

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Листовка - Приложение 2
Код на листовка № 3741, 11.12.07
Дата на издаване 26/ 11.11.08

ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

SINPLATIN 1mg/ml concentrate for solution for infusion

СИНПЛАТИН 1mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

ЦИСПЛАТИН

ВНИМАТЕЛНО ПРОЧЕТЕТЕ ТАЗИ ЛИСТОВКА ПРЕДИ ДА ЗАПОЧНЕТЕ ДА ПРИЕМАТЕ ТОЗИ ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ

- *Запазете тази листовка! Може да се наложи да я прочетете отново.*
- *Ако у Вас възникнат допълнителни въпроси, моля обърнете се към Вашия лекуващ лекар или към фармацевт!*
- *Този продукт е предписан лично за Вас и не трябва да се дава на друг! Той може да навреди на други хора, дори ако те имат подобни на Вашите оплаквания.*
- *Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.*

В ТАЗИ ЛИСТОВКА СЕ СЪДЪРЖА СЛЕДНАТА ИНФОРМАЦИЯ:

1. Какво представлява Синплатин и за какво се прилага
2. Какво е необходимо да знаете преди приложението на Синплатин
3. Как се прилага Синплатин
4. Възможни нежелани реакции
5. Условия на съхранение
6. Допълнителна информация

1. Какво представлява СИНПЛАТИН и за какво се прилага

Синплатин е лекарствен продукт, който потиска определени вещества в организма и по този начин забавя растежа на някои видове тумори.

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

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



В допълнение, Синплатин показва противотуморна активност при следните тумори:

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

2. Какво е необходимо да знаете преди започване на лечението със Синплатин

Синплатин не се прилага при:

- Свръхчувствителност към цисплатин или други платина-съдържащи съединения;
- Тежко бъбречно заболяване;
- Генерализирани инфекции.
- *Обезводнени пациенти (необходима е хидратация преди и след прилагането на лекарството за избягване на сериозно бъбречно увреждане).*

Цисплатин води до увреждане на бъбречната функция, потискане на костния мозък, увреждания на нервната система и ухото. Прилагането на цисплатин при пациенти с увреден слух и бъбречно увреждане или потиснатата функция на костния мозък може да бъде свързано с повишена токсичност. Тези състояния са относителни противопоказания.

При приложението на този лекарствен продукт имайте предвид следното:

Синплатин е силно токсично лекарство с относително тесен терапевтичен индекс и терапевтичен ефект е необичайно да се появи без токсични прояви. По тази причина продуктът 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 натрупваща се токсичност върху бъбреците. Преди началото на лечението със Синплатин 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 Синплатин 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 (нисък брой на кръвните плочки и белите кръвни клетки). 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**

Синплатин може да доведе до натрупваща се токсичност върху слуха, 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 промени на дозировката или спиране на лечението.

- **Централна нервна система**

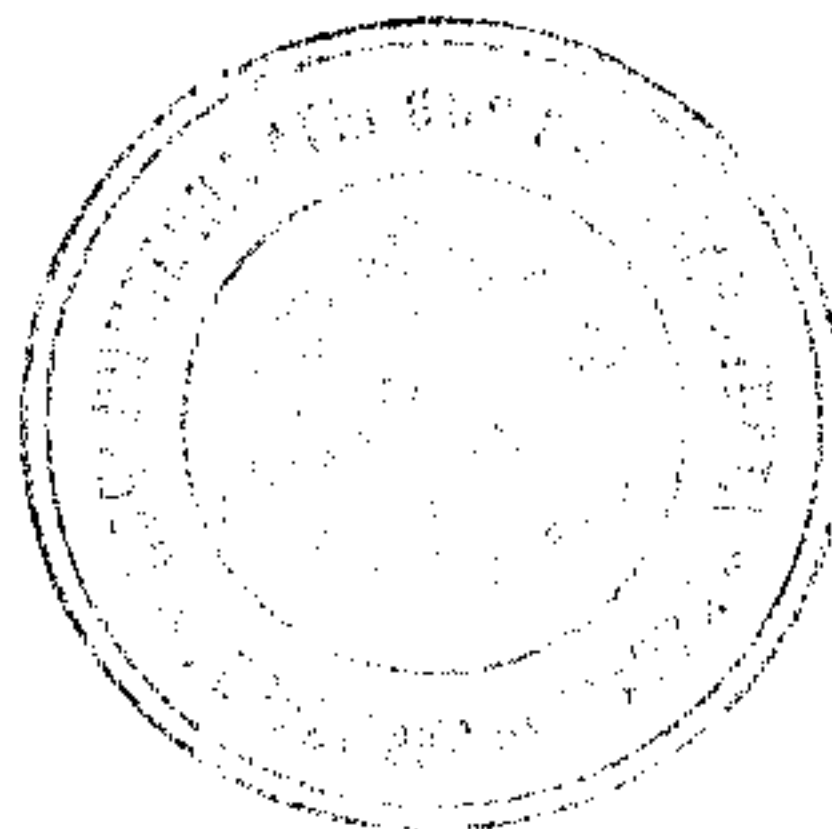
Продуктът може да доведе до невротоксичност. Преди началото на лечението трябва да се проведе неврологичен преглед, тъй като може да се стигне до необратими увреждания при явни неврологични симптоми.

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

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

Приложение на Синплатин и прием на храни и напитки

Няма необходимост от специален хранителен режим по време на лечението с този продукт.



Бременност и кърмене

Преди прием на каквито и да е лекарствени продукти се консултирайте с лекуващия Ви лекар или с фармацевт

Синплатин 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 Синплатин 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.

Шофиране и работа с машини

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

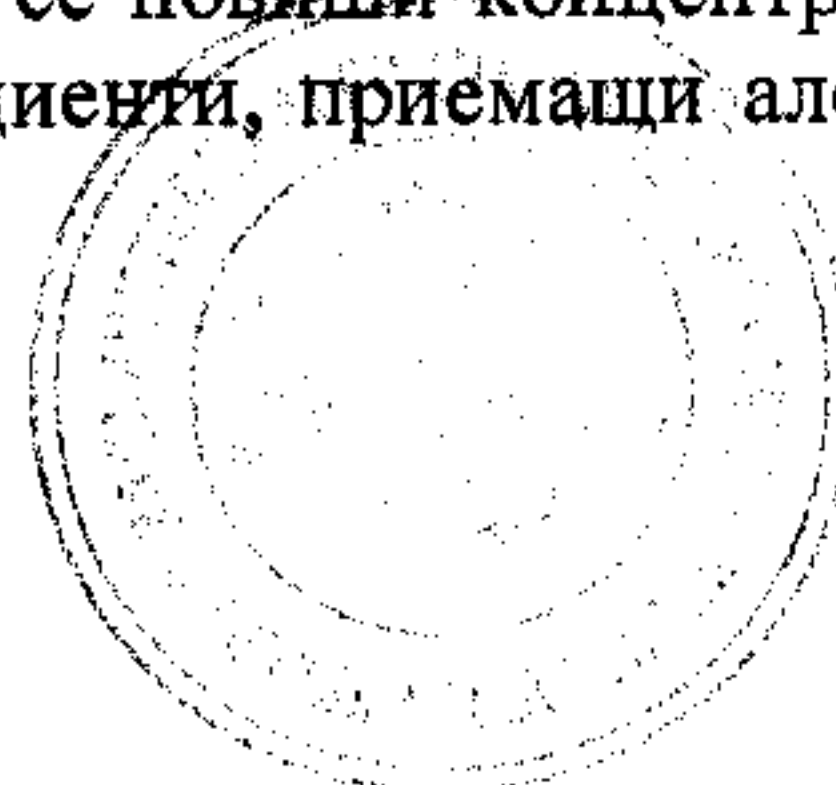
Приемане на други лекарства

Моля, информирайте своя лекуващ лекар или фармацевт ако приемате или скоро сте приемали скоро други лекарствени продукти, дори ако те не са Ви били предписани от лекар

Синплатин се прилага най-често в комбинация с други антинеопластични лекарства и това може да доведе до допълнителна 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 потенцират неговите нефротоксични ефекти;
- С ототоксични лекарства – комбинирането с аминогликозиди и бримкови диуретици може да причини увреждане на слуха, особено при съществуващо бъбречно увреждане;
- С лекарства с бъбречно отделяне – продуктът може на промени отделянето на блеомицин и метотрексат и да повиши тяхната токсичност;
- С противогърчови лекарства – комбинирането на Синплатин 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.

Причиненото от цисплатин увреждане на бъбреците може да се засили при едновременно приемане на лекарства за намаляване на кръвното налягане, съдържащи фуросемид, хидралазин, диазоксид и пропранолол.

Едновременно прилагане на изофосфамид води до повишено отделяне на протеини от организма и увреждането на ухото, причинено от цисплатин може да се засили.

Съществуват съобщения за феномен на Рейно /нарушаване в регулацията на кръвоснабдяването в крайните части на ръцете/, появяващи се при комбинацията блеомицин и винбластин, приложена с или без цисплатин.

3. Как се прилага СИНПЛАТИН

Винаги приемайте Синплатин според инструкциите на лекуващия лекар!

Синплатин 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.

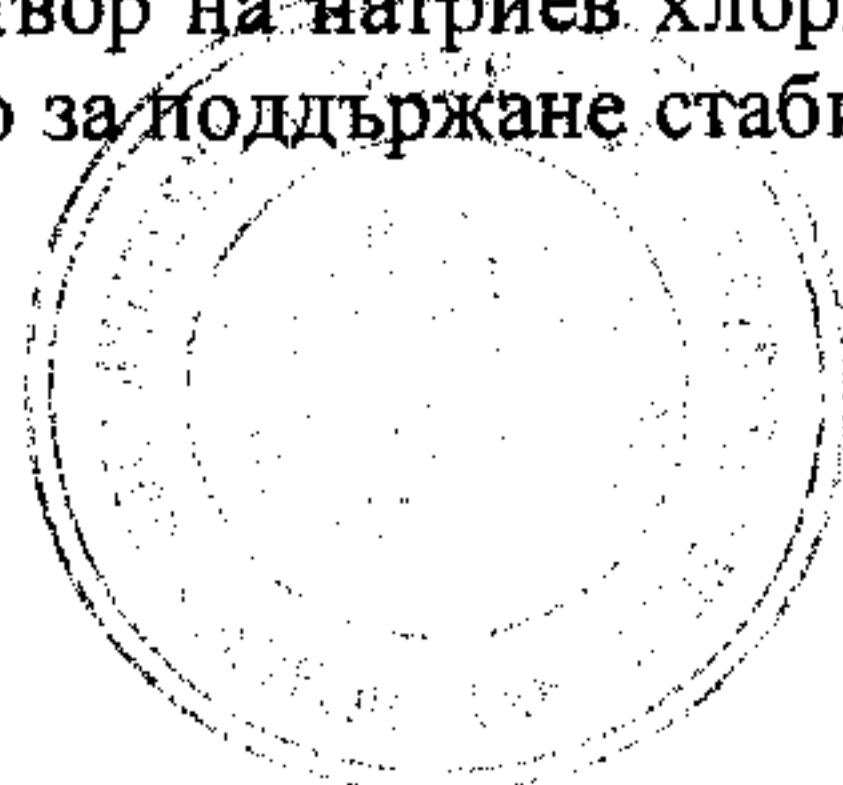
Обичайните дози при интравенозно приложение като самостоятелно средство варират от 50 до 120 mg/m² чрез интравенозна инфузия за 6 до 8 часа еднократно на всеки 3-4 седмици според типа на тумора и състоянието на пациента (вкл. бъбречна функция и всякаква предишна химио/лъчетерапия) или 15-20 mg/m² дневно чрез интравенозна инфузия за 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.

Не трябва да се използва алуминий-съдържащо оборудване за приложението на Синплатин.

При прилагане на продукта трябва да се съблюдават следните принципи:

- Синплатин 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.

- 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.
- 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.

Специални предпазни мерки при употреба

Синплатин може да се разрежи 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

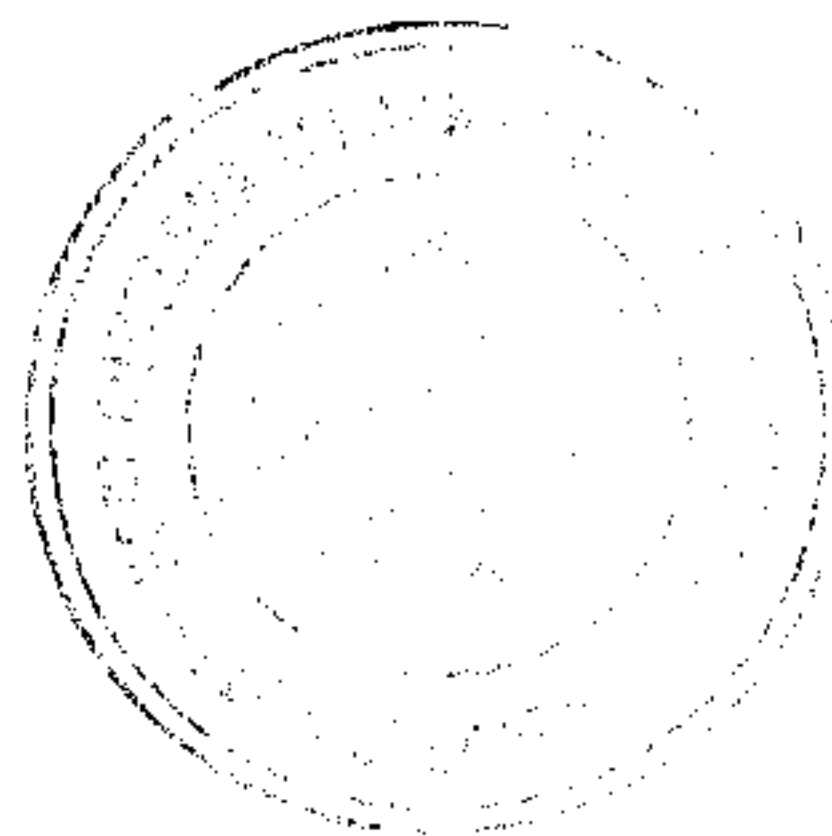
1. Разтворът трябва да се приготви от квалифициран персонал и в специално разработени за целта помещения.

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. Течните 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 /свързващи стерилни приспособления/ за всички спринцовки и инструменти. Препоръчва се използването на големи размери игли, с цел понижаване на налягането и отстраняване на въздуха.

Ако е приложено по-голямо количество от лекарството:

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

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

Няма доказани антидоти при предозирание с продукта. Хемодиализата, дори когато е започната 4 часа след предозиранието, 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.

4. Възможни нежелани реакции

Както всеки друг лекарствен продукт, Синплатин може за предизвика нежелани лекарствени реакции

• *Нарушения на кръвта и лимфната система*

Потискане на костния мозък настъпва при 25%-30% от пациентите, лекувани със Синплатин. 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. Синплатин 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 Синплатин: 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 Синплатин. Тези реакции могат да бъдат лекувани чрез интравенозно приложение на адреналин, кортикостероиди и антихистамини. Пациентите, лекувани със Синплатин 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 Синплатин са наблюдавани хипомагнезиемия, хипокалцемиа, хипонатремиа, хипокалемиа и хипофосфатемиа 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 Синплатин, по-високи от 50 mg/m². 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.

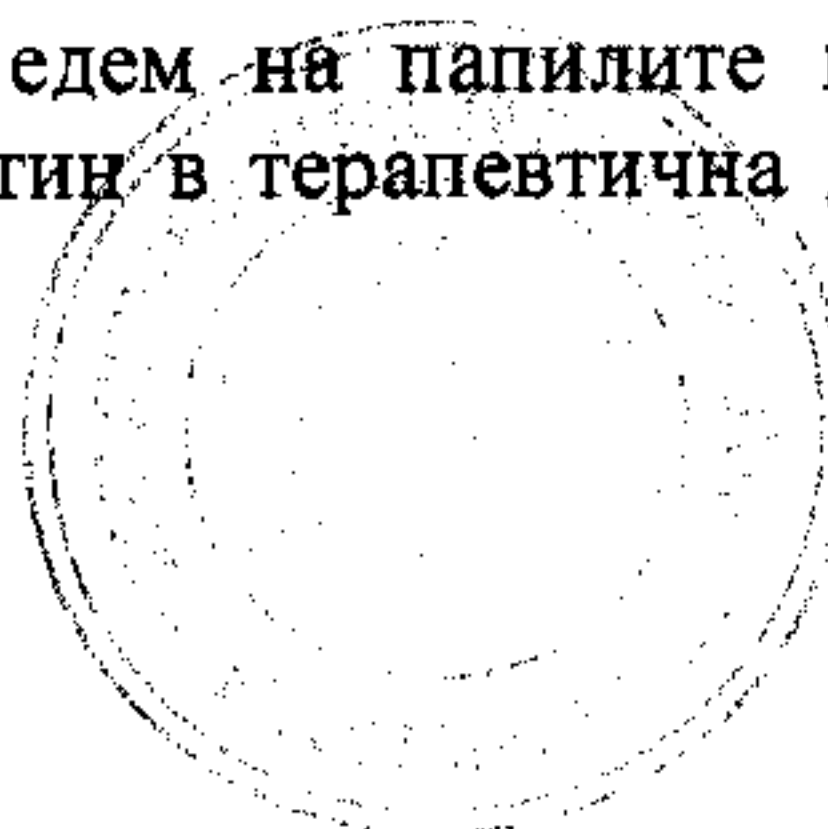
Лечението със Синплатин трябва да бъде прекратено при проява на първите симптоми. Невротоксичността е необратима при 30-50% от пациентите.

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 Синплатин 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 Синплатин в терапевтична дозировка.



Подобрение 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 препоръчваното.

- *Нарушения на ухото и лабиринта*

Ототоксичност е наблюдавана при приблизително 30% от пациентите, лекувани с единична доза от 50 mg/m² Синплатин 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 Синплатин.

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 Синплатин.

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

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

Съобщава се също за токсичност върху вестибуларния апарат.

- *Сърдечни нарушения*

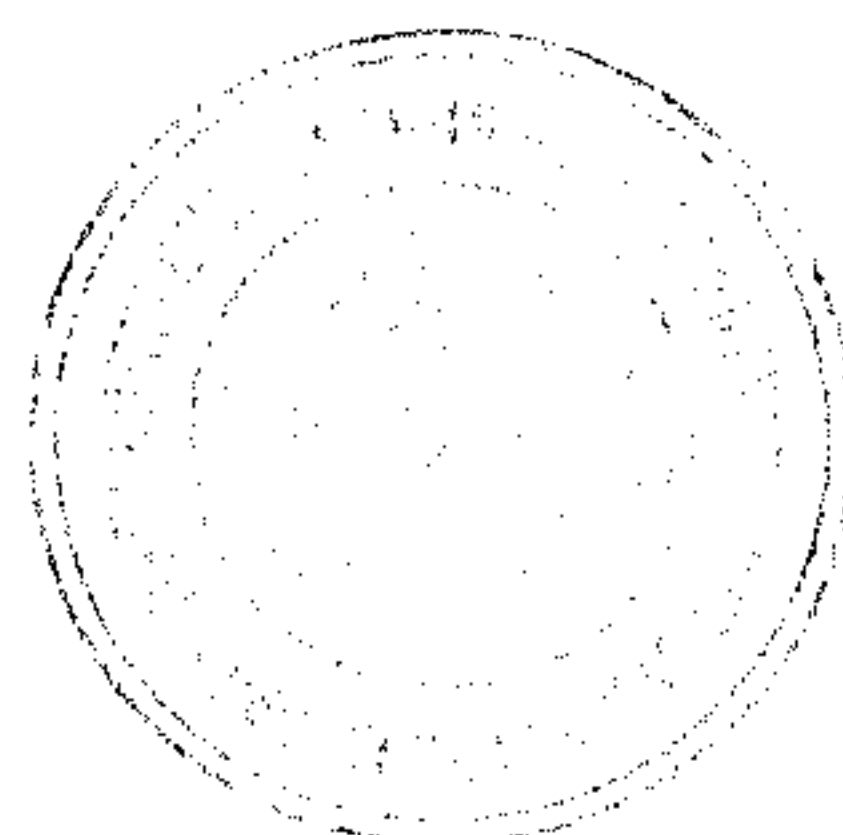
Могат да се увредят сърдечните функции - брадикардия, тахикардия и аритмии.

- *Стомашно-чревни нарушения*

Синплатин 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 безапетитие 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, чието повръщане не е било напълно контролирано в деня на прилагането с продукта. Съобщава се също за диария и коремна болка. Рядко се наблюдава орален мукозит. Наблюдават се безапетитие, хълцане и повишени нива на серумна амилаза.

- *Хепато-билиарни нарушения*



Когато Синплатин се прилага в препоръчаните дози, могат да се наблюдават временни повишения на нивата на плазменния 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 Синплатин.

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 Синплатин 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 излизане от съда. Възможна е поява на тъканен целулит, фиброза и некроза.

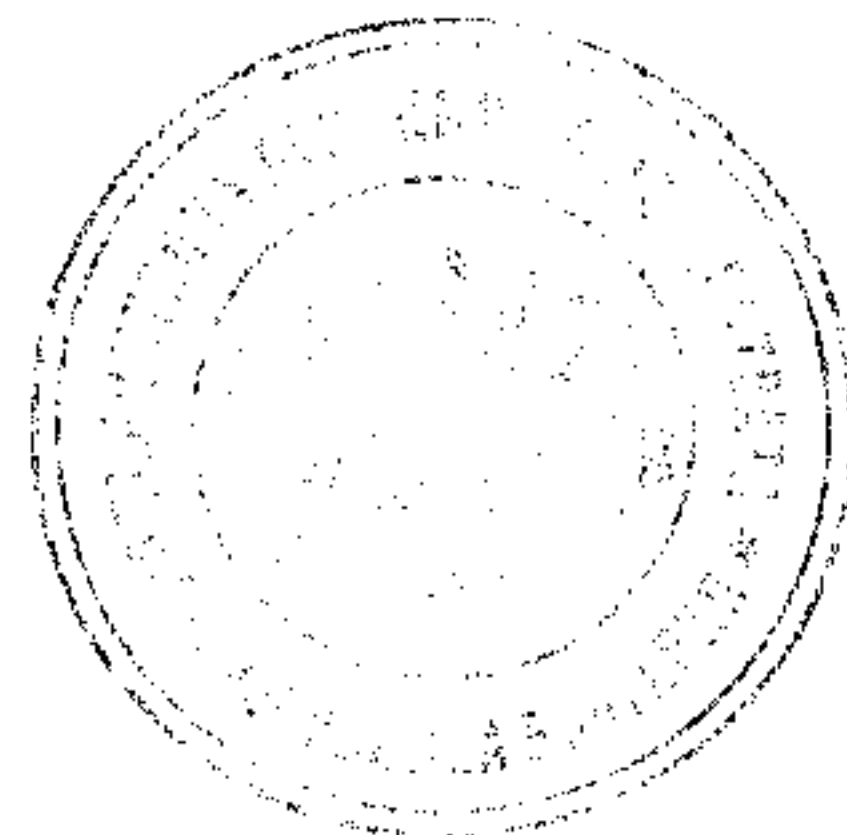
Рядко са наблюдавани нарушения в сперматогенезата, овулацията и болезнена гинекомастия.

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 хипомагнезиемия /спадане нивото на магнезия в кръвта/ едновременно с прилагането на cisplatin. Причината за феномена на Рейно засега е неизвестна.

Ако забележите каквито и да е нежелани реакции, които не са отразени в тази листовка, моля съобщете за това на лекуващия лекар или фармацевт.

5. 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.

Срок на годност – 18 месеца

Да не се съхранява в хладилник поради образуването на утайка!

Неизползваният разтвор се изхвърля!

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Цисплатин

Един флакон от 10 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 10 mg цисплатин (1 mg/ml cisplatin)

Един флакон от 50 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 50 mg цисплатин (1 mg/ml cisplatin)

Помощни вещества: натриев хлорид, хлороводородна киселина 0,1 mol/l (до pH 4,0), вода за инжекции

Как изглежда Цисплатин и какво съдържа опаковката

Описание

Бистър бледо жълт разтвор

Концентрат за венозна инфузия

Опаковка

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

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

Притежател на разрешението за употреба:

Актавис ЕАД

ул. «Атанас Дуков» №29

1407 София,

България

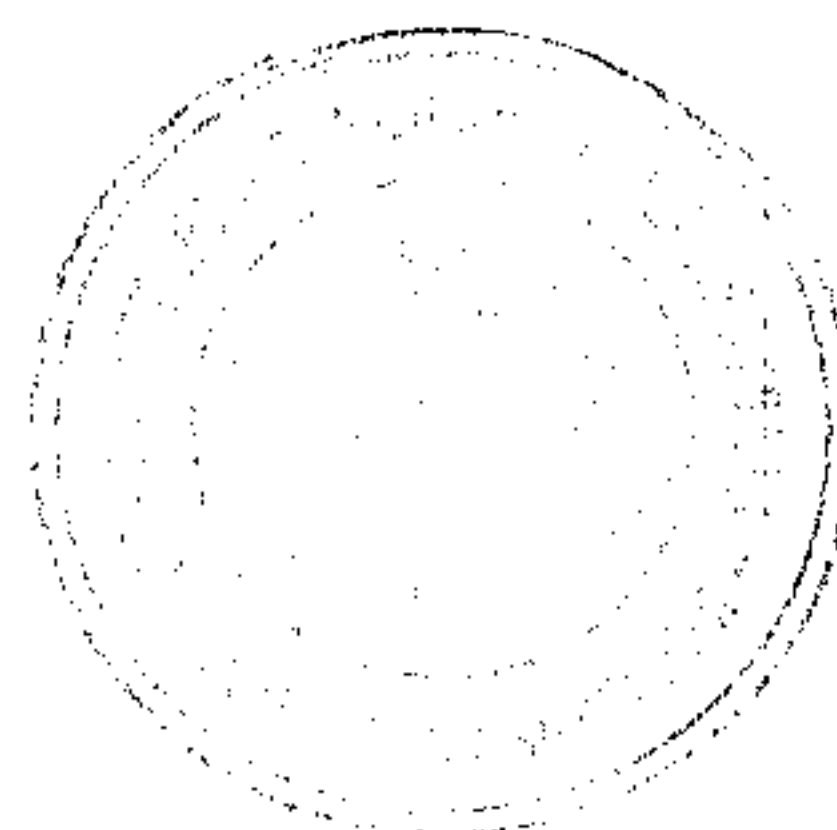
Тел. ++359 2 9321762; ++359 2 9321771

Производител:

S. C. SINDAN-PHARMA S.R.L.

11th ION MIHALACHE BLVD.,

Sector 1 Bucharest, Румъния



За всяко допълнителна информация относно този лекарствен продукт се обръщайте към местното представителство на Притежателя на разрешението за употреба.

Актавис ЕАД
ул. «Атанас Дуков» №29
1407 София, България
Тел. ++359 2 9321762; ++359 2 9321771

Последна актуализация на текста – ноември 2008

