

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cisplatin Ebewe 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden mililitr přípravku obsahuje 1 mg cisplatiny.

Jedna 10ml injekční lahvička koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 10 mg cisplatiny.

Jedna 50ml injekční lahvička koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 50 mg cisplatiny.

Jedna 100ml injekční lahvička koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 100 mg cisplatiny.

Pomocné látky: 1 ml roztoku obsahuje 3,6 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok

Koncentrát je čirý bezbarvý až téměř bezbarvý roztok, prakticky prostý částic.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Paliativní a adjuvantní léčba malobuněčného a nemalobuněčného bronchogenního karcinomu, testikulárního karcinomu, ovariálního karcinomu, karcinomu cervixu, endometria, prostaty, močového měchýře, melanomu, sarkomů, nádorů ORL, karcinomu mozaikového epitelu a maligních lymfomů. Přípravek Cisplatin Ebewe může být podáván dětem od 6 měsíců, mladším podle modifikovaných schémat.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Cisplatin Ebewe se musí před použitím naředit (viz bod 6.6).

Naředěný roztok se podává zásadně intravenózní infuzí (viz dále v textu).

Při podání se nesmí používat žádné pomůcky obsahující hliník, které by mohly přijít do styku s cisplatinou (sady na intravenózní infuzi, jehly, katétry, injekční stříkačky) (viz bod 6.2).

##### **Dospělí a děti**

Dávkování cisplatiny závisí na primárním onemocnění, očekávané reakci a na tom, jestli se cisplatin podává v monoterapii nebo jako složka kombinované chemoterapie. Pokyny pro dávkování platí pro dospělé i děti.

Pro získání doporučeného dávkování dle diagnózy a klinického stavu je třeba se řídit aktuálními postupy.

Pro monoterapii se doporučují následující dva režimy:

- 1) Jednorázová dávka 50 - 120 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla každé 3 až 4 týdny.
- 2) 15 - 20 mg/m<sup>2</sup>/den po dobu pěti dnů každé 3 až 4 týdny.

Pokud se cisplatina používá ke kombinované chemoterapii, dávku cisplatiny je nutno snížit. Obvyklá dávka je 20 mg/m<sup>2</sup> nebo více jednou za 3 až 4 týdny, kromě kombinované terapie malobuněčného a nemalobuněčného karcinomu plic, kdy se obvykle podává dávka 80 mg/m<sup>2</sup>.

Další dávková doporučení mají být založena na současné úrovni medicínských znalostí a mají být získána z literatury a/nebo od příslušných pracovních skupin.

Upozornění a opatření, která je třeba zvážit před zahájením dalšího cyklu léčby, jsou uvedena v bodě 4.4.

U pacientů s renální dysfunkcí nebo útlumem kostní dřeně je třeba dávku adekvátně snížit.

Infuzní roztok cisplatiny připravený dle návodu se podává intravenózní infuzí po dobu 6 až 8 hodin.

Je vyžadována dostatečná hydratace 2 - 12 hodin před aplikací cisplatiny a nejméně 6 hodin po aplikaci. Hydratace je nezbytná k vyvolání dostatečné diurézy před a po léčbě cisplatinou. Provádí se intravenózní infuzí jednoho z následujících roztoků:

- fyziologický roztok
- směs fyziologického roztoku a 5% roztoku glukosy (1:1).

Hydratace před a po ukončení aplikace cisplatiny:

Hydratace před a po ukončení aplikace cisplatiny se řídí aktuálními postupy pro daný léčebný režim.

Obecně lze doporučit objem hydratace celkem (prehydratace, posthydratace a samotná naředěná cisplatina) 2-4 litry v den podání cisplatiny, s rychlostí podání 500 ml/h.

Pokud objem moči po hydrataci nedosahuje 100-200 ml/h, může být nutná forsírovaná diuréza. Provádí se podáním 37,5 g mannitolu ve formě 10% roztoku (375 ml 10% mannitolu) nebo podáním diuretika, je-li funkce ledvin normální. Podání mannitolu či diuretika je nutné též v případě, že je podávané množství cisplatiny vyšší než 60 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla.

Následně má pacient vypít dostatečné množství tekutin v průběhu následujících 24 hodin, aby byla garantována dostatečná produkce moči.

#### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku, přípravky obsahující platinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Cisplatina je kontraindikována u pacientů s myelosupresí, u dehydratovaných pacientů a u pacientů s existující poruchou funkce ledvin či sluchu, neboť cisplatina je nefrotoxická a

neurotoxická (zejména ototoxická). Tyto toxicity se mohou kumulovat, pokud již poruchy tohoto typu byly u pacienta přítomny.

Pacientky léčené cisplatinou nesmí kojít.

Souběžné podávání vakcíny proti žluté zimnici je kontraindikováno.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Cisplatina musí být podávána pod pečlivým dohledem kvalifikovaného lékaře se zkušenostmi s používáním chemoterapeutických látek.

Cisplatina reaguje s hliníkem, přičemž se tvoří černé sraženiny platiny. Nesmí se používat jakékoli intravenózní sety, jehly, katetry a stříkačky obsahující hliník.

##### Nefrotoxicita

Cisplatina vyvolává závažnou kumulativní nefrotoxicitu. Nefrotoxicitu cisplatinu lze minimalizovat výdejem moči v objemu 100 ml za hodinu či větším. Toho lze dosáhnout předem hydratací podáním 2 litrů vhodného intravenózního roztoku a podobným zavodněním po podání cisplatinu (doporučuje se 2500 ml/m<sup>2</sup>/24 hodin). Pokud intenzivní hydratace nepostačuje k zajištění adekvátního výdeje moči, je možno podat osmotické diuretikum (např. mannitol).

##### Neuropatie

Byly zaznamenány závažné případy neuropatií.

Tyto neuropatie mohou být ireverzibilní a projevovaly se parestezií, areflexií, ztrátou proprioceptivního vnímání a pocitem vibrací. Zároveň byla zaznamenána ztráta motorické funkce. Je nutno pravidelně provádět neurologická vyšetření.

##### Ototoxicita

Ototoxicita byla pozorována až u 31 % pacientů léčených jednorázovou dávkou cisplatinu 50 mg/m<sup>2</sup> a projevovala se jako tinitus a/nebo ztráta sluchu ve vysokém frekvenčním pásmu (4000 až 8000 Hz). Občas může dojít ke snížení schopnosti slyšet konverzační tóny.

Ototoxický účinek může být výraznější u dětí. Ztráta sluchu může být jednostranná nebo oboustranná a bývá častější nebo závažnější po opakovaných dávkách. Hluchota však byla po iniciační dávce cisplatinu zaznamenána pouze vzácně. Ototoxicita může být zvýšena v případě souběžného ozařování kranioální oblasti a může souviset s vrcholovou plazmatickou koncentrací cisplatinu. Není jasné, jestli je ototoxicita vyvolaná cisplatinou reverzibilní. Před zahájením léčby a před následnými dávkami cisplatinu má být provedeno pečlivé audiometrické vyšetření. Zároveň byla zaznamenána vestibulární toxicita (viz bod 4.8).

##### Alergické projevy

Stejně jako u jiných přípravků na bázi platiny se hypersenzitivní reakce objevují ve většině případů během perfuze a vyžadují ukončení perfuze a adekvátní symptomatickou léčbu. U všech látek na bázi platiny byly zaznamenány zkřížené reakce, někdy i fatální (viz body 4.3 a 4.8).

##### Jaterní funkce a krevní obraz

V pravidelných intervalech je nutno sledovat krevní obraz a jaterní funkce.

##### Kancerogenní potenciál

U lidí byl ve vzácných případech zaznamenán rozvoj akutní leukemie v souvislosti s použitím cisplatiny, stejně jako obecně u všech látek s potenciálem vyvolávat leukemii. Cisplatina je bakteriální mutagen a vyvolává aberace chromozomů u kultur zvířecích buněk. Kancerogenita je možná, nebyla však prokázána. Cisplatina je teratogenní a embryotoxická u myši.

#### Reakce v místě aplikace

Při podávání cisplatiny se mohou vyskytnout reakce v místě aplikace. S ohledem na možnost extravazace se doporučuje pečlivě sledovat místo podání infuze z hlediska možné infiltrace v průběhu podávání léku. Specifická léčba reakcí vyvolaných extravazací není v současné době známa.

#### **UPOZORNĚNÍ**

Tato cytotoxická látka je významně více toxická, než je u antineoplastické chemoterapie obvyklé.

Renální toxicita, která je navíc kumulativní, je závažná a vyžaduje speciální opatření v průběhu podávání (viz body 4.2 a 4.8).

Nauzea a zvracení mohou být intenzivní a vyžadovat adekvátní antiemetickou léčbu.

Pečlivý dohled je nutno provádět i z hlediska ototoxicity, myelodeprese a anafylaktických reakcí (viz bod 4.8).

Tento léčivý přípravek obsahuje 35 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v 10ml lahvičce. To odpovídá 1,8 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

Tento léčivý přípravek obsahuje 177 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v 50ml lahvičce. To odpovídá 8,9 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

Tento léčivý přípravek obsahuje 354 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) ve 100ml lahvičce. To odpovídá 17,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,54 mg sodíku v 1 ml, což při maximální doporučené denní dávce ( $120 \text{ mg/m}^2$ ) odpovídá 42 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

##### **Nefrotoxické látky**

Souběžné podávání nefrotoxických (např. cefalosporiny, aminoglykosidy, amfotericin B či kontrastní látky) nebo ototoxických (např. aminoglykosidy) léčivých přípravků zesiluje toxický účinek cisplatiny na ledviny. V průběhu nebo po léčbě cisplatinou se doporučuje opatrnost při souběžném podávání látek vylučovaných zejména renální cestou, např. cytostatik jako bleomycin a methotrexát, neboť může dojít ke snížení renální eliminace.

Renální toxicita ifosfamidů může být vyšší při použití s cisplatinou nebo u pacientů, kterým byla cisplatina dříve podávána.

V několika případech bylo po léčbě cisplatinou v kombinaci s bleomycinem a etoposidem zaznamenáno snížení krevní hladiny lithia. Proto se doporučuje monitorování hladin lithia.

### **Ototoxické látky**

Souběžné podávání ototoxických (např. aminoglykosidy, kličková diuretika) léčivých přípravků zesiluje toxické účinky cisplatinu na sluchovou funkci. Kromě pacientů léčených dávkami cisplatinu nad 60 mg/m<sup>2</sup>, u nichž je sekrece moči nižší než 1000 ml za 24 hodin, se nesmí používat forsírovaná diuréza kličkovými diuretiky vzhledem k možnosti poruchy funkce ledvin a ototoxicity.

Ifosfamid může zhoršit ztrátu sluchu vyvolanou cisplatinou.

### **Oslabené živé vakcíny**

Vakcína proti žluté horečce je striktně kontraindikována vzhledem k riziku fatálního systémového onemocnění vyvolaného vakcínou (viz bod 4.3). Vzhledem k riziku generalizovaného onemocnění se doporučuje podávat inaktivované vakcíny, jsou-li k dispozici.

### **Perorální antikoagulancia**

Při souběžném užívání perorálních antikoagulancií se doporučuje pravidelně kontrolovat INR.

### **Antihistaminika, fenothiaziny a další látky**

Souběžné podávání antihistaminik, buklizinu, cyklizinu, loxapinu, meklozinu, fenothiazinů, thioxantenů či trimethobenzamidů může maskovat příznaky ototoxicity (např. závratě a tinitus).

### **Antikonvulziva**

Sérové koncentrace antikonvulziv mohou během léčby cisplatinou zůstat na subterapeutických hladinách.

### **Kombinace pyridoxin + altretamin**

Během randomizované studie léčby pokročilého ovariálního karcinomu byl čas nástupu odpovědi nepříznivě ovlivněn při použití pyridoxinu v kombinaci s altretaminem (hexamethylmelamin) a cisplatinou.

### **Paklitaxel**

Léčba cisplatinou před infuzí paklitaxelu může snížit clearance paklitaxelu o 33 %, a tím zesílit neurotoxicitu.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečná data o použití cisplatinu u těhotných žen, ale s ohledem na její farmakologické vlastnosti existuje podezření, že způsobuje závažné vrozené defekty plodu. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu a transplacentální kancerogenitu (viz bod 5.3).

### Kojení

Cisplatina se vylučuje do mateřského mléka. Pacientky léčené cisplatinou nesmí kojit (viz bod 4.3).

#### Fertilita

Po dobu léčby přípravkem Cisplatin Ebewe a ještě minimálně 6 měsíců po ukončení léčby je nutno používat adekvátní opatření k zabránění otěhotnění, což platí pro pacienty obou pohlaví.

Pokud pacient(ka) plánuje mít po ukončení léčby děti, doporučuje se genetická konzultace.

Jelikož léčba cisplatinou může vést k nevratné infertilitě, doporučuje se, aby muži, kteří chtějí v budoucnu počít dítě, požádali o konzultaci ohledně možnosti kryokonzervace spermií před zahájením léčby.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Vzhledem k profilu nežádoucích účinků je však možné negativní ovlivnění schopnosti řídit a obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky závisí na použité dávce a mohou mít kumulativní účinky.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (>10 %) u cisplatiny byly hematologické účinky (leukopenie, trombocytopenie a anémie), gastrointestinální účinky (anorexie, nauzea, zvracení a průjem), poruchy sluchu (poškození sluchu), renální poruchy (renální selhání, nefrotoxická, hyperurikémie) a horečka.

Až u jedné třetiny pacientů byly po jednorázové dávce cisplatiny pozorovány závažné toxické účinky na ledviny, kostní dřeň a sluch. Tyto účinky obecně souvisí s dávkou a jsou kumulativní.

Ototoxicita může být závažnější u dětí.

Četnosti výskytu jsou uváděny dle následující klasifikace: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $\leq 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $\leq 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

#### **Tabulka nežádoucích účinků hlášených během klinických studií či po uvedení na trh.**

| <b>Třídy orgánových systémů</b>                                         | <b>Četnost</b> | <b>Termín dle MedDRA</b>                                  |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------|
| Infekce a infestace                                                     | Časté          | Sepse                                                     |
|                                                                         | Není známo     | Infekce <sup>a</sup>                                      |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) | Vzácné         | Akutní leukemie                                           |
| Poruchy krve a lymfatického systému                                     | Velmi časté    | Selhání kostní dřeně, trombocytopenie, leukopenie, anémie |
|                                                                         | Není známo     | Coombs-pozitivní hemolytická anémie                       |

|                                                     |              |                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy imunitního systému                          | Méně časté   | Anafylaktoidní reakce                                                                                                                                                            |
| Endokrinní poruchy                                  | Není známo   | Vzestup krevní amylázy, nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu                                                                                                             |
| Poruchy metabolismu a výživy                        | Velmi časté  | Hyponatremie, hyperurikemie                                                                                                                                                      |
|                                                     | Méně časté   | Hypomagnesemie                                                                                                                                                                   |
|                                                     | Není známo   | Dehydratace, hypokalemie, hypofosfatemie, hypokalcemie, tetanie                                                                                                                  |
| Poruchy nervového systému                           | Vzácné       | Konvulze, periferní neuropatie, leukoencefalopatie, syndrom reverzibilní okcipitální leukoencefalopatie                                                                          |
|                                                     | Není známo   | Cévní mozková příhoda, hemoragická cévní mozková příhoda, ischemická cévní mozková příhoda, ageuzie, cerebrální arteritida, Lhermittův příznak, myelopatie, autonomní neuropatie |
| Poruchy oka                                         | Není známo   | Rozmazané vidění, získaná barvoslepost, kortikální slepota, zánět očního nervu, papilodém, retinální pigmentace                                                                  |
| Poruchy ucha a labyrintu                            | Velmi časté  | Ototoxicita                                                                                                                                                                      |
|                                                     | Není známo   | Tinnitus, hluchota                                                                                                                                                               |
| Srdeční poruchy                                     | Časté        | Arytmie, bradykardie, tachykardie                                                                                                                                                |
|                                                     | Vzácné       | Infarkt myokardu                                                                                                                                                                 |
|                                                     | Velmi vzácné | Srdeční zástava                                                                                                                                                                  |
|                                                     | Není známo   | Srdeční porucha                                                                                                                                                                  |
| Cévní poruchy                                       | Časté        | Venózní tromboembolie                                                                                                                                                            |
|                                                     | Není známo   | Trombotická mikroangiopatie (hemolyticko-uremický syndrom), Raynaudův fenomén                                                                                                    |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy          | Není známo   | Plicní embolie                                                                                                                                                                   |
| Gastrointestinální poruchy                          | Velmi časté  | Zvracení, nauzea, anorexie, průjem                                                                                                                                               |
|                                                     | Vzácné       | Stomatitida                                                                                                                                                                      |
|                                                     | Není známo   | Škytavka                                                                                                                                                                         |
| Poruchy jater a žlučových cest                      | Není známo   | Zvýšení hladin jaterních enzymů, zvýšení krevní hladiny bilirubinu                                                                                                               |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň                        | Není známo   | Vyrážka, alopecie                                                                                                                                                                |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | Není známo   | Svalové spasmy                                                                                                                                                                   |
| Poruchy ledvin a močových cest                      | Velmi časté  | Renální selhání <sup>b</sup> , nefrotoxická                                                                                                                                      |
|                                                     | Není známo   | Akutní renální selhání, renální tubulární porucha                                                                                                                                |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu                | Méně časté   | Abnormální spermatogeneze                                                                                                                                                        |

|                                           |             |                                                             |
|-------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------|
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Velmi časté | Pyrexie                                                     |
|                                           | Není známo  | Astenie, malátnost, extravazace v místě vpichu <sup>c</sup> |

\* Zdroje četností:

- Infekční komplikace vedly u některých pacientů k úmrtí.
- Vzestup hladiny močovinového dusíku v krvi (BUN) a kreatininu, kyseliny močové v séru a/nebo pokles clearance kreatininu jsou zahrnuty v rámci poruch funkce ledvin/renálního selhání.
- Lokální toxicita pro měkké tkáně včetně tkáňové celulitidy, fibrózy a nekrózy, bolesti, edému a erytému v důsledku extravazace.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41, Praha 10, webové stránky:

[www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## **4.9 Předávkování**

### **JE NUTNÁ OPATRNOST, ABY SE ZABRÁNILO NÁHODNÉMU PŘEDÁVKOVÁNÍ.**

Akutní předávkování přípravkem Cisplatin Ebewe může vést k renálnímu selhání, selhání jater, hluchotě, oční toxicitě (včetně odchlípení sítnice), signifikantní myelosupresi, neléčitelné nauze a zvracení a/nebo neuritidě. Předávkování může být fatální.

Neexistuje specifické antidotum při předávkování cisplatinou. I když je hemodialýza zahájena za 4 hodiny po předávkování, má jen minimální vliv na eliminaci cisplatinu z těla v důsledku silné a rychlé vazby cisplatinu na proteiny.

Léčba v případě předávkování spočívá v obecných podpurných opatřeních.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Jiná cytostatika, platinová cytostatika.

ATC kód: L01XA01

#### Mechanismus účinku

Cisplatina je anorganická látka obsahující těžký kov [cis-diaminodichlorplatina (II)]. Tato látka inhibuje syntézu DNA tvorbou příčných vazeb v rámci řetězců a mezi řetězci DNA. Syntéza proteinů a RNA je inhibována v menší míře.

#### Farmakodynamické účinky

Ačkoli primárním účinkem cisplatinu se zdá být inhibice syntézy DNA, antineoplastický proces zahrnuje i další působení včetně zvýšení imunogenity nádoru. Onkolytické funkce

cisplatiny lze porovnat k působení alkylačních látek. Cisplatina má zároveň imunosupresivní, radiosenzibilizující a antibakteriální vlastnosti.

Cisplatina zřejmě není specifická pro určitý buněčný cyklus.

Cytotoxické působení cisplatiny je vyvoláno vazbou na všechny základny DNA s preferencí pro pozici N-7 guaninu a adenosinu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Distribuce

Po intravenózním podání je cisplatina rychle distribuována do všech tkání. Po dávkách cisplatiny 20 až 120 mg/m<sup>2</sup> jsou koncentrace platiny nejvyšší v játrech, prostatě a ledvinách, o něco nižší jsou v močovém měchýři, svalech, varlatech, pankreatu a slezině, a nejnižší hladiny jsou ve střevě, nadledvinách, srdci, plicích, mozku a mozečku.

### Biotransformace

Více než 90 % celkového množství cisplatiny v plazmě se naváže na proteiny do dvou hodin po podání. Tento proces může být ireverzibilní. Část navázaná na proteiny nemá antineoplastický účinek. Cisplatina vykazuje nelineární farmakokinetiku. Cisplatina se neenzymatickým postupem metabolizuje na jeden či více metabolitů. Eliminace z plazmy probíhá ve dvou fázích po intravenózní bolusové injekci 50 až 100 mg/m<sup>2</sup> cisplatiny. U člověka byl pozorován následující poločas:

$t_{1/2}$  (distribuční): 10 – 60 minut

$t_{1/2}$  (terminální): přibližně 2 – 5 dnů

### Eliminace

Významná vazba celkového množství platiny na proteiny krevní plazmy vede k prodloužené či nekompletní vylučovací fázi s kumulativní sekrecí do moči v rozmezí 27 až 45 % podané dávky během 84 až 120 hodin. Prodloužená infuze vede k sekreci větší části dávky do moči. Vylučování stolicí je minimální a malé množství platiny lze nalézt ve žlučníku a tlustém střevě. Dysfunkční ledviny prodlužují plazmatický poločas, který může být teoreticky zvýšen i v přítomnosti ascitu vyvolaného vysokou vazbou cisplatiny na proteiny krevní plazmy.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

### Chronická toxicita

Na modelech chronické toxicity bylo pozorováno poškození ledvin, útlum kostní dřeně, ototoxicita, gastrointestinální poruchy.

### Mutagenita a kancerogenita

Cisplatina je mutagenní v řadě *in vitro* a *in vivo* testů (bakteriální testovací systémy a chromozomální aberace v buňkách zvířecích tkáňových kultur). Dlouhodobé studie cisplatiny na myších a potkanech prokázaly kancerogenní účinky.

### Reprodukční toxicita

Gonadální suprese vyvolávající amenoreu a azoospermii může být ireverzibilní a způsobit trvalou infertilitu.

Studie na potkanech prokázaly, že expozice během těhotenství vede ke vzniku nádorů u potomků v dospělosti.

Cisplatina je embryotoxická a teratogenní u myší a potkanů a u obou druhů byl pozorován výskyt malformací. Cisplatina přechází do mateřského mléka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Chlorid sodný  
Voda pro injekci  
Kyselina chlorovodíková 10%

### **6.2 Inkompatibility**

Přípravek Cisplatin Ebewe reaguje s hliníkem za tvorby černých sraženin platiny. Proto se nesmí používat žádné pomůcky obsahující hliník, které by mohly přijít do styku s cisplatinou (sady na intravenózní infuzi, jehly, katétr, stříkačky).

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Přípravek Cisplatin Ebewe nesmí být ředěn samotným 5% roztokem glukosy, je možno používat pouze směs s fyziologickým roztokem, jak je uvedeno v bodě 6.6.

Antioxidanty (jako disulfid sodný), bikarbonáty (uhličitan sodný), sulfáty, fluoruracil a paklitaxel mohou inaktivovat platinu v infuzních systémech.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Léčivý přípravek v prodejním balení  
2 roky

Infuzní roztok po naředění (viz bod 6.6)

Chemická a fyzikální stabilita po naředění 0,9% roztokem chloridu sodného nebo směsí 0,9% roztoku chloridu sodného a 5% roztoku glukosy (1:1) byla prokázána na dobu 28 dní při 2 až 8 °C nebo při teplotě do 25 °C při ochraně před světlem.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Léčivý přípravek v prodejním balení

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před chladem a mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho nařazení jsou uvedeny v bodě 6.3.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Injekční lahvička z hnědého skla s/bez průhledného plastového obalu, šedá pryžová halobutylová zátka potažená fluoropolymerem, odtrhovací hliníkový uzávěr, plastový kryt, krabička.

Velikost balení:

Jedna 10ml lahvička koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 10 mg cisplatiny.

Jedna 50ml lahvička koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 50 mg cisplatiny.

Jedna 100ml lahvička koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 100 mg cisplatiny.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Přípravek Cisplatin Ebewe se musí před použitím naředit. Při přípravě se nesmí používat žádné pomůcky obsahující hliník, které by mohly přijít do styku s cisplatinou (sady na intravenózní infuzi, jehly, katétry, injekční stříkačky) (viz bod 6.2).

Příprava infuzního roztoku musí probíhat za aseptických podmínek.

K nařazení koncentrátu je nutno použít jeden z uvedených roztoků:

- fyziologický roztok
- směs fyziologického roztoku a 5% roztoku glukosy (1:1)  
(výsledná finální koncentrace: 0,45% chloridu sodného, 2,5% glukosy)

Stejně jako u jiných potenciálně toxických přípravků jsou nezbytná bezpečnostní opatření při nakládání s roztokem cisplatiny (používat rukavice, obličejovou masku, ochranný oděv).

V případě náhodného kontaktu přípravku s kůží může dojít ke vzniku kožních lézí. Pokud se roztok cisplatiny dostane do styku s kůží nebo sliznicí, pečlivě kůži či sliznici omyjte mýdlem a vodou.

Těhotné zaměstnankyně nesmí s cisplatinou pracovat.

### Příprava infuzního roztoku cisplatiny

Požadované množství (dávka) koncentrátu (1 mg/ml) cisplatiny vypočtené dle pokynů v bodě 4.2 se naředí v 1 – 2 litrech jednoho z výše uvedených roztoků.

Naředěný roztok se podává výhradně intravenózní infuzí (viz bod 4.2).

Použit lze pouze čirý a bezbarvý roztok bez viditelných částic.

Pouze k jednorázovému použití.

Cytotoxické látky může k podání připravovat pouze personál vyškolený v bezpečném nakládání s přípravkem.

Dodržujte místní směrnice pro manipulaci s cytotoxickými látkami.

V případě rozlití si osoby manipulující s lékem musí nasadit rukavice a rozlitý materiál vysušit houbičkou, která se pro tento účel ukládá poblíž. Oblast se dvakrát opláchne vodou. Všechny roztoky a houbičky se vloží do igelitového sáčku, který se uzavře. V případě rozlití je se všemi předměty, které přišly do styku s cisplatinou, potřeba nakládat a likvidovat je v souladu s místními směnicemi pro cytotoxické látky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, Mondseestrasse 11, 4866 Unterach am Attersee,  
Rakousko

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

44/172/14-C

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 14. 5. 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 16.10.2019

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

27. 4. 2022