

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PLATINEX® (cisplatin)

ПЛАТИНЕКС

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 1mg/ml или 0.5mg/ml cisplatin.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА:

Стерилен разтвор за инфузия

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНТО	
Приложено към решение за употреба № 11-4839/19.02.02г	
617/12.02.02	<i>Клемен</i>

#### Метастатични тестикуларни тумори

Platinex® е показан при установената комбинирана терапия с други одобрени химиотерапевтични лекарства при пациенти с метастатични тестикуларни тумори, които вече са получили съответните хирургични и/или радиотерапевтични процедури.

#### Метастатични овариални тумори

Platinex® е показан при установена комбинирана терапия с други одобрени химиотерапевтични лекарства при пациенти с метастатични овариални тумори, които вече са получили съответните хирургични и/или радиотерапевтични процедури.

Platinex® като единствено лекарство е показан за вторична терапия на пациенти с метастатични овариални тумори, рефрактерни на стандартната химиотерапия, които не са получавали предварително лечение с Platinex® .

#### Напреднал рак на мехура

Platinex® е показан като единствено лекарство за пациенти с преходноклетъчен рак на мехура, който вече не е податлив на локално лечение като хирургия или радиотерапия.

#### Сквамозноклетъчен карцином на главата и шията

Platinex® е показан при установена комбинирана терапия с одобрени химиотерапевтични лекарства при пациенти със сквамозноклетъчни



и/или радиотерапевтични процедури.

### **Карцином на белия дроб**

Platinex® е показан при пациенти с рак на белия дроб – както дребно-клетъчен, така и недребно-клетъчен – в установена комбинирана терапия с одобрени химиотерапевтични лекарства или като допълнение към съответните хирургични и/или радиотерапевтични процедури.

## **4.2. Дозировка и начин на приложение**

### **Дозировка**

Platinex® трябва да се прилага само венозно в инфузия, както е описано по-долу.

Забележка: Игли или венозни комплекти, съдържащи алуминиеви частици, които могат да влезнат в контакт с Platinex® не трябва да се използват за приготвяне или приложение на лекарството. Алуминият реагира с Platinex®, като причинява образуването на преципитати и загуба на ефект.

### **Метастатични тестикуларни тумори**

Обичайната доза на Platinex® за лечението на тестикуларен рак в комбинация с други одобрени химиотерапевтични лекарства е  $20 \text{ mg/m}^2$  венозно на ден в продължение на 5 дни на всеки 3 седмици в минимум 3 курса.

### **Метастатични овариални тумори**

Обичайната доза на Platinex® за лечението на метастатични овариални тумори в комбинация с други одобрени химиотерапевтични лекарства е  $75\text{-}100 \text{ mg/m}^2$  венозно веднъж всеки 4 седмици.

Като единствено лекарство, Platinex® трябва да се дава в доза  $100 \text{ mg/m}^2$  венозно веднъж всеки 4 седмици.

### **Напреднал рак на мехура**

Platinex® трябва да се дава като единствено лекарство в доза  $50\text{-}70 \text{ mg/m}^2$  венозно всеки 3 до 4 седмици в зависимост от степента на предишна радиотерапия и/или предишна химиотерапия. За пациенти, които са лекувани предварително със силни дози, препоръчителната начална доза е  $50 \text{ mg/m}^2$ , която се повтаря всеки 4 седмици.

### **Сквамозноклетъчен карцином на главата и шията**

Обичайната доза на Platinex® за лечение на сквамозноклетъчен карцином на главата и шията в комбинация с други одобрени химиотерапевтични лекарства, е  $60\text{-}105 \text{ mg/m}^2$  венозно на всеки 3 седмици.

### **Карцином на белия дроб**

Обичайната доза Platinex® за лечението на рак на белия дроб в комбинация с други химиотерапевтични лекарства, е  $6\text{-}100 \text{ mg/m}^2$  венозно веднъж на всеки 3 до 4 седмици.



При прилагане на cisplatin трябва да се взимат под внимание следните важни принципи:

1. Цисплатин трябва да се дава 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 100ml/час или повече намалява до минимум нефротоксичността на цисплатин. Това може да бъде осъществено чрез предварително хидратиране на пациента с 2 l от съответния венозен разтвор, и подобно хидратиране след приложението на цисплатин /препоръчва се 2,500 ml/m<sup>2</sup>/24 часа/.

Ако обилното хидратиране е недостатъчно за поддържане на адекватното отделяне на урина, може да се даде осмотичен диуретик, напр. манитол.

3. Цисплатин може да се прилага в инфузия 1mg/минута с хидратиране преди и след даване 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 даването на лекарството.

4. Прилагането на цисплатин е свързано с електролитни нарушения, включително симптоматична хипомагнезиемия. Затова се препоръчва мониторирането на електролитите преди, по време на и след всеки курс с цисплатин.

Повторна доза Platinex® не трябва да се дава преди серумния креатинин да спадне под 1,5 mg/100 ml и/или BUN да е под 25 mg/100ml. Повторна доза не трябва да се дава преди кръвните елементи в циркулацията да са на приемливо ниво /тромбоцити  $\geq 100\ 000$  клетки в mm<sup>3</sup>, левкоцити  $\geq 4\ 000$  клетки /mm<sup>3</sup>/. Последваща доза Platinex® не трябва да се дава, докато аудиометричният анализ не посочи, че слухът е в нормални граници.

Както е и с други потенциално токсични съставки, трябва да се борави внимателно с разтворът на цисплатин. Могат да настъпят кожни реакции свързани с случайно излагане на действието на цисплатин. Препоръчва се употребата на ръкавици. Ако разтворът цисплатин влезе в контакт с кожата или лигавицата, внимателно измийте мястото с вода и сапун.

Необходимо е да се спазват процедурите за безопасно боравене и за изхвърляне на противораковите лекарства. Публикувани са няколко ръководства на тази тема. Няма общо съгласие дали всички препоръчани в ръководствата процедури са необходими или подходящи.



Platinex® е противопоказан при пациенти със съществуващо увреждане на бъбреците, и увреждане на слуха, освен ако по преценка на лекаря и пациента ползата от лечението надвишава риска. Platinex® не трябва да се прилага при пациенти с миелосупресия.

Platinex® е противопоказан при пациенти с анамнеза за алергични реакции към него или други вещества, съдържащи платина.

#### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### **Предупреждения**

Platinex® /дисплатин/ трябва да се дава под наблюдението на квалифициран лекар, опитен в приложението на противоракови химиотерапевтици.

Съответно овладяване и лечение на усложненията е възможно само когато са налице необходимите възможности за диагностика и терапия.

Platinex® води до кумулативна нефротоксичност, която може да се усложни от даването на аминогликозидни антибиотици. Нефротоксичността се утежнява от удължаването на терапевтичния курс. Серумният креатинин, BUN, креатининовият клирънс и нивата на магнезий, натрий, калий и калций трябва да се мерят преди започване на лечението и преди всеки последващ курс. Platinex® в препоръчаната доза не трябва да се дава по-често от веднъж на 3 или 4 седмици (Виж “Нежелани лекарствени реакции”).

Докладвано е за тежка невропатия при пациенти, при които е прилаган Platinex® в по-високи дози или пък е даван по-често, отколкото се препоръчва. Тези невропатии могат да бъдат необратими и се представят като парестезии от типа чорап-ръкавица, като арефлексия, като загуба на проприоцептивност и вибраторно чувство. Докладвано е също за загуба на моторната активност.

Ототоксичността, която може да бъде по-изявена при деца, и се представя с поява на шум в ушите и/или загуба на слуха за високите честоти и рядко с глухота, е значителна. Тъй като ототоксичността се натрупва, аудиометрично изследване трябва да бъде проведено преди започване на лечението и преди даването на всяка последваща доза на лекарството. (Виж “Нежелани реакции”)

Съобщава се за анафилакто-подобни реакции към Platinex® и те включват оток на лицето, бронхоспазъм, тахикардия и хипотония. Тези реакции се получават минути след даването на лекарството у пациенти, които преди са получавали Platinex® и се облекчават от даването на епинефрин, кортикостероиди и антихистаминови препарати.



Миелосупресия настъпва при 25-30% от пациентите, лекувани с Platinex®. Най-ниските нива на тромбоцитите и левкоцитите в кръвообръщението настъпват между 18 и 23-ия ден (от 7.5 до 45), като повечето пациенти се възстановяват до 39-ия ден (от 13 до 62). Левкопенията и тромбоцитопенията са по-силно изразени при по-високи дози (>50mg/m<sup>2</sup>). Анемия (спадане на хемоглобина с 2g /100ml) настъпва при приблизително същата честота и време като левкопения и тромбоцитопения. Доказано е, че Platinex® сензибилизира червените кръвни клетки, като понякога се получава хемолитична анемия с положителен директен тест на Coombs. Не е установена честотата, остротата и относителната важност на този ефект по отношение на другите видове хематологична токсичност, но трябва да се взема под внимание възможността за развитие на хемолитичен процес при всеки пациент, който получава цисплатин и хемоглобина му спада необяснимо. Хемолитичният процес е обратим при прекъсване на терапията.

Рядко се съобщава за развиване на остра левкемия при хора, която да съвпада с употребата на Platinex®. В тези съобщения, обикновено Platinex® е прилаган в комбинация с други левкемогенни средства.

### **Гастроинтестинални ефекти**

Изразено гадене и повръщане се получават при всички пациенти, лекувани с Platinex® и те понякога са толкова силни, че лечението трябва да бъде прекъснато. Гаденето и повръщането обикновено започват един до четири часа след терапията и продължават до 24 часа. Гадене, повръщане и/или анорексия в различна степен могат да продължат до една седмица след лечението.

Забавено гадене и повръщане (които започват или продължават 24 часа или повече след химиотерапията) е наблюдавано при пациенти, постигнали пълен еметичен контрол в деня на лечението с Platinex®.

Съобщава се също и за случаи на диария.

### **Промени в серумните електролити**

Има съобщения за хипомагнезиемия, хипокалциемия, хипонатриемия, хипокалиемия и хипофосфатемия при пациенти, лекувани с Platinex®, и те вероятно са свързани с увреждане на бъбречните тубули. Рядко се съобщава за тетания при пациентите с хипокалциемия и хипомагнезиемия. Обикновено нормалните нива на серумните електролити се възстановяват чрез прилагането на допълнителни електролити и се преустанови Platinex®. Съобщава се и за несъответстващ синдром на антидиуретичния хормон.



Съобщава се , че хиперурикемията се получава с приблизително същата честота, като увеличението на BUN и серумния креатинин. Тя е по-изявена след дози надхвърлящи 50mg/m<sup>2</sup>, и върховите стойности на пикочната киселина обикновено се достигат от 3 до 5 дни след дозата. Лечението на хиперурикемия с Allopurinol ефективно снижава нивото на пикочната киселина.

### **Невротоксичност**

При някои пациенти се съобщава за невротоксичност, която обикновено се проявява като периферна невропатия. Невропатиите могат да настъпят след продължителна терапия (4 до 7 месеца); неврологичните симптоми, обаче, се наблюдават след една доза. Макар, че симптомите и признаците обикновено се развиват по време на лечението, те рядко започват след последната доза Platinex®. Невропатията може да прогресира след спиране на лечението. Съобщава се и за признака на Lhermitte, миелопатия на гръбначния стълб и автономна невропатия.

Лечението с Platinex® трябва да се преустанови, когато симптомите се забележат за първи път. Предварителните данни показват, че периферната невропатия може да бъде необратима при някои пациенти.

Съобщава се и за внезапни и краткотрайни мускулни крампи. Те се наблюдават обикновено при пациенти, които са получили сравнително висока кумулативна доза Platinex® и които са имали сравнително напреднал стадий на периферна невропатия.

Има съобщения и за загуба на вкуса и гърчове.

### **Токсичност за окото**

Рядко се съобщава за неврит на очния нерв, едем на папилите и мозъчна слепота при пациенти, получавали стандартни препоръчвани дози Platinex®. Подобрение и/или пълно възстановяване обикновено настъпва след прекратяване лечението с Platinex®. Използвани са стероиди с или без манитол, но не е установен ефект от това.

Съобщава се за неясно виждане и нарушено възприемане на цветовете след използване на режими с по-високи дози Platinex® или по-често прилагане на дозите от препоръчаното. Нарушеното възприемане на цветовете се проявява като загуба в различаване на цветовете и особено по синьо-жълтата ос.



пигментация на ретината в макуларната област.

### **Анафилактично-подобни реакции**

Рядко се съобщава за анафилактично-подобни реакции при пациенти, изложени преди това на действието на Platinex®. Реакциите представляват оток на лице, хриптене, тахикардия и хипотония няколко минути след приемане на лекарството. Реакциите могат да се контролират чрез венозно приложение на епинефрин, кортикостероиди и антихистамини. Пациентите, получаващи Platinex®, трябва да бъдат внимателно следени за възможни анафилактично-подобни реакции, и трябва да има необходимата апаратура и лекарства за лечение на подобни усложнения.

### **Чернодробни ефекти**

Преходни повишения на нивата на чернодробните ензими и билирубин могат да настъпят, когато се прилага Platinex® в препоръчаните дози.

### **Други токсични ефекти**

Рядко се съобщава за токсичен ефект върху вестибуларния апарат при едновременно даване на Platinex® в комбинация с други антинеопластични средства. Реакциите са клинично различни и могат да включват инфаркт на миокарда, мозъчен инсулт, тромботична микроангиопатия (хемолитично-уремичен синдром) или церебрален артериит. Различни механизми са предлагани за тези васкуларни усложнения. Има също и съобщения за синдрома на Рейно при пациенти лекувани с комбинация от блеомицин, винбластин с или без Platinex®. Предполага се, че хипомагниемия, развиваща се едновременно с употребата на Platinex® може да бъде допълнителен, макар и не основен фактор, свързан с този синдром. За сега, обаче, не е известно дали причината за развитие на синдрома на Рейно в тези случаи е заболяване, подлежащо съдово увреждане, използването на блеомицин, винбластин, хипомагниемията, или комбинация от тези фактори.

Други токсични ефекти, за които рядко се съобщава, са сърдечни аномалии, хълцане, повишени нива на серумната амилаза и обрив.

Рядко се съобщава за локална токсичност на меките тъкани след екстравазация на Platinex®. Инфилтрация на разтвори Platinex® може да доведе до тъканен целулит, фиброза и некроза.



Периферната кръв трябва да се следи ежеседмично. Функцията на черния дроб трябва да се следи периодично. Неврологичното изследване също трябва да се провежда редовно (Виж “Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба”).

#### **4.5. Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие**

Плазмените нива на антиконвулсантите могат да станат субтерапевтични по време на лечение с цисплатин. При рандомизирано изследване на напреднали овариални тумори, продължителността на отговора беше обратно повлияна когато пиридоксин беше използван с алтретамин /хексаметилмеламин/ и Platinex® .

#### **4.6.Бременност и кърмене**

Бременност: Ако се дава по време на бременност, Platinex® може да увреди плода. Platinex® е мутагенен при бактерии и причинява хромозомни аберации в животински клетки в тъканни култури. При мишки Platinex® е тератогенен и ембриотоксичен. Пациентките трябва да бъдат съветвани да не забременяват. Ако това лекарство се използва по време на бременност, или ако пациентката забременее докато го взима, тя трябва да бъде уведомена за потенциалната опасност за плода.

Platinex® е канцерогенен при лабораторни животни. Рядко се съобщава за развиване на остра левкемия едновременно с употребата на Platinex® при хора. В тези случаи обикновено Platinex® е прилаган в комбинация с други левкомогенни средства.

Кърмене: Докладвано е, че Platinex® се екскретира в млякото ; пациентки, които приемат цисплатин, не трябва да кърмят.

#### **4.7.Ефект върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма указания.

#### **4.8.Нежелани лекарствени реакции**

##### **Нефротоксичност**

Кумулативната бъбречна недостатъчност свързана с дозата , е главният дозоограничаващ токсичен ефект на Platinex®. Токсичност за бъбрека е била отбелязана в 28 до 36 процента от пациентите, лекувани с единична доза от 50 mg/m<sup>2</sup>. Тя първо е отбелязана по време на втората седмица след даването на дозата и се манифестира чрез увеличаване нивата на BUN и креатинина, серумната пикочна киселина и/или намаляване на креатининовия клирънс.





**курс на лечение. Бъбречната функция трябва да се върне към нормата преди да се дава нова доза Platinex®.**

Увреждането на бъбречната функция се свързва с увреждане на тубулите. Даването на Platinex® под формата на 6-8 часова инфузия с венозно хидратиране и манитол се използват за намаляване на нефротоксичността. Обаче, нефротоксичност може да бъде предизвикана въпреки прилагането на тези процедури.

### **Ототоксичност**

Ототоксичност е наблюдавана най-много в 31 процента от пациентите, третирани с единична доза Platinex®, 50 mg/m<sup>2</sup>, и се манифестира с шум в ушите и/или загуба на слуха за високите честоти /4 000 до 8 000 Hz/. Понякога се наблюдава намалена способност да се чуват нормалните тонове на един разговор. Ототоксичните ефекти могат да бъдат по-тежки при деца, получаващи Platinex®. Загубата на слуха може да бъде едностранна или двустранна и има тенденция да зачестява и да става по-тежка при повторни дози. Не е ясно дали предизвиканата от цисплатин ототоксичност е обратима. Трябва да се извършва внимателно мониториране чрез аудиометрия преди започване на терапията и преди да се вземат последващи дози Platinex®. Съобщава се също за токсичност върху вестибуларния апарат.

### **4.9.Предозиране**

Остро предозиране на това лекарство може да има за резултат бъбречна недостатъчност, чернодробна недостатъчност, глухота, токсичност върху окото (включително отлепване на ретината), значителна миелосупресия, неовладимо гадене и повръщане и/или неврит. В допълнение, след предозиране може да последва смърт.

Няма доказани антидоти при предозиране на Platinex®. Хемодиализата, дори когато е започната 4 часа след предозирането, изглежда има малък ефект за премахване на платината от тялото поради бързото и високостепенно свързване на Platinex® с белтъците. Овладеяването на свръхдозата трябва да включва общи поддържащи мерки за пациента по време на периода на изявена токсичност.

## **5.0.ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**

### **5.1.Фармакодинамични свойства**

Platinex® (cisplatin (Cis-diamminedichloroplatinum) е платиново съединение с антитуморни свойства.

Platinex® има биохимични свойства подобни на свойствата на бифункционалните алкилиращи агенти, които образуват във



клетъчния цикъл.

### **5.2. Фармакокинетични свойства**

След инжектиране на болус, или венозна инфузия в продължение на 2 до 7 часа на дози от 50 до 100mg/m<sup>2</sup>, плазменият полу-живот на цисплатин е приблизително 30 мин. Отношението на цисплатин към цялата, ултрафилтруема платина в плазмата варира от 0,5 до 1,1 след доза 100mg/m<sup>2</sup>.

След цисплатин в дози от 20 до 120mg/m<sup>2</sup>, концентрациите на платина са най-високи в черния дроб, простатата и бъбрека и малко-по-ниски в пикочния мехур, мускулите, тестисите, панкреаса и далака и най-ниски в червата, надбъбречната жлеза, сърцето, белия дроб, големия и малкия мозък. Платината се намира в тъканите до 180 дни след последното приложение. С изключение на туморите в мозъка, концентрациите на платина в туморите обикновено са по-ниски от концентрациите в органа, където е локализиран тумора. Различни метастази при един и същ пациент могат да имат различни концентрации на платина, но те са подобни на концентрациите на платина в нормалния черен дроб.

За дозите, дадени като болус инжекционно или като инфузии до 24 часа, приблизително 10 до 40 % от дадената платина се екскретират в урината за 24 часа. Подобно средно отделяне на платината в урината се намира и след ежедневно прилагане за 5 последователни дни.

На интактния цисплатин се дължи повечето от платината, която се екскретира в урината 1 час след даването. Бъбречният клирънс на цисплатин надминава нреатининовия клирънс. Реналният клирънс на свободната /ултрафилтруема/ платина също надвишава креатининовия клирънс, той е нелинеен и зависи от дозата, скоростта на уринарния поток и индивидуалните различия в тубуларната екскреция и реабсорбция. Не съществува тясна корелация между бъбречния клирънс на свободната /ултрафилтруема/ платина или този на цисплатина и креатининовия клирънс. Има потенциал за акумулиране на свободна /ултрафилтруема/ платина в плазмата когато цисплатина се дава ежедневно, но не и когато се дава интермитентно.

Макар, че малки количества платина се намират в жлъчката и дебелото черво след даване на цисплатин, елиминирането на платина във фекалиите е незначително.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Доказано е, че Platinex® има канцерогенен потенциал при лабораторни животни и е тератогенен и ембриотоксичен при мишки.

### **6. Фармацевтични данни :**



### **6.1. Помощни вещества**

Sodium Chloride 180 mg

Hydrochloric Acid

Вода за инжекции

### **6.2. Несъвместимости :**

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

### **6.3. Срок на годност**

Platinex® е стерилен флакон с многократни дози, без консерванти.

Цисплатин, който остава във флакона след първоначалното приложение, остава стабилен 28 дни, ако се пази от светлина, или 7 дни ако се съхранява на флуоресцентно стайно осветление.

Неотворените флакони с цисплатин разтвор 0.5mg/ml трябва да се съхраняват при температури над замръзване и под 25°C, и да се предпазват от светлина. Неотворените флакони с цисплатин разтвор 1mg/ml трябва да се съхраняват при 15-25°C и да се предпазват от светлина.

Препоръчаните условия за съхранение на неотворените флакони ще осигурят стабилност на продукта до изтичане срока на годност, отбелязан върху опаковката.

### **6.4. Инструкции за съхранение**

Цисплатин разтвор може да се разреди 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 0.9% натриев хлорид с манитол

5% декстроза и 0.45% натриев хлорид с манитол

5% декстроза и 0.3% натриев хлорид с манитол

Ако приготвения разтвор няма да се използва следващите 6 часа, пазете инфузията от светлина.

### **6.5. Данни за опаковката**

Стъклен флакон USP тип 1 от светлокафяво стъкло.



## **6.6. Указания за употреба**

Трябва да се прилагат мерките за работа с цитостатици. По този въпрос са публикувани няколко ръководства.

## **7. Име и адрес на производителя**

Bristol-Myers Squibb-Via del Murillo Km. 2.800- 04010 Sermoneta (LT) Italy

## **8. Притежател на разрешението за употреба**

Bristol-Myers Squibb Company, USA

## **9. Номер на разрешението за употреба**

## **10. Дата на първо разрешение за употреба**

Юни 1994

## **11. Дата на актуализация на текста**

Юли 1997 г.

