

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CISPLATIN – KOÇAK 25 mg/ 50 ml I.V. İnfüzyon İçin Konsantre Solüsyon İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml çözelti 0.5 mg sisplatin içerir.

50 ml infüzyon için konsantre çözelti:

Sisplatin 25.00 mg

Yardımcı madde(ler):

Sodyum Klorür 450.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre çözelti.

Oldukça açık sarı renkli çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Sisplatin, metastatik, non-seminomatöz germ hücreli karsinom, primer veya ileri evredeki ve refrakter over kanserleri, ileri evredeki ve refrakter mesane kanserleri ve baş-boyunun skuamöz hücreli kanserlerinde, Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma, nöroblastoma, sarkoma, mide, akciğer, ösofagus, serviks ve prostat kanserlerinde, miyeloma, melanoma, küçük hücreli akciğer kanserleri ve osteosarkomanın tedavisinde endikedir.

Sisplatin metastatik testiküler kanser tedavisinde diğer antineoplastik ajanlar ile birlikte kombinasyon şeklinde endikedir. Sisplatinin vinblastin ve bleomisin ile kombinasyonunun oldukça etkili olduğu bildirilmiştir.

Sisplatin akciğer karsinomunda da kombinasyon şeklinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ve çocuklar:

CISPLATIN-KOÇAK dozu primer hastalığa, beklenen reaksiyona, sisplatinin monoterapi için kullanılmasına ya da kombine kemoterapinin bir parçası olmasına bağlıdır. Genel doz şeması yetişkinlerin ve çocukların çoğu için geçerlidir.

Monoterapi için aşağıdaki iki doz rejimi önerilmektedir:
Her 3-4 haftada bir tek doz olarak 50-120 mg/m²

Her 3-4 haftada bir 5 gün süreyle 15-20 mg/m²/gün

Eğer kombine kemoterapide kullanılıyorsa sisplatin dozu azaltılmalıdır. Tipik doz her 3-4 haftada bir 20 mg/m² ya da daha fazladır.

Bir sonraki tedavi kürü başlamadan önce uyarılar ve önlemler için bölüm 4.4'e bakınız.

Uygulama şekli:

CISPLATIN-KOÇAK kullanılmadan önce seyreltilmelidir (Bkz. Bölüm 6.6). Seyreltilmiş çözelti sadece intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.

Uygulamada; sisplatin ile temas edebilecek alüminyum içeren malzemelerden (i.v. infüzyon setleri, iğneler, kateterler, enjektörler) kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 6.2).

CISPLATIN-KOÇAK infüzyonunun dozu bölüm 6.6 da belirtilen talimatlara göre hazırlanır ve 6-8 saatlik bir sürede i.v. infüzyon olarak uygulanır.

CISPLATIN-KOÇAK uygulanmasından 2-12 saat önce ve en az 6 saat sonrasına kadar yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Hidrasyon ön tedavisi CISPLATIN-KOÇAK uygulaması sırasında ve sonrasında diürezisi sağlamak için gereklidir. Bu hidrasyon aşağıdaki çözeltilerden birinin i.v. infüzyonu ile sağlanır:

- %0.9 sodyum klorür çözeltisi

- %0.9 sodyum klorür çözeltisi ve %5 glukoz çözeltisi (1:1) karışımı

CISPLATIN-KOÇAK tedavisinden önceki hidrasyon;
6-12 saatlik sürede 100-200 ml/saat i.v. infüzyon ile sağlanır.

CISPLATIN-KOÇAK uygulamasından sonraki hidrasyon;
2 litrelik sıvının 200 ml/saat olacak şekilde 6-12 saatlik sürede i.v. infüzyonu ile sağlanır. Hidrasyonu takiben oluşan idrar miktarı 100-200 ml/saatın altında ise zorlu diürez gerekebilir. Bu da 37.5 g mannitolün %10'luk çözeltisi olarak i.v. yoldan (375 ml mannitol %10) uygulanması ile ya da böbrek fonksiyonları normal ise diüretik uygulanması ile sağlanabilir. Uygulanan CISPLATIN-KOÇAK dozunun 60 mg/m²'den yüksek olması halinde mannitol veya diüretik verilmesi gereklidir.

Gerektiği takdirde yeterli idrar sekresyonunu sağlamak için CISPLATIN-KOÇAK uygulamasından sonraki 24 saat boyunca hasta bol miktarda sıvı almalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda veya kemik iliği fonksiyonu baskılanmış olan hastalarda doz azaltılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği olan kişilerde dikkatli olunmalıdır. Tedavi süresince karaciğer fonksiyonları düzenli olarak izlenmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Yukarıda belirtildiği şekilde kullanılır.

Geriyatrik popülasyon:

Böbrek ve kemik iliği fonksiyonu normal olan yaşlılar için özel bir uyarı bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Sisplatine veya platin içeren diğer maddelere aşırı duyarlılığı olanlarda
- Böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda
- Dehidratasyon (ağır böbrek yetmezliğinden kaçınmak için tedavi öncesi ve sonrası hidratasyon tedavisi gereklidir)
- Miyelosupresyon,
- İşitme bozukluğu
- Sisplatinin sebep olduğu nöropati
- Gebelik ve laktasyon
- Profilaktik kullanımda fenitoin ve sarı humma aşısı ile kombine halde

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

CISPLATIN-KOÇAK yalnızca kemoterapötik ilaçların kullanımında deneyimli doktorların kontrolü altında yeterli izleme ve gözetim şartlarını sağlayan özel bölümlerde uygulanmalıdır.

Sisplatinin kümülatif olarak ototoksik, nefrotoksik ve nörotoksik olduğu gösterilmiştir. Bu organlara ya da sistemlere toksik etki gösteren ilaçlarla birlikte kullanımı CISPLATIN-KOÇAK'ın toksisitesini güçlendirebilir.

Odiyogram sisplatin tedavisinin başlamasından hemen önce ve daima diğer bir tedavi kürünün öncesinde yapılmalıdır.

İntravenöz infüzyondan önce, uygulama sırasında ve sonrasında yeterli hidratasyonun sağlanması ile nefrotoksisite önlenir. Hidratasyonda zorlu diürez veya hidratasyon ve uygun diüretikler (örn. mannitol gibi) verilerek nefrotoksisite riski azaltılabilir.

Hiperürisemi ve hiperalbuminemi sisplatinin sebep olduğu nefrotoksisiteye eğilim yaratabilir.

CISPLATIN-KOÇAK uygulamasının öncesinde, sırasında ve sonrasında aşağıdaki organ fonksiyonlarına ait parametreler tetkik edilmelidir.

Böbrek fonksiyonları,
Karaciğer fonksiyonları,
Hematopoez fonksiyonları (eritrosit ve lökosit sayıları, trombositler),
Serum elektrolitleri (kalsiyum, sodyum, potasyum, magnezyum)

Bu tetkikler CISPLATIN-KOÇAK tedavisi boyunca her hafta tekrar edilmelidir.

CISPLATIN-KOÇAK'ın tekrar uygulanması aşağıdaki parametreler aşağıdaki normal değerlere dönene kadar geciktirilmelidir:

serum kreatinin $\leq 130 \mu\text{mol/L}$; 1.5 mg/dl

üre < 25 mg/dl

lökosit sayıları > 4 000 / μl ; > $4.0 \times 10^9/\text{L}$)

trombosit sayıları > 100 000 / μl ; > $100 \times 10^9/\text{L}$

odiyogram: sonuçlar normal limitler içinde kalıncaya kadar.

Sisplatinin neden olmadığı periferik nöropatili hastalarda dikkatli olunması önerilmektedir. Akut bakteriyel ya da viral enfeksiyonlu hastalarda özel bakım gereklidir.

İlacın damar dışına sızması (ekstravazasyon) durumunda:

İnfüzyon hemen durdurulur, iğne yerinde bırakılır, dokudan sızıntı aspire edilir ve %0.9'luk sodyum klorür ile irrigasyon yapılır (eğer önerilenden daha yüksek konsantrasyonda çözeltiler kullanıldıysa: Bkz. Bölüm 6.6.).

Sisplatin uygulamasından sonra sıklıkla bulantı, kusma, ishal görülür (Bkz. Bölüm 4.8.). Hastaların çoğunda 24 saat sonra bu semptomlar kaybolur. Daha az ağır olan bulantı ve anoreksi uygulamadan yedi gün sonraya kadar devam edebilir.

Proflaktik olarak antiemetiklerin uygulanması bulantı ve kusmadan korunmada etkili olabilir. Kusma ve ishal ile kaybedilen sıvı yerine konmalıdır.

İnfüzyon çözeltisi diğer ilaçlarla ve katkı maddeleriyle karıştırılmamalıdır.

Tedavi sırasında ve tedaviden sonraki en az 6 aya kadar erkek ve kadın hastalar uygun doğum kontrol yöntemlerini kullanmaları konusunda uyarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.6). Tüm anti-kanser ilaçlarda olduğu gibi bu ilaç da erkeklerde geçici veya kalıcı kısırlığa neden olabilir. İlerde çocuk sahibi olmak isteyen erkeklerin tedaviden önce spermalarının dondurulması önerilebilir.

Bu tıbbi ürün her flakonda 176.92 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Miyelosupresif ilaçlarla veya radyasyon ile birlikte uygulanması, sisplatinin miyelosupresif etkisini artırabilir.

Sisplatin ile birlikte furosemid, hidralazin, diazoksit ve propranolol içeren antihipertansif ilaçların kullanılması sisplatinin neden olduğu nefrotoksisiteyi şiddetlendirebilir.

Nefrotoksik (sefalosporinler, aminoglikozidler veya amfoterisin B veya kontrast madde) veya ototoksik (aminoglikozidler) ilaçlarla birlikte kullanılması, sisplatinin bu organlara yapacağı toksik etkiyi güçlendirir. Sisplatin ile tedavide ve sonrasında, potansiyel olarak azalmış böbrek eliminasyonu nedeniyle, bleomisin ve metotreksat benzeri sitotoksik ajanlar gibi başlıca böbreklerle elimine edilen maddelerin uygulanmasında dikkatli olunması önerilir.

Sisplatin allopurinol, kolşisin, probenesid veya sülfonpirazon ile birlikte kullanılacaksa, bu ilaçların dozlarının ayarlanması gerekebilir, çünkü sisplatin ürik asit seviyesinde artışa neden olur.

24 saatlik idrar çıkışı 1000 ml'den az olan, 60 mg/m^2 'yi aşan sisplatin dozları alan hastaların dışında, renal tubuler hasar ve ototoksisite potansiyeli açısından kıvrım diüretikleriyle zorlu diürez yapılmamalıdır.

Sisplatinin; antihistaminiklerle, buklizin, siklizin, loksapin, meklizin, fenotiazinlerle, tioksantenlerle veya trimetobenzamidlerle birlikte kullanılması ototoksisite semptomlarını (örneğin baş dönmesi ve kulak çınlaması) maskeleyebilir.

İfosfamid ile birlikte kullanımı protein atılımında artışa neden olur. İfosfamid tek başına kullanıldığında ototoksik değildir, sisplatin ifosfamid ile birlikte kullanıldığında ototoksisitenin arttığı bildirilmiştir.

İlerlemiş over kanseri olan hastalarla yapılan randomize bir çalışmada, piridoksin ve heksametilmelamin ile birlikte kullanımı tedaviye verilen cevabı negatif olarak etkilemiştir.

Sisplatinin, bleomisin ve vinblastin ile kombine verilmesi Raynaud fenomenine sebep olabilir.

Bulgular, paklitaksel infüzyonundan önce uygulanan sisplatin tedavisinin, paklitaksel klirensini %70-75 azaltabildiğini ve dolayısıyla nörotoksisitenin şiddetini artırabildiğini göstermiştir (hastaların 70 veya daha fazlasında).

Metastatik veya ilerlemiş tümörleri olan kanser hastalarıyla yapılan bir çalışmada, dosetakselin sisplatin ile kombinasyonu, her iki ilacın benzer dozlarda tek ajan olarak verilmesinden daha ağır nörotoksik etkilere sebep olmuştur (dozla ilişkili ve sensorik).

Sisplatin ile kombine olarak bleomisin ve etoposid tedavisinden sonra birkaç vakada düşük lityum düzeyleri bildirilmiştir. Bu nedenle serum lityum düzeylerinin izlenmesi önerilmektedir.

Fenitoin mevcut tedavi olarak verildiğinde, sisplatin fenitoinin emilimini, dolayısıyla epilepsinin kontrolünü azaltabilir. Sisplatin tedavisi sırasında fenitoinle yeni bir antikonvulsan tedaviye başlanması kesinlikle kontrendikedir.

Penisilamin gibi şelasyon yapıcı ajanlar sisplatinin etkisini azaltabilir.

Hastalık sırasında koagülabilitenin bireylerarası değişkenliğinin yüksek olması, oral antikoagülanlar ve antikanser ilaçlar arasında etkileşim olasılığı INR (protrombin zamanı) izleme sıklığında bir artışı gerektirir.

Sisplatin ve siklosporinin birlikte kullanımında, lenfoproliferasyon riski ile aşırı immunosupresyon hesaba katılmalıdır.

Sisplatin tedavisinin tamamlanmasını takiben üç ay içerisinde canlı virüs aşısı yapılmamalıdır.

Fatal sistemik vaksinal hastalık riskinden dolayı sarı humma aşısı kesinlikle kontrendikedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara hamile kalmamaları önerilmelidir.

Kadın ve erkek hastalar CISPLATIN-KOÇAK tedavisi sırasında ve tedaviden sonra en az 6 ay gebeliğin ve/veya üremenin önlenmesi için bir korunma yöntemi kullanmalıdırlar. Tedavi sona erdikten sonra hastalar çocuk sahibi olmak istiyorlarsa genetik konsültasyon önerilmelidir. CISPLATIN-KOÇAK ile tedavide geri dönüşümsüz infertilite olasılığına karşı ilerde çocuk sahibi olmak isteyen erkeklerin tedaviden önce spermalarının dondurulması önerilebilir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar teratojenik ve embriyotoksik etkileri olduğunu göstermiştir.

Sisplatinin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

CISPLATIN-KOÇAK gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Sisplatin anne sütüne geçer. Tedavi süresince bebek emzirilmemelidir.

CISPLATIN-KOÇAK laktasyon döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Amenore ve azospermi ile sonuçlanan gonadal supresyon irreversibl olabilir ve tam infertiliteye neden olabilir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımına etkileri üzerine bir çalışma yapılmamıştır. Ancak istenmeyen etki profili (merkezi sinir sistemi ve özel duyular) araç ve makine kullanımı üzerinde hafif ve orta derecede etkilere yol açabildiğini gösterir. Bu etkilerin görüldüğü hastalar (ör: uyku hali veya kusma) araç ve makine kullanmaktan kaçınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler kullanılan doza ve kümülatif etkilere bağlıdır.

Sisplatinin en sık bildirilen advers etkileri ($> \%10$) hematolojik (lökopeni, trombositopeni), gastrointestinal (anoreksi, bulantı, kusma ve diyare), kulak hastalıkları (işitme yetersizliği), böbrek hastalıkları (böbrek yetmezliği, nefrotoksisite, hiperürisemi) ve ateştir.

Tek doz sisplatin uygulanan yaklaşık üç hastadan birinde böbrekler, kemik iliği ve kulaklar üzerinde ağır toksik etkiler rapor edilmiştir. Bu etkiler genellikle doza bağımlı ve kümülatiftir. Ototoksisite çocuklarda daha ağır olabilir.

İstenmeyen etkiler görülme sıklıklarına göre aşağıdaki şekilde sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); nadir ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); çok nadir ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Enfeksiyonlar ve sepsis.

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar

Seyrek: Sisplatin sekonder lösemi riskini artırır. Sekonder lösemi riski doza bağımlı değildir, yaş ve cinsiyetle ilişkisi yoktur.

Karsinojenite teorik olarak olasıdır (sisplatinin etki mekanizmasına dayalı olarak).

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Sisplatin uygulanan hastaların $\%25-30$ 'unda doza bağımlı, kümülatif ve çoğunlukla reversibl lökopeni, trombositopeni ve anemi gözlenmiştir.

Yaygın: Lökosit sayısında belirgin bir düşme (hastaların $\%5$ 'inde $1.5 \times 10^9/L$ 'nin altında) yaklaşık olarak uygulamadan 14 gün sonra gözlenmektedir. Trombosit sayısındaki düşme ($50 \times 10^9/L$ 'nin altında hastaların $\%10$ 'nundan azında ortaya çıkar) yaklaşık olarak 21 gün sonra

ortaya çıkar (iyileşme süresi yaklaşık 39 gündür.). Anemi (2 g hemoglobinden fazla azalma) aynı sıklıkta oluşmuştur ancak genellikle lökopeni ve trombositopeniden daha sonra başlar. Muhtemelen sisplatine bağlı gelişen hemoliz hakkında literatür yayınlanmıştır. Ağır kemik iliği depresyonu (agranülositoz ve/veya aplastik anemi) yüksek doz sisplatin dozlarından sonra ortaya çıkabilir.

Seyrek: Sisplatin kesildiğinde reversibl olan Coombs pozitif hemolitik anemi vakaları bildirilmiştir.

Çok seyrek: Hemolitik üremik sendrom ile kombine trombotik mikroanjyopati.

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Hipersensitivite; kızarıklık, ürtiker, eritem veya alerjik prurit ile kendini gösterebilir.

Seyrek: Anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Hipotansiyon, taşikardi, dispne, bronkospazm, yüz ödemi ve ateş bildirilmiştir. Antihistaminiklerle, epinefrin (adrenalin) ve steroidlerle tedavi gerekebilir. İmmunosupresyon dökümanente edilmiştir.

Endokrin bozukluklar

Çok seyrek: Uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu.

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Seyrek: Sisplatinin sebep olduğu böbrek hasarının bir sonucu olarak hipomagnezemi, hipokalsemi, hiponatremi, hipofosfatemi ve kas spazmları ve/veya elektrokardiogram değişiklikleri oluşur. Bu yolla katyonların tubuler resorpsiyonu azalır. Hiperkolesterolemi. Kan amilazında yükselme.

Çok seyrek: Kanda bulunan demir miktarında yükselme.

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Sisplatinin nörotoksitesisi periferik nöropati ile (genellikle çift taraflı ve duyusal) ve nadiren tat alma, dokunma duyularının kaybı ya da görme kaybıyla birlikte retrobulber nörit ve serebral bozukluklar (konfüzyon, konuşma bozukluğu, bireysel vakalar halinde kortikal körlük, hafıza kaybı, paralizi) ile karakterizedir. Lhermitte belirtisi, omuriliğin otonomik nöropatisi ve miyelopatisi bildirilmiştir.

Seyrek: Serebral hastalıklar (akut serebrovasküler komplikasyonlar, serebral arterit, karotis arterin tıkanıklığı, ensefalopati).

Çok seyrek: Nöbetler.

Yukarıda bahsedilen serebral semptomlardan biri oluşursa sisplatin kullanımı derhal sonlandırılmalıdır. Sisplatin nörotoksitesisi reversibl olabilir, ancak hastaların % 30- 50'sinde tedavinin kesilmesinden sonra bile irreversibldir. Nörotoksitate, sisplatinin ilk dozundan sonra veya uzun süreli tedaviden sonra olabilir. Yüksek dozda ve uzun süreli sisplatin alan hastalarda ağır nörotoksitate oluşabilir.

Göz bozuklukları

Seyrek: Sisplatin ile kombine tedavide görme kaybı. Yüksek doz sisplatin uygulamasını takiben renk görüşünde yetersizlik ve göz seğirmesi bildirilmiştir.

Çok seyrek: Sisplatin tedavisini takiben papilla ödemi, optik nörit ve kortikal körlük rapor edilmiştir. İyileşme ve/veya toplam düzelme ilacın kesilmesinden hemen sonra olmaktadır. Sisplatin tedavisini takiben polikemoterapiden sonra görme netliği kaybı ile tek taraflı retrobulber nörit sadece bir vakada bildirilmiştir.

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Çok yaygın: 50 mg/m² sisplatin ile tedavi edilen hastaların yaklaşık % 30'unda işitme kaybı dökümanente edilmiştir. Defekt kümülatiftir, irreversibl olması mümkündür ve bazen tek kulak ile sınırlıdır. Ototoksisite kendini kulak çınlaması ve/veya yüksek frekanslarda (4000-8000 Hz) işitme kaybı olarak gösterir. 250-2000 Hz (normal işitme aralığı) frekansları için işitme kaybı hastaların % 10-15'inde görülmüştür.

Yaygın: Sağırılık ve vertigo ile ilişkili vestibüler toksisite olabilir. İşitme kaybı riski daha önceden var olan ve eslik eden kraniyal irradasyon durumunda artar.

Seyrek: Hastalar normal bir sohbeti duyma yeteneginin kaybedebilirler. Sisplatinin sebep olduğu işitme kaybı çocuklarda ve yaşlılarda ciddi olabilir.

Kardiyak bozukluklar

Yaygın: Bradikardi, tasikardi ve diğer elektrokardiyam değişikliklerinin (ör: ST segment değişiklikleri) dahil olduğu aritmi, özellikle diğer sitostatiklerle kombinasyonda miyokardiyal iskemi belirtileri gözlenmiştir.

Seyrek: Kemoterapiden yıllar sonra bile hipertansiyon ve miyokard infarktüsü oluşabilir.

Çok seyrek: Sisplatinin diğer sitostatiklerle kombine edildiği tedavilerden sonra kardiyak arrest bildirilmiştir.

Vasküler bozukluklar

Yaygın: İntravenöz uygulamadan sonra enjeksiyon yerinde, flebit oluşabilir.

Çok seyrek: Vasküler bozukluklar (serebral veya koroner iskemi, Reynaud sendromuna bağlı periferik kan dolaşımında bozukluk) sisplatin içeren kemoterapi ile bağlantılıdır.

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal bozukluklar

Yaygın: Dispne, pnömoni ve solunum yetmezliği.

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Sisplatin kullanımından 1-4 saat sonra anoreksi, bulantı, kusma ve diyare oluşur.

Yaygın olmayan: Diş etlerinde metalik tat.

Seyrek: Stomatit.

Hepatobiliyer bozukluklar

Yaygın: Artmış serum transaminazları ve kan bilirubini ile seyreden karaciğer fonksiyon bozukluğu reversibldir.

Seyrek: Düşük albümin seviyesi bildirilmiştir ve bu durum sisplatin tedavisi ile ilişkili olabilir.

Deri ve deri altı dokusu bozuklukları

Yaygın: İntravenöz uygulamadan sonra enjeksiyon yerinde, eritem ve deri ülserasyonu oluşabilir.

Yaygın olmayan: Alopesi

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın: Sisplatinin tek ve multipl dozları sonrasında böbrek yetmezliği. Ara dozlarda ($20 \text{ mg/m}^2 - < 50 \text{ mg/m}^2$) tek bir uygulamadan sonra, hafif ve reversibl böbrek fonksiyon bozukluğu görülebilir. Yüksek dozlarda ($50 \text{ mg/m}^2 - 120 \text{ mg/m}^2$) tek bir uygulamadan sonra ya da sisplatinin tekrarlanan günlük uygulamalarından sonra, üremi ve anüri şeklinde tubuler nekrozla böbrek yetmezliği ortaya çıkabilir. Böbrek yetmezliği irreversibl olabilir.

Nefrotoksisite kümülatiftir ve sisplatinin başlangıç dozundan 2-3 gün veya 2 hafta sonra görülebilir. Serum kreatinin ve üre konsantrasyonları artabilir. Yeterli hidrasyon olmaksızın tek doz 50 mg/m^2 sisplatin ile tedavi edilen hastaların % 28-36'sında nefrotoksisite görülmüştür.

Hiperürisemi semptomsuz ya da gut atakları ile birlikte olabilir. Hastaların %25-30'unda nefrotoksisite ile ilişkili hiperürisemi bildirilmiştir. Hiperürisemi ve hiperalbuminemi sisplatinin sebep olduğu nefrotoksisiteye eğilim yapabilir.

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Yaygın olmayan: Spermatogenez ve ovulasyon bozuklukları. Ağrılı jinekomasti.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Ateş

Yaygın: İntravenöz uygulamadan sonra enjeksiyon yerinde, lokal ödem ve ağrı oluşabilir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı doz durumunda, bildirilen toksik etkilerin abartılı şekilde ortaya çıkması beklenebilir.

Aşırı doz alımından hemen sonra yeterli hidrasyon ve osmotik diürez uygulanması sisplatinin toksisitesini azaltmaya yardımcı olur.

Aşırı doz durumunda (200 mg/m^2), solunum merkezine doğrudan etki ile hayati tehlike teşkil eden solunum bozuklukları ve kan beyin bariyerinin aşılması ile asit baz dengesinde bozukluklar olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu : Antineoplastik ajanlar/platin bileşikleri

ATC kodu : L01XA01

Sisplatin [cis-diamindiklorplatin(II)] içeren inorganik ağır metaldir. Bu madde DNA zincirinin içinde ve zincirler arasında çapraz bağlanmalar oluşturarak DNA sentezine engel olur. Ayrıca daha düşük derecede protein ve RNA sentezini de inhibe eder.

Sisplatinin temel etki mekanizması DNA sentezinin inhibisyonu olarak görünse de, tümör immünojenitesinin güçlendirilmesi gibi diğer başka mekanizmalar da antineoplastik aktivitesine katkıda bulunabilir. Sisplatinin onkolitik özellikleri alkilleyici ajanların özellikleri ile kıyaslanabilir. Sisplatin ayrıca immünosupresif, antimikrobiyal ve radyasyona uyarlaştırıcı özelliklere de sahiptir.

Sisplatinin etkinliği hücre siklusuna özgü görünmemektedir.

Sisplatin sitotoksik etkisini bütün DNA bazlarına, özellikle guanin ve adenosinin N-7 pozisyonuna bağlanarak gösterir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Uygulama şekli nedeniyle veri yoktur.

Dağılım:

İntavenöz uygulamadan sonra sisplatin hızla tüm dokulara dağılır. 20-120 mg/m² sisplatin dozlarını takiben, platin konsantrasyonu karaciğer, prostat ve böbreklerde en yüksek, mesane, kaslar, testis, pankreas ve dalakta daha düşük ve barsak, adrenal, kalp, akciğer, beyin ve beyincikte en düşüktür. Uygulamadan 2 saat sonra plazmadaki toplam sisplatinin %90'ından fazlası muhtemelen irreversibl bir şekilde plazma proteinlerine bağlanır. Proteinlere bağlı kısmı antineoplastik etki göstermez.

Biyotransformasyon:

Enzimatik olmayan şekilde bir ya da daha çok metabolite dönüşür.

Eliminasyon:

50-100 mg/ m² sisplatinin bolus injeksiyonundan sonra, plazma eliminasyonu bifaziktir. İnsanlardaki yarılanma ömürleri; t 1/2 (dağılım) 10-60 dakika ve t1/2 (terminal) ise yaklaşık 2-5 gündür.

Platinin proteinlere aşırı bir şekilde bağlanması, uygulanan dozun toplam olarak %27- 45'inin 84-120 saatin üstünde bir sürede kümülatif üriner atılımı ile, uzun süreli veya tam olmayan bir atılım fazı ile sonuçlanır. Uzun süreli bir infüzyon, daha büyük bir doz oranının üriner atılımı ile sonuçlanır. Fekal atılımı çok azdır; safra ve kalın barsakta düşük miktarlarda platin

bulunmaktadır. Plazma yarılanma ömrü azalmış böbrek fonksiyonu ile artar ve teorik olarak sisplatinin yüksek plazma proteinlerine bağlanma aktivitesi nedeniyle karında asit varlığında artabilir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Sisplatin non-lineer farmakokinetiğe sahiptir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri :

Kronik toksisite

Kronik toksisite modelleri, böbrek hasarı belirtileri, kemik iliği depresyonu, gastrointestinal bozukluklar ve ototoksisite göstermiştir.

Mutajenisite ve karsinojenisite

Sisplatin çeşitli *in vivo* ve *in vitro* testlerde (bakteri test sistemleri ve hayvan hücreleri ve doku kültüründe kromozom anomalileri) mutajeniktir. Sisplatin farelerde ve sıçanlarda yapılan uzun dönemli testlerde karsinojenik etki göstermiştir.

Üreme toksisitesi

Fertilite: Amenore ve azospermi ile sonuçlanan gonadal supresyon irreversibl olabilir ve tam infertiliteye neden olabilir.

Sıçanlardaki çalışmalar, gebelik süresince maruziyetin erişkin dölde tümörler ürettiğini göstermiştir.

Hamilelik ve laktasyon: Sisplatin farelerde ve sıçanlarda embriyotoksik ve teratojeniktir, her iki cinsten de malformasyonlar bildirilmiştir. Sisplatin anne sütünde bulunmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum Klorür

Enjeksiyonluk Su

6.2. Geçimsizlikler

Sisplatin, alüminyum ile reaksiyona girer ve siyah platin çökeltisi oluşur. Bu nedenle alüminyum içeren herhangi bir malzeme ile direkt temasa geçmemelidir (iğne, şırınga, kateter, i.v. infüzyon seti).

Bu tıbbi ürün bölüm 6.6. da belirtilenlerin dışında başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır. CISPLATIN-KOÇAK yalnızca %5 glukoz çözeltisi veya yalnızca %5 mannitol çözeltisi ile seyreltilmemelidir, sadece "Bölüm 6.6." da belirtildiği gibi ilave olarak sodyum klorür içeren karışımlar ile seyreltilmelidir.

Sodyum metabisülfid gibi antioksidanlar, sodyum bikarbonat, sülfatlar, fluorourasil ve paklitaksel infüzyon sistemi içersinde sisplatinin inaktive edebilir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan korunarak saklanmalıdır. Buzdolabında saklanmamalı veya dondurulmamalıdır.

Seyreltikten sonra:

Kullanımdaki kimyasal ve fiziksel stabilitesi aşağıdaki çözeltilerden biri ile seyreltikten sonra sonuçtaki sisplatin konsantrasyonu 0.1 mg/ml olan çözeltide 2-8°C de 48 saat için gösterilmiştir;

% 0.9 sodyum klorür çözeltisi

%5 glukoz çözeltisi ve % 0.9 sodyum klorür çözeltisi karışımı (1:1)

%5 mannitol çözeltisi ve % 0.9 sodyum klorür çözeltisi karışımı (1:1)

Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında; ürün seyreltikten sonra derhal kullanılmalıdır.

Eğer hemen kullanılmazsa kullanımdan önceki saklama koşulları ve saklama süresi kullanıcının sorumluluğundadır ve dilüsyon kontrollü ve valide aseptik şartlarda gerçekleştirilmediği takdirde 2-8°C'de 24 saatten daha uzun süre saklanmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

50 ml' sinde 25 mg sisplatin (0,5 mg / ml) içeren amber renkli Tip I cam flakon.

Flakonun ağzı lastik (tapa), lastiğin çevresi alüminyum sıvama ile kapatılmıştır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

İnfüzyon için sisplatin çözeltisinin hazırlanması:

Sitotoksik maddeler uygulama için yalnızca bu iste tecrübeli olanlar tarafından hazırlanmalıdır.

CISPLATIN-KOÇAK kullanılmadan önce seyreltilmelidir. İnfüzyon çözeltisinin hazırlanması için sisplatin ile etkileşebilecek alüminyum içeren herhangi bir cihazdan (i.v. infüzyon setleri, iğneler, kateterler, şırıngalar) kaçınılmalıdır. (Bkz. Bölüm 6.2.) İnfüzyon çözeltisi aseptik koşullarda hazırlanmalıdır.

Konsantre çözeltinin seyreltilmesi için aşağıdaki çözeltilerden biri kullanılmalıdır:

- %0.9 sodyum klorür çözeltisi
- %0.9 sodyum klorür çözeltisi ve %5 glukoz çözeltisi (1:1) karışımı (Nihai konsantrasyon %0.45 sodyum klorür, %2.5 glukoz)

Sisplatin tedavisinden önce hidrasyon olanaklı olmamışsa konsantre aşağıdaki çözelti ile seyreltilmelidir:

• %0.9 sodyum klorür çözeltisi ve %5 mannitol çözeltisi (1:1) karışımı (Nihai konsantrasyon %0.45 sodyum klorür, %2.5 mannitol)

Bölüm 4.2. deki bilgilere göre hesaplanmış CISPLATIN-KOÇAK'ın gerekli miktarı (dozu) yukarıda bahsedilen çözeltilerden birinin 1-2 litresi içinde seyreltilmelidir.

Seyreltilmiş çözelti sadece i.v. infüzyonla uygulanır (Bkz. Bölüm 4.2.)

Sadece berrak ve renksiz, görülebilir partikül içermeyen çözeltiler kullanılmalıdır.

Sadece tek kullanım içindir.

Diğer sitotoksik ajanlar gibi sisplatin çok dikkatle kullanılmalıdır: Eldiven, yüz maskesi ve koruyucu giysiler gereklidir ve yaşamsaldır. Sisplatin, eğer olanaklı ise koruyucu laminar hava akışlı kabin altında hazırlanmalıdır. Deri ve mukoz membranlara temasından kaçınılmalıdır. Hamile hastane personeli sisplatin ile çalışmamalıdır.

Deri ile temas halinde: Bol su ile yıkanmalıdır. Geçici yanma hissi varlığında bir pomad sürülmelidir (Bazı kişiler platine hassastır ve deri reaksiyonları görülebilir).

Dökülmesi durumunda, operatörler eldiven giymeli ve hazırlama alanında bu amaçla bulundurulmuş bir sünger ile dökülen materyali temizlemelidir. Hazırlama alanı iki kere durulanmalıdır. Tüm çözelti ve sünger plastik bir torbaya koyulup kapatılmalıdır. Çözeltinin dökülmesi nedeniyle sisplatin ile temas eden tüm parçalar lokal sitotoksik gerekliliklerine göre imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Bağlarbaşı, Gazi Cad. No: 64-66

Üsküdar / İstanbul

Tel. : 0216 492 57 08 Faks. : 0216 334 78 88

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

209/25

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.10.2006

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ