмици след приложението на cisplatin, може да потенцират неговите нефротоксични ефекти. Съпътстващото приложение на други потенциално нефротоксични лекарства (напр. amphotericin B) не се препоръчва по време на терапията с cisplatin.
- **Ототоксични лекарства.** Едновременното и/или последващо приложение на ототоксични лекарства като аминогликозидни антибиотици или бримкови диуретици може да повиши потенциала на cisplatin да причини ототоксичност, особено при наличието на бъбречно увреждане.
- **Лекарства с бъбречна екскреция.** Литературните данни предполагат, че cisplatin може да промени елиминирането през бъбреците на bleomycin и methotrexate (вероятно като резултат от cisplatin-индуцираната нефротоксичност) и на повиши тяхната токсичност.
- **Антиконвулсантни средства.** При пациенти, приемащи cisplatin и phenytoin, серумните концентрации на последния може да бъдат понижени, вероятно като резултат от намалената абсорбция и/или повишения метаболизъм. При тези пациенти, серумните нива на phenytoin трябва да се мониторира и ако е необходимо, да се коригира дозировката.
- **Антиподагрозни средства.** Cisplatin може да повиши концентрацията на пикочната киселина в кръвта. Затова, при пациенти приемащи едновременно антиподагрозни средства като allopurinol, colchicine, probenecid или sulfipyrazone, може да се наложи коригиране на дозата, за да се контролират хиперурикемията и подаграта.

4.6 Бременност и кърмене



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
PLATAMINE powd. inj. 10 mg x1; 50 mg x1

Бременност

Безопасността на cisplatin по време на бременност не е установена. Cisplatin може да преминава плацентарната бариера. Cisplatin е тератогенен, ембриотоксичен и канцерогенен, при мишки и ембриотоксичен и предизвикващ левкемия при плъхове (вж. раздел 5.3 Предклинични данни за безопасност). По тази причина cisplatin се счита за потенциално вреден за плода, когато се прилага при бременна жена. Ако лекарството се прилага по време на бременност или ако пациентката забременее, докато получава лекарството, тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода. Жени във фертилна възраст трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване по време на терапията с cisplatin.

Мъже, подложени на терапия с cisplatin, трябва да използват бариерни контрацептивни средства.

Кърмене

Не е ясно установено дали cisplatin се екскретира в кърмата, но ограничени данни предполагат, че не се наблюдава разпределение в кърмата. Въпреки това, поради потенциала за сериозни нежелани лекарствени реакции при кърмачетата, ако лекарственото премине в кърмата, кърменето не се препоръчва по време на терапията.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ефектът на cisplatin върху способността за шофиране и работа с машини не е системно оценен.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нарушения на кръвоносната и лимфната система: Често се наблюдава миелосупресия по време на терапията с cisplatin, но най-често е лека до умерена и обратима при обичайните дози. Въпреки това, левкопенията и тромбоцитопенията са дозозависими и могат да станат клинично значими при пациенти, приемащи високи дози cisplatin или при пациенти, които преди са получавали миелосупресивни терапии. Намаляване на броя на белите кръвни клетки и тромбоцитите обикновено настъпва след около две седмици, но нивата се възвръщат до тези преди лечението при повечето пациенти в рамките на 4 седмици. Cisplatin може също да индуцира анемия, но това не ясно дозово-зависимо и понякога се причинява от хемолиза.

Има редки съобщения за остра миелогенна левкемия и миелодиспластични синдроми, появили се при пациенти, лекувани с cisplatin, най-често когато се прилага в комбинация с други предизвикващи левкемия средства.

Нарушения на имунната система: Съобщава се за анафилактични и анафилоидни реакции като зачервяване, оток на лицето, хрипове, тахикардия и хипотония. Тези реакции може да се появят до няколко минути след приложението на cisplatin.

Метаболизъм и хранителни нарушения: Cisplatin може също да причини сериозни електролитни нарушения, главно изразени чрез хипомагнезиемия и хипокалциемя, свързани с дисфункция на бъбречните тубули. Хипомагнезиемията и/или хипокалциемята може да станат симптоматични, с мускулна чувствителност или крампи, клонус, тремор, карпопедален спазъм и/или тетания. Други токсични ефекти, за които е било съобщавано, са хиперурикемия, хипонатриемия и синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH).



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
PLATAMINE powd .inj. 10 mg x1; 50 mg x1

Нарушения на нервната система. Нечесто се наблюдават периферни невропатии при обичайни дози на лекарството. По принцип те са сензорни по произход (напр. парестезия на горни и долни крайници), но могат също да включват моторни затруднения, отслабени рефлексии и слабост в краката. Съобщавано е също за автономна невропатия, припадъци, неясен говор, загуба на вкус и загуба на памет. Тези невропатии обикновено се появяват след продължителна терапия, но също така може да се развият след еднократна лекарствена доза. Периферна невропатия може да бъде необратима при някои пациенти. Въпреки това е частично или напълно обратима при други пациенти след спиране на терапията с cisplatin. Съобщавано е за мозъчно-съдови инциденти при пациенти, лекувани с cisplatin.

Очни нарушения: Оптичен неврит, едема на папилите и корова слепота са съобщавани рядко при пациенти, получаващи cisplatin. Тези случаи обикновено са обратими след спиране на лекарството.

Слухови и вестибуларни нарушения: Унилатерален и билатерален тинитус с или без загуба на слуха се наблюдава при 10% от пациентите, получаващи cisplatin, което обикновено е обратимо. Увреждането на слуховата система изглежда е дозозависимо и кумулативно и се съобщава по-често при много млади и много възрастни пациенти.

Сърдечни нарушения: Съобщава се за сърдечно-съдови нарушения (исхемична болест на сърцето, застойна сърдечна недостатъчност, аритмии, ортостатична хипотония, тромботична микроангиопатия и др).

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения: Съобщава се за белодробна токсичност при пациенти, лекувани с cisplatin, в комбинация с bleomycin или 5-fluorouracil.

Гастро-интестинални нарушения: Гадене и повръщане възникват при голяма част от пациентите, лекувани с cisplatin, обикновено започващи в рамките за 1 час от лечението и продължаващи до 24 часа или по-дълго. Тези нежелани лекарствени реакции само частично се облекчават от стандартните антиеметици. Тежестта на тези симптоми може да бъде намалена чрез разделяне на общата доза за цикъл в по-малки дози, давани еднократно дневно за пет дни. Съобщаваната токсичност включва гингивална платинена линия.

Нарушения на черния дроб и жлъчката: Леки и преходни покачвания на нивата на серумните AST и ALT може да се наблюдават нечесто.

Нарушения на кожата и подкожните тъкани: Лека алопеция. Рядко се наблюдават също уртикария или макуло-папуларни кожни обриви.

Мускулно-скелетни и съединително-тъканни нарушения: Миалгия.

Бъбречни и пикочни нарушения: Острата бъбречна токсичност, която е била много честа в миналото и е представлявала основната дозо-лимитираща токсичност на cisplatin, е значително намалена чрез приложението на 6 до 8-часови инфузии, както и чрез съпътстваща интравенозна хидратация и форсирана диуреза. Кумулативната токсичност, обаче, остава проблем и може да бъде тежка. Бъбречно увреждане, което се свързва с тубулна увреда, може първо да се забележи по време на втората седмица след доза и се изяснява чрез увеличение на серумния креатинин, урея, серумна пикочна киселина, и/или понижаване на креатининовия клирънс. Бъбречната недостатъчност най-общо е лека до умерена и обратима при обичайните дози на лекарството (възстановяването настъпва по правило в рамките на 2-4 седмици). Въпреки това, високи или повторни дози cisplatin могат да увеличат тежестта и продължителността на бъбречното



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
PLATAMINE powd .inj. 10 mg x1; 50 mg x1

нарушение и може да предизвикат необратима бъбречна недостатъчност (понякога фатална). Съобщава се за бъбречна недостатъчност след интраперитонеална инстилация на лекарството.

Нарушения на репродуктивната система и млечните жлези: Cisplatin може да засегне мъжкия фертилитет. Съобщавано е за увреждане на сперматогенезата и азоспермия. Въпреки че увреждането на сперматогенезата може да бъде обратимо, мъжете подложени на лечение с cisplatin, трябва да бъдат предупредени за възможните нежелани лекарствени реакции върху мъжкия фертилитет.

Общи нарушения и състояния на мястото на приложение: Може да възникнат пирексия, локални ефекти като флебит, целулит и кожна некроза (след екстравазация на лекарството).

4.9 Предозиране

Остро предозиране на cisplatin може да доведе до усилване на неговите очаквани токсични ефекти (напр. бъбречна недостатъчност, тежка миелосупресия, упорито гадене и повръщане, тежка невро-сензорна токсичност, чернодробна недостатъчност и др.) Също така може да настъпи и смърт. Не са известни доказани антидоти при предозиране със cisplatin. Единствено ефективна е хемодиализа, дори и частична, до 3 часа след приложението на cisplatin поради бързото и екстензивно свързване на платината с плазмените протеини. Признаците и симптомите на предозирането трябва да се лекуват с поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Cisplatin е съдържащ платина антинеопластичен агент. Въпреки, че неговия механизъм на действие не е напълно определен, се предполага че действа подобно на бифункционалните алкилиращи средства, т.е. чрез възможно кръстосано свързване и намеса във функцията на ДНК. Първоначалният фармакодинамичен ефект на cisplatin е представен чрез инхибиране на клетъчния растеж, което се проявява като циклично и фазово-неспецифично. Освен туморните клетки, таргетните тъкани са главно тези, които се характеризират с бърза клетъчна пролиферация като костен мозък, гастроинтестинална мукоза и гонади.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Cisplatin обикновено се прилага чрез интравенозен път и за предпочитане чрез IV инфузия за 6-8 часа. По време на конвенционалните IV инфузии, нивата на плазмените концентрации на общата платина се повишават постепенно и достигат пик в края на инфузията.

Разпределение

Платината е обширно разпределена в телесните течности и тъкани с най-високи концентрации в бъбреците, черния дроб и простата. Cisplatin и неговите метаболити, съдържащи платина, се свързват бързо и в голяма степен с тъканните и плазмените протеини, включително албумин, гамаглобулин и трансферин. Три часа след болусна инжекция и два часа след края на тричасова инфузия 90% от платината в плазмата е свързана с протеините. След повторни лечебни курсове, платината се акумулира в телесните тъкани и се открива в някои тъкани до 6 месеца след последната доза на лекарството.

Метаболизъм



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
PLATAMINE powd .inj. 10 mg x1; 50 mg x1

Метаболизмът на cisplatin не напълно изяснен. Биотрансформацията се наблюдава чрез бърза не-ензимна конверсия до неактивни метаболити, които не са точно идентифицирани.

Екскреция

Проучвания, целящи определянето на полуживота на общата платина, показва много голяма вариация между отделните индивиди и отделните проучвания : 2 до 72 часа при здрави индивиди и 1 до 240 часа при краен стадий на бъбречно заболяване. Екскрецията се осъществява главно през бъбреците. Ефектите на бъбречно нарушение върху елиминирането на cisplatin и неговите продукти, съдържащи платина, не са напълно оценени. Cisplatin може да се елиминира от системната циркулация чрез диализа, но само в рамките на 3 часа след приложение и в ограничена степен.

Взаимоотношенията между плазмените концентрации на cisplatin или платина и терапевтичната активност или клиничната токсичност не са напълно установени. Въпреки това, резултатите от *in vitro* проучвания предполагат, че само не-свързания с протеините cisplatin или неговите платина-съдържащи продукти, са цитотоксични. Също така, има някои доказателства, че пациенти с нарушена бъбречна функция може да имат повишени плазмени нива на не-свързаната с протеините платина.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Cisplatin 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

Mannitol, sodium chloride

6.2 Физико-химични несъвместимости

Алуминий-съдържащото оборудване не трябва да се използва при приложението на cisplatin.

6.3 Срок на годност

36 месеца.

Реконституираният разтвор трябва да се използва в рамките на 24 часа. Той трябва да се съхранява при стайна температура и да се защитава от светлина, също по време на IV инфузия.

6.4 Специални условия на съхранение

Неотворените флакони трябва на съхраняват на контролирана стайна температура, защитени от светлина.

Реконституираният разтвор не трябва да се охлажда или замразява, тъй като охлаждането може да доведе до преципитация. Трябва да се съхранява при стайна температура и защитен от светлина и по време на IV инфузия.

Всеки неизползван разтвор трябва да се изхвърли.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
PLATAMINE powd .inj. 10 mg x1; 50 mg x1

6.5 Вид на опаковката и съдържание

Platamine powd. inj 10 mg x 1 флакон
Platamine powd. Inj. 50 mg x 1 флакон

6.6 Препоръки при употреба

Cisplatin трябва да разтвори в стерилна вода за инжекции, като реконституирания разтвор съдържа 1 mg/ml cisplatin. Разтворът трябва да се разрежи в 2 литра 0.9 % разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза и 0.45% разтвор на натриев хлорид (към който трябва да се добави 37.5 g манитол)

- Персоналът трябва да е обучен на добра техника за разтваряне и работа;
- Бременни от персонала трябва да бъдат освободени от работа с cisplatin;
- Приготвянето трябва да става на определено място за предпочитане под система с ламинарен поток с работна повърхност, покрита с абсорбентна хартия с пластмасово покритие за еднократно приложение;
- Трябва да се внимава да не се инхалират частици или да се излага кожата на cisplatin.
- Трябва да носи подходящо предпазно облекло като ръкавици, предпазни очила, престилки и маски за еднократна употреба;
- Препоръчва се употребата на медицински консумативи Luer Lock при пълненето на спринцовките и с цел да се избегне изтичане на течност.
- В случай на контакт с очите, измийте с вода или разтвор на натриев бикарбонат; в случай на попадане на кожата в контакт с лекарството, измийте обилно с вода и при двата случая да се потърси медицински съвет. При инхалиране или поглъщане на лекарството да се потърси незабавно медицинска помощ.
- Всички използвани материали, игли, спринцовки, флакони и други, влезли в контакт с цитостатици, трябва да бъдат изгорени. Всички материали, използвани при почистването, трябва да бъдат третирани по същия начин. Замърсените от лекарството повърхности трябва да се измият обилно с вода.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Enterprises SARL
Rond-point du Kirchberg, 51, Avenue J.F. Kennedy,
L-1855 Luxembourg
G. D. of Luxembourg

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

Platamine powd.inj.: 10 mg 20020123
Platamine powd.inj.: 50 mg 20020124

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

02.10.1992 г.

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

