

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cisplatin Teva, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

Cisplatin Teva, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 1 mg/ml cisplatyny.

Każdy ml roztworu zawiera 3,5 mg sodu. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty, jasnożółty roztwór, pozbawiony widocznych cząstek.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Cisplatin Teva jest przeznaczony do stosowania w leczeniu:

- zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder
- zaawansowanego lub przerzutowego raka jajników
- zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego
- zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi
- zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc
- zaawansowanego lub przerzutowego drobnokomórkowego raka płuc.

Cisplatyna jest wskazana do stosowania w skojarzeniu z radioterapią w leczeniu raka szyjki macicy.

Cisplatyna może być stosowana w monoterapii oraz w terapii skojarzonej.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Produkt Cisplatin Teva, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczyć przed podaniem. Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

##### **Dorośli i dzieci:**

Dawka cisplatyny uzależniona jest od choroby podstawowej, przewidywanej odpowiedzi na leczenie oraz od tego czy cisplatyna jest stosowana w monoterapii, czy jako składnik chemioterapii skojarzonej. Wskazówki dotyczące dawkowania odnoszą się zarówno do pacjentów dorosłych jak i dzieci.

W monoterapii, zalecane są następujące dwa schematy dawkowania:

- Pojedyncza dawka 50 do 120 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała co 3 do 4 tygodni;
- 15 do 20 mg/m<sup>2</sup>/dobę przez pięć dni, co 3 do 4 tygodni.

Jeżeli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawka cisplatyny musi zostać zmniejszona. Standardowo stosuje się dawkę 20 mg/m<sup>2</sup> lub większą podawaną raz na 3 do 4 tygodni.

W leczeniu raka szyjki macicy cisplatyna jest stosowana w skojarzeniu z radioterapią. Dawka standardowa to 40 mg/m<sup>2</sup> co tydzień przez 6 tygodni.

Ostrzeżenia i środki ostrożności jakie należy wziąć pod uwagę przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia, patrz punkt 4.4.

Specjalne grupy pacjentów

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zahamowaniem czynności szpiku kostnego, dawkę leku należy odpowiednio zmniejszyć.

#### Nawodnienie

Odpowiednie nawodnienie pacjenta musi być utrzymywane począwszy od 2 do 12 godzin przed podaniem leku, do co najmniej 6 godzin po podaniu cisplatyny. Nawodnienie jest konieczne, aby utrzymać właściwą diurezę podczas podawania cisplatyny i po jego zakończeniu. W tym celu należy podać we wlewie dożylnym jeden z następujących roztworów:

chlórek sodu 0,9%;

mieszanina chlorku sodu 0,9% i roztworu glukozy 5% (1:1).

Nawodnienie przed rozpoczęciem podawania cisplatyny:

Wlew dożylny 100 do 200 ml/godz. przez okres 6 do 12 godzin, całkowita objętość wlewu to co najmniej 1 l.

Nawodnienie po rozpoczęciu podawania cisplatyny:

Wlew dożylny kolejnych 2 litrów z szybkością 100 do 200 ml/godz. przez okres 6 do 12 godzin.

Wymuszona diureza może okazać się konieczna, w przypadku gdy ilość wydalanego moczu jest mniejsza niż 100 do 200 ml/godz. po nawodnieniu. Diurezę wymuszoną można osiągnąć podając dożylnie 37,5 g mannitolu w postaci 10% roztworu (375 ml 10% roztworu mannitolu) lub poprzez podanie leku moczopędnego, jeśli czynność nerek jest prawidłowa. Podanie mannitolu lub leku moczopędnego jest również wymagane, gdy stosowana dawka cisplatyny jest większa niż 60 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała.

Pacjent musi pić duże ilości płynów przez 24 godziny po wlewie dożylnym cisplatyny, aby zapewnić odpowiednie wydalanie moczu.

#### Sposób podania

Rozeńczony roztwór przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego, drogą wlewu zgodnie z instrukcją (patrz punkt 6.6) w ciągu 6 – 8 godzin.

Do podawania leku nie należy używać żadnych przyrządów zawierających aluminium (zestawów infuzyjnych, igieł, cewników, strzykawek), które mogą mieć kontakt z cisplatyną (patrz punkt 6.2).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub inne związki zawierające platynę.

Cisplatin Teva jest przeciwwskazany u pacjentów z mielosupresją, z neuropatią wywołaną stosowaniem cisplatyny, u pacjentów odwodnionych (istnieje konieczność nawodnienia pacjenta przed i po podaniu leku w celu uniknięcia poważnych zaburzeń czynności nerek), a także u pacjentów z istniejącymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min.), bądź zaburzeniami słuchu wynikającymi z nefrotoksyczności lub neurotoksyczności (szczególnie ototoksyczności) produktu leczniczego Cisplatin Teva. Powyższe działania toksyczne mogą mieć charakter kumulacyjny jeżeli tego typu zaburzenia występowały wcześniej.

Pacjentki przyjmujące cisplatynę nie powinny karmić piersią.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie szczepionki przeciw żółtej gorączce (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne profilaktyczne stosowanie fenytoiny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Cisplatyna reaguje z metalicznym aluminium powodując strącenie czarnego osadu platyny. Nie należy stosować zawierających aluminium zestawów infuzyjnych, igieł, cewników oraz strzykawek.

Cisplatyna powinna być podawana wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza onkologa mającego doświadczenie w podawaniu leków przeciwnowotworowych.

Właściwe monitorowanie oraz postępowanie związane ze stosowaniem leku oraz leczeniem powikłań jest możliwe wyłącznie w przypadku postawienia trafnej diagnozy i dostępności wymaganych warunków leczenia.

Przed, w trakcie oraz po podaniu cisplatyny należy dokonać oceny następujących parametrów, względnie czynności narządów:

- czynność nerek;
- czynność wątroby;
- czynności krwiotwórcze (liczba erytrocytów, leukocytów i płytek krwi);
- stężenia elektrolitów w osoczu (wapń, sód, potas, magnez).

Powyższe badania należy powtarzać co tydzień, przez cały okres stosowania cisplatyny.

Wielokrotne podawanie cisplatyny musi być wstrzymane do momentu uzyskania prawidłowych wartości poniższych parametrów:

- Stężenie kreatyniny w osoczu  $\leq 130 \mu\text{mol/l}$  lub  $1,5 \text{ mg/dl}$ ;
- Stężenie mocznika  $< 25 \text{ mg/dl}$ ;
- Leukocyty  $> 4\ 000/\mu\text{l}$  lub  $> 4,0 \times 10^9/\text{l}$ ;
- Płytki krwi  $> 100\ 000/\mu\text{l}$  lub  $> 100 \times 10^9/\text{l}$ ;
- Audiogram: wynik w prawidłowym zakresie.

#### *Nefrotoksyczność*

Cisplatin Teva wywołuje ciężką nefrotoksyczność o charakterze kumulacyjnym. Wydalanie moczu w objętości 100 ml/godz. lub większej zmniejsza działanie nefrotoksyczne cisplatyny. Takie parametry można uzyskać nawadniając pacjenta za pomocą 2 litrów odpowiedniego roztworu dożylnego przed podaniem leku oraz podobne nawodnienie po podaniu cisplatyny (zalecana objętość  $2500 \text{ ml/m}^2/24 \text{ godz.}$ ). Jeżeli intensywne nawadnianie nie wystarczy do utrzymania wymaganej objętości wydalanego moczu, można podać osmotyczne leki moczopędne (np. mannitol). Diureza wymuszona przez nawodnienie bądź nawodnienie i zastosowanie odpowiednich środków moczopędnych przed i po podaniu cisplatyny, zmniejsza ryzyko nefrotoksyczności. Hiperurykemia i hiperalbuminemia mogą predysponować do wystąpienia nefrotoksyczności wywołanej stosowaniem cisplatyny.

#### *Neuropatie*

Odnotowano przypadki wystąpienia ciężkiej neuropatii.

Tego rodzaju neuropatie mogą mieć charakter nieodwracalny i objawiać się występowaniem parestezji, arefleksji oraz utratą czucia proprioceptywnego i odczuwaniem wibracji. Odnotowano również przypadki utraty funkcji motorycznych. Konieczne jest wykonywanie badań neurologicznych w regularnych odstępach czasowych.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów z neuropatią obwodową nie wywołaną stosowaniem cisplatyny.

#### *Ototoksyczność*

Do 31% pacjentów przyjmujących pojedynczą dawkę cisplatyny  $50 \text{ mg/m}^2$  wykazywało objawy ototoksyczności, takie jak szумы uszne i (lub) ubytek słuchu w zakresie wysokich częstotliwości (4000-8000 Hz). W rzadkich przypadkach może wystąpić utrata słuchu w zakresie dźwięków mowy. Działanie ototoksyczne może być nasilonie u dzieci przyjmujących cisplatinę. Utrata słuchu może być jednostronna

lub obustronna, a jej częstość występowania oraz nasilenie wzrastają w przypadku wielokrotnego podawania leku. Niemniej jednak, w rzadkich przypadkach odnotowano utratę słuchu po podaniu dawki początkowej cisplatyny. Ototoksyczność może ulec nasileniu w przypadku wcześniejszego lub jednoczesnego stosowania napromieniania czaszki i może wykazywać związek ze szczytową wartością stężenia cisplatyny w osoczu. Nie wyjaśniono, czy ototoksyczne działanie cisplatyny ma charakter odwracalny. Przed rozpoczęciem leczenia cisplatyną oraz podawaniem kolejnych dawek zalecane jest monitorowanie słuchu za pomocą audiometrii. Odnotowano również przypadki toksyczności wobec narządu przedsionkowego (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem leczenia cisplatyną oraz w każdym przypadku rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia, konieczne jest wykonanie audiogramu.

#### *Reakcje alergiczne*

Podobnie jak podczas stosowania innych produktów zawierających platynę, w większości przypadków mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, pojawiające się najczęściej w trakcie wlewu i wymagające przerwania wlewu oraz zastosowania odpowiedniego leczenia objawowego. Reakcje krzyżowe, w niektórych przypadkach śmiertelne, odnotowywano w przypadku stosowania wszystkich związków platyny (patrz punkt 4.3).

Odnotowano reakcje anafilaktoidalne wywołane stosowaniem cisplatyny. Postępowanie w przypadku wystąpienia takich reakcji może obejmować podanie leków przeciwhistaminowych, adrenaliny i (lub) glikokortykosteroidów.

#### *Czynność wątroby i morfologia krwi*

Konieczne jest monitorowanie morfologii krwi oraz czynności wątroby w regularnych odstępach czasowych.

#### *Działanie rakotwórcze*

W rzadkich przypadkach odnotowywano u ludzi występowanie ostrej białaczki związane ze stosowaniem cisplatyny, któremu zwykle towarzyszyły inne czynniki wywołujące białaczkę. Cisplatyna wykazuje działanie mutagenne u bakterii i wywołuje aberracje chromosomowe w kulturach komórek zwierzęcych. Działanie rakotwórcze jest możliwe, jednak nie zostało dowiedzione. Cisplatin Teva wykazuje działanie teratogenne oraz toksyczność wobec zarodków u myszy.

#### *Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*

Podczas podawania cisplatyny mogą wystąpić reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Ze względu na możliwość wynaczynienia, zalecane jest ściśle monitorowanie miejsca wlewu pod kątem ewentualnej infiltracji podczas podawania leku. Obecnie nie jest znane swoiste leczenie reakcji wywołanych wynaczynieniem.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów z ostrymi zakażeniami bakteryjnymi lub wirusowymi.

#### **Ostrzeżenie**

Niniejszy środek cytostatyczny charakteryzuje się toksycznością o większym nasileniu, niż zwykle obserwowana podczas chemioterapii przeciwnowotworowej.

Cisplatyna charakteryzuje się potwierdzonym działaniem ototoksycznym, nefrotoksycznym i neurotoksycznym. Toksyczność cisplatyny może ulec wzmocnieniu w przypadku stosowania leku w połączeniu z innymi produktami leczniczymi wykazującymi toksyczność wobec wspomnianych narządów lub układów.

Toksyczny wpływ na nerki, o największym nasileniu działania kumulacyjnego, jest ciężki i wymaga szczególnych środków ostrożności dotyczących stosowania (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Po podaniu cisplatyny często występują nudności, wymioty i biegunka (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów objawy ustępują po 24 godzinach. Nudności o mniejszym nasileniu oraz anoreksja mogą trwać do siedmiu dni od zastosowania leku.

Nudności i wymioty mogą być intensywne i wymagać stosownego leczenia środkami

przeciwwymiotnymi.

Profilaktyczne podanie środków przeciwwymiotnych może skutecznie łagodzić lub zapobiegać nudnościom i wymiotom.

Należy koniecznie uzupełnić płyny utracone wskutek wymiotów i biegunki.

Ścisły nadzór podczas stosowania leku jest konieczny również ze względu na ryzyko wystąpienia ototoksyczności, mielosupresji oraz reakcji anafilaktycznych, (patrz punkt 4.8).

Potwierdzono mutagenne działanie cisplatyny. Lek może wykazywać również szkodliwy wpływ na płodność. Stwierdzono działanie rakotwórcze innych środków przeciwnowotworowych, co należy wziąć pod uwagę w przypadku długotrwałego stosowania cisplatyny.

#### Przygotowanie roztworu do infuzji

##### **Ostrzeżenie**

Podobnie jak w przypadku innych produktów o potencjalnej toksyczności, konieczne jest podjęcie środków ostrożności podczas przygotowywania roztworu cisplatyny. Możliwe jest uszkodzenie skóry w wyniku przypadkowej ekspozycji na produkt. Zalecane jest używanie rękawiczek. W wypadku kontaktu roztworu cisplatyny (Cisplatin Teva) ze skórą lub błonami śluzowymi, należy intensywnie przemyć skórę lub błony śluzowe wodą z mydłem.

Zalecane jest stosowanie się do odpowiednich procedur dotyczących używania cytostatyków i ich usuwania.

Przed podaniem produktu leczniczego pacjentowi, należy skontrolować roztwór pod kątem przejrzystości oraz braku zanieczyszczeń.

Produkt leczniczy zawiera 3,5 mg (0.154 mmol) sodu w 1 ml roztworu do wstrzykiwań lub wlewów. Należy to wziąć pod uwagę w przypadku podawania leku pacjentom stosującym dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### *Substancje nefrotoksyczne*

Jednoczesne podawanie produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym (np. cefalosporyny, antybiotyków aminoglikozydowych, amfoterycyny B lub środków kontrastowych) bądź ototoksycznym (np. antybiotyków aminoglikozydowych) wzmacnia działanie toksyczne cisplatyny na nerki. W trakcie i po leczeniu cisplatyną zalecane jest zachowanie ostrożności podczas stosowania substancji wydalanych głównie przez nerki, np. cytostatyków, takich jak bleomycyna i metotreksat, ze względu na potencjalnie zmniejszoną eliminację przez nerki.

Toksyczność ifosfamidu wobec nerek może ulec wzmożeniu w przypadku stosowania w połączeniu z cisplatyną lub u pacjentów uprzednio przyjmujących cisplatynę.

W nielicznych przypadkach stwierdzono zmniejszenie stężenia litu we krwi po zastosowaniu cisplatyny w połączeniu z bleomycyną i etopozydem. Z tego powodu zalecane jest monitorowanie stężenia litu.

Nefrotoksyczność wywołana podawaniem cisplatyny może ulec nasileniu w przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwnadciśnieniowych zawierających furosemid, hydralazynę, diazoksyd oraz propranolol.

Dawkowanie allopurinolu, kolchicyny, probenecydu lub sulfapyrazonu może wymagać modyfikacji w przypadku stosowania w połączeniu z cisplatyną, ponieważ cisplatyna zwiększa stężenie kwasu moczowego w osoczu.

Z wyjątkiem pacjentów przyjmujących dawki cisplatyny przekraczające 60 mg/m<sup>2</sup>, u których objętość

wydalanego moczu wynosi poniżej 1000 ml na 24 godz., nie należy stosować pętlowych leków moczopędnych w celu wymuszenia diurezy, ze względu na możliwość uszkodzenia dróg moczowych. Jednoczesne stosowanie ifosfamid powoduje zwiększenie ilości białka wydalanego z moczem.

#### *Substancje ototoksyczne*

Jednoczesne podawanie produktów leczniczych o właściwościach ototoksycznych (np. antybiotyki aminoglikozydowe, pętlowe leki moczopędne) powoduje wzmożenie toksycznego działania cisplatyny na czynność narządu słuchu. Z wyjątkiem pacjentów przyjmujących dawki cisplatyny przekraczające 60 mg/m<sup>2</sup>, u których objętość wydalanego moczu wynosi poniżej 1000 ml na 24 godz., nie należy stosować pętlowych leków moczopędnych w celu wymuszenia diurezy, ze względu na możliwość uszkodzenia dróg moczowych i ototoksyczność.

Ifosfamid może nasilać ubytek słuchu związany ze stosowaniem cisplatyny.

#### *Żywe atenuowane szczepionki*

Istnieją ściśle przeciwwskazania dotyczące stosowania szczepionki przeciw żółtej gorączce ze względu na ryzyko wystąpienia układowego odczynu poszczepiennego ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.3). Z uwagi na ryzyko wystąpienia uogólnionej choroby, zalecane jest zastosowanie, w miarę możliwości, szczepionki nieaktywnej.

Nie jest zalecane stosowanie żywych szczepionek wirusowych w okresie trzech miesięcy po zakończeniu leczenia cisplatyną.

#### *Doustne leki przeciwzakrzepowe*

W przypadku jednoczesnego stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych wskazane jest regularne badanie INR.

#### *Leki przeciwhistaminowe, pochodne fenotiazyny i inne*

Jednoczesne stosowanie leków przeciwhistaminowych, buklizyny, cyklizyny, loksapiny, meklozyny, pochodnych fenotiazyny, pochodnych tioksantenu lub pochodnych trimetobenzamidu może maskować objawy ototoksyczności (takie jak zawroty głowy i szumy uszne).

#### *Leki przeciwdrgawkowe*

Stężenia leków przeciwdrgawkowych w osoczu podczas leczenia cisplatyną mogą utrzymywać się na poziomie subterapeutycznym.

Cisplatyna może zmniejszać wchłanianie fenytoiny, co skutkuje niedostateczną kontrolą padaczki w przypadku trwającego leczenia fenytoiną. Rozpoczęcie nowego leczenia środkami przeciwdrgawkowymi podczas stosowania cisplatyny jest bezwzględnie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### *Połączenie z piroksydyną i altretaminą*

W randomizowanym badaniu dotyczącym leczenia zaawansowanego raka jajnika, stosowanie pirydoksyny w połączeniu z altretaminą (heksametylomelaminą) i preparatem Cisplatin Teva wywierało niekorzystny wpływ na czas odpowiedzi.

#### *Paklitaksel*

Leczenie cisplatyną poprzedzające wlew paklitakselu może zmniejszać klirens paklitakselu o 33% i w ten sposób nasilać neurotoksyczność.

#### *Inne*

Jednoczesne podawanie produktów leczniczych o działaniu hamującym szpik kostny lub stosowanie radioterapii nasila działanie mielosupresyjne cisplatyny.

Cisplatyna w skojarzeniu z bleomycyną oraz winblastyną może prowadzić do zespołu Raynauda.

W badaniu obejmującym pacjentów z rakiem przerzutowym lub zaawansowanym, leczenie skojarzone

docetakselem i cisplatyną powodowało cięższe działania neurotoksyczne (zależne od dawki i czuciowe) niż każdy z tych leków podwanych w monoterapii w podobnych dawkach.

Substancje chelatujące, takie jak penicylamina, mogą zmniejszać skuteczność cisplatyny.

Podczas jednoczesnego stosowania cisplatyny i cyklosporyny, należy brać pod uwagę zwiększoną immunosupresję, połączoną z ryzykiem limfoproliferacji.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktacja**

##### **Płodność**

Ponieważ leczenie cisplatyną może powodować nieodwracalną bezpłodność, zalecane jest, by mężczyźni, którzy w przyszłości zamierzają zostać ojcami, zwrócili się o poradę dotyczącą kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia.

##### **Ciąża**

Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego u kobiet w ciąży są niewystarczające. Jednak biorąc pod uwagę właściwości farmakologiczne, istnieje podejrzenie, że cisplatyna wywołuje poważne wady płodu. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję oraz przezłożyskowe działanie rakotwórcze (patrz punkt 5.3).

Cisplatyna może wykazywać toksyczność wobec płodu w przypadku stosowania u kobiet w ciąży.

Cisplatyna może być stosowana u kobiet w ciąży wyłącznie w przypadku bezwzględnej konieczności.

**Podczas leczenia produktem leczniczym Cisplatin Teva oraz w okresie co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu należy stosować skuteczne metody antykoncepcji. Dotyczy to pacjentów obu płci.**

Jeżeli pacjent planuje posiadanie dzieci po zakończeniu leczenia, zalecana jest konsultacja w poradni genetycznej.

Jeżeli pacjenci planują posiadanie dzieci po zakończeniu leczenia cisplatyną, zalecana jest konsultacja w poradni prekonceptyjnej.

##### **Laktacja**

Cisplatyna przenika do mleka kobiecego. Pacjentki leczone cisplatyną nie mogą karmić piersią.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, profil działań niepożądanych (np. neurotoksyczność, zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego i narządów zmysłów) może wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Pacjenci, u których występują tego typu objawy (np. senność lub wymioty) powinni unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane uzależnione są od zastosowanej dawki i mogą być skumulowane.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane cisplatyny (>10%) to zaburzenia hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia i niedokrwistość), żołądkowo-jelitowe (jadłowstręt, nudności, wymioty i biegunka), zaburzenia ucha (upośledzenie słuchu), zaburzenia czynności nerek (niewydolność nerek, nefrotoksyczność, hiperurykemia) i gorączka.

Ciężkie działania toksyczne na nerki, szpik kostny i słuch zaobserwowano u około jednej trzeciej pacjentów po podaniu pojedynczej dawki cisplatyny. Działania te są zazwyczaj zależne od dawki i skumulowane. Ototoksyczność może być cięższa u dzieci.

Częstość występowania określona jest według następującej konwencji:  
Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $\leq 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

#### **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze**

*Często:* Zakażenia<sup>a</sup>, posocznica.

#### **Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)**

*Rzadko:* Ostra białaczka. Cisplatyna zwiększa ryzyko wtórnej białaczki. Ryzyko wtórnej białaczki jest zależne od dawki i nie związane z wiekiem ani płcią. Działanie rakotwórcze jest teoretycznie możliwe (na podstawie mechanizmu działania cisplatyny).

#### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

*Bardzo często:* Zależne od dawki, skumulowane i najczęściej przemijające zaburzenia takie jak leukopenia, trombocytopenia i niedokrwistość obserwowane są u 25-30% pacjentów leczonych cisplatyną. Niewydolność szpiku kostnego.

*Często:* Znaczny spadek liczby białych krwinek występuje często około 14 dni po podaniu leku (poniżej  $1,5 \times 10^9/l$  u 5% pacjentów). Zmniejszenie liczby płytek krwi jest obserwowane po około 21 dniach (u mniej niż 10% pacjentów całkowita liczba wyniosła poniżej  $50 \times 10^9/l$ ) (powrót do normy zajmuje około 39 dni). Niedokrwistość (zmniejszenie o ponad 2 g hemoglobiny) występuje z mniej więcej taką samą częstością, ale na ogół później niż leukopenia i trombocytopenia.

*Rzadko:* Odnotowano przypadki niedokrwistości hemolitycznej z dodatnim odczynem Coombsa, która miała charakter przemijający i ustąpiła po przerwaniu leczenia cisplatyną. W piśmiennictwie dostępne są publikacje dotyczące hemolizy potencjalnie wywołanej przez cisplatynę. Ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego (w tym agranulocytoza i (lub) niedokrwistość aplastyczna) może wystąpić po dużych dawkach cisplatyny.

#### **Zaburzenia układu immunologicznego**

*Niezbyt często:* Reakcje nadwrażliwości objawiające się jako wysypka, pokrzywka, rumień i świąd.

*Rzadko:* Opisywano reakcje anafilaktyczne. Wśród obserwowanych objawów wymieniano obniżenie ciśnienia krwi, tachykardię, duszność, skurcz oskrzeli, obrzęk twarzy i gorączkę. Konieczne może być leczenie z zastosowaniem leków przeciwhistaminowych, epinefryny (adrenaliny) i kortykosteroidów. Wykazano działanie immunosupresyjne.

#### **Zaburzenia endokrynologiczne**

*Rzadko:* Zwiększona aktywność amylazy we krwi.

*Bardzo rzadko:* Zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH - syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion).

#### **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

*Bardzo często:* Hiponatremia.

*Niezbyt często:* Hipomagnezemia.

*Rzadko:* Hipokalcemia, hipofosfatemia i hipokaliemia ze skurczami mięśni i (lub) zmiany w elektrokardiogramie występują jako skutek uszkodzenia nerek przez cisplatynę, zmniejszając w ten sposób resorpcję kationów. Hipercholesterolemia.

*Bardzo rzadko:* Zwiększone stężenie żelaza we krwi.

*Nieznana:* Odwodnienie, hiperurycemia, tężyczka.



### **Zaburzenia układu nerwowego**

- Często:* Neurotoksyczność powodowana przez cisplatynę charakteryzuje się neuropatią obwodową (najczęściej dwustronną i czuciową) oraz w rzadkich przypadkach utratą smaku, ograniczonym odczuwaniem dotyku lub pozagałkowym zapaleniem nerwu wzrokowego z ograniczoną ostrością widzenia i zaburzeniami czynności mózgu (splątanie, zaburzenia mowy, pojedyncze przypadki ślepoty korowej, utrata pamięci, porażenie). Ponadto opisywano objaw Lhermitte'a, neuropatię autonomiczną i mielopatię rdzenia kręgowego.
- Rzadko:* Zaburzenia czynności mózgu (z uwzględnieniem ostrych powikłań mózgowo-naczyniowych, zapalenia tętnic mózgowych, niedrożności tętnicy szyjnej i encefalopatii), drgawki, leukoencefalopatia, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii.
- Bardzo rzadko:* Napady drgawkowe.
- Nieznana:* Udar mózgu, udar krwotoczny, udar niedokrwienny, brak smaku.

Jeśli wystąpi jeden z opisanych powyżej symptomów mózgowych, podawanie cisplatyny musi być niezwłocznie zakończone. Działanie neurotoksyczne powodowane przez cisplatynę może być przemijające, jednakże proces ten jest nieodwracalny w przypadku 30 do 50% pacjentów nawet po przerwaniu leczenia. Neurotoksyczność może wystąpić po podaniu pierwszej dawki cisplatyny lub po długotrwałej terapii. Ciężkie działanie neurotoksyczne może wystąpić u pacjentów otrzymujących cisplatynę w dużych stężeniach lub leczonych przez długi okres czasu.

### **Zaburzenia oka**

- Rzadko:* W trakcie leczenia skojarzonego z udziałem cisplatyny obserwowano ślepotę. Po dużych dawkach cisplatyny opisywano zaburzenia widzenia kolorów i ruchu gałek ocznych.
- Bardzo rzadko:* Po leczeniu cisplatyną donoszono o przypadkach obrzęku tarczy, zapalenia nerwu wzrokowego i ślepoty korowej. Odnotowany został jeden przypadek jednostronnego zapalenia nerwu pozagałkowego z utratą ostrości widzenia po chemioterapii skojarzonej, po której zastosowano leczenie cisplatyną.
- Nieznana:* Zamazane widzenie, ślepotą barw nabyta, pigmentacja siatkówki.

### **Zaburzenia ucha i błędnika**

- Bardzo często:* Zaburzenia słuchu udokumentowano u około 31% pacjentów otrzymujących 50 mg/m<sup>2</sup> cisplatyny. Uszkodzenie słuchu kumuluje się, może być nieodwracalne i czasami jest jednostronne. Ototoksyczność objawia się jako szum w uszach i (lub) osłabienie słuchu, zwłaszcza w zakresie wyższych częstotliwości (4000 do 8000 Hz). Upośledzenie słuchu w zakresie częstotliwości 250 do 2000 Hz (normalny zakres) zaobserwowano u 10-15% pacjentów.
- Często:* Możliwe jest wystąpienie głuchoty i toksyczności przedsionkowej w połączeniu z zawrotami głowy pochodzenia obwodowego (błędnikowego). Wcześniejsze lub jednoczesne napromienianie czaszki zwiększa ryzyko utraty słuchu.
- Rzadko:* Pacjenci mogą utracić zdolność prowadzenia normalnej rozmowy. Działanie ototoksyczne cisplatyny może być szczególnie ciężkie u dzieci i pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

### **Zaburzenia serca**

- Często:* Obserwowano zaburzenia czynności serca z uwzględnieniem bradykardii, tachykardii i innych zmian w EKG np. zmiany w odcinku ST, oznaki niedokrwienia mięśnia sercowego, szczególnie w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi.
- Rzadko:* Mogą wystąpić nadciśnienie i zawał serca, nawet kilka lat po zakończeniu chemioterapii. Ciężka choroba naczyń wieńcowych.
- Bardzo rzadko:* Donoszono o przypadku zatrzymania czynności serca po leczeniu cisplatyną w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi.
- Nieznana:* Zaburzenia akcji serca.

### **Zaburzenia naczyniowe**

- Często:* Zapalenie żyły może wystąpić w okolicy miejsca wstrzyknięcia po dożylnym podaniu leku.
- Bardzo rzadko:* Zaburzenia naczyniowe (niedokrwienie mózgu lub mięśnia sercowego, zaburzenia krążenia obwodowego związane z zespołem Raynauda) były wiązane z chemioterapią cisplatyną.
- Nieznana:* Zakrzepica mikroangiopatyczna (zespół hemolityczno-mocznicowy).

### **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

- Często:* Duszność, zapalenie płuc i niewydolność oddechowa.
- Nieznana:* Zatorowość płucna.

### **Zaburzenia żołądka i jelit**

- Bardzo często:* Jadłowstręt, nudności, wymioty i biegunka występują od 1 do 4 godzin po podaniu cisplatyny (patrz punkt 4.4).
- Niezbyt często:* Metaliczny osad na dziąsłach.
- Rzadko:* Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

### **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

- Często:* Przemijające zaburzenia czynności wątroby z podwyższoną aktywnością aminotransferaz oraz stężeniem bilirubiny we krwi.
- Rzadko:* Zaobserwowano zmniejszone stężenie albumin we krwi, które może mieć związek z leczeniem cisplatyną.

### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

- Często:* Rumień i owrzodzenie skóry może wystąpić w okolicy wstrzyknięcia po podaniu dożylnym.
- Niezbyt często:* Łysienie.
- Nieznana:* Wysypka.

### **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

- Nieznana:* Skurcze mięśni.

### **Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

- Bardzo często:* Niewydolność nerek<sup>b</sup> po jednokrotnym lub wielokrotnym podaniu cisplatyny. Łagodne, przemijające zaburzenia czynności nerek mogą wystąpić po podaniu jednej, pośredniej dawki cisplatyny (20 mg/m<sup>2</sup> do <50 mg/m<sup>2</sup>). Podanie jednej dużej dawki cisplatyny (50 do 120 mg/m<sup>2</sup>) lub wielokrotne, codzienne dawki cisplatyny mogą powodować niewydolność nerek z martwicą kanalikową objawiającą się jako mocznica lub bezmocz. Niewydolność nerek może być nieodwracalna. Działanie nefrotoksyczne podlega kumulacji i może wystąpić od 2 do 3 dni lub dwa tygodnie po pierwszej dawce cisplatyny. Stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy mogą się zwiększyć. Nefrotoksyczność została zaobserwowana u 28 od 36% pacjentów bez odpowiedniego nawodnienia po jednej dawce 50 mg/m<sup>2</sup> cisplatyny (patrz punkt 4.4). Hiperurykemia występuje w postaci bezobjawowej lub jako dna moczanowa i została zaobserwowana u 25 do 30% pacjentów w połączeniu z nefrotoksycznością. Hiperurykemia i hiperalbuminemia mogą zwiększać prawdopodobieństwo nefrotoksyczności wywołanej przez cisplatynę.
- Nieznana:* Ostra niewydolność nerek.

### **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi**

- Niezbyt często:* Zaburzenia w spermatogenezie i owulacji; bolesna ginekomastia.

### **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

- Bardzo często:* Gorączka.

Często: Wynacznienie w miejscu wstrzyknięcia<sup>c</sup>.  
Niezbyt często: Czkawka, osłabienie, złe samopoczucie.

<sup>a</sup> U niektórych pacjentów powikłania infekcyjne mogą być przyczyną zgonu.

<sup>b</sup> Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego (BUN) oraz kreatyniny, kwasu moczowego w osoczu i (lub) zmniejszenie klirensu kreatyniny sklasyfikowano wspólnie jako upośledzenie czynności/niewydolność nerek.

<sup>c</sup> Miejscowa toksyczność wobec tkanek miękkich, w tym zapalenie tkanki łącznej, zwłóknienie i martwica (często), ból (często), obrzęk (często) oraz rumień (często) będące wynikiem wynacznienia.

### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

**Konieczne jest zachowanie ostrożności w celu zapobieżenia nieumyślnemu przedawkowaniu.**

Ostre przedawkowanie cisplatyny może powodować niewydolność nerek, niewydolność wątroby, głuchotę, toksyczność w stosunku do narządu wzroku (włączając odwarstwienie siatkówki), istotną mielosupresję, nie reagującą na leczenie nudności i wymioty i (lub) zapalenia nerwów.

W przypadku przedawkowania ( $\geq 200$  mg/m<sup>2</sup>), możliwe jest bezpośrednie oddziaływanie leku na ośrodek oddechowy, mogące skutkować wystąpieniem zagrażających życiu zaburzeń oddychania oraz zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej w wyniku przenikania przez barierę krew-mózg. Przedawkowanie może być przyczyną zgonu pacjenta.

Nie ma swoistego antidotum na wypadek przedawkowania cisplatyny. Nawet w przypadku rozpoczęcia hemodializy po 4 godzinach od przedawkowania, zabieg ten wykazuje niewielki wpływ na eliminację cisplatyny z organizmu po silnym i szybkim związaniu się leku z białkami. Skuteczne nawadnianie oraz diureza osmotyczna mogą pomóc w zmniejszeniu toksyczności pod warunkiem zastosowania bezpośrednio po przedawkowaniu.

W przypadku przedawkowania należy zastosować ogólne środki wspomagające.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny  
Kod ATC: L01XA01

Cisplatyna to związek nieorganiczny zawierający metal ciężki [*cis*-diaminadichloroplatyna(II)]. Hamuje syntezę DNA poprzez tworzenie krzyżowych wiązań. W mniejszym stopniu są hamowane synteza białka i RNA.

Chociaż najważniejszym mechanizmem działania cisplatyny wydaje się hamowanie syntezy DNA, inne mechanizmy mogą również przyczyniać się do aktywności przeciwnowotworowej cisplatyny, w tym zwiększenie immunogenności nowotworu. Onkologiczne właściwości cisplatyny są porównywalne z właściwościami związków alkilujących. Cisplatyna wykazuje również działanie immunosupresyjne, uwrażliwiające na promieniowanie i przeciwbakteryjne. Cisplatyna jest niespecyficzna fazowo dla cyklu

komórkowego. Jej cytotoksyczne działanie polega na wiązaniu ze wszystkimi zasadami DNA, z preferencją dla atomu N-7 guaniny i adenozyiny.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym, cisplatyna ulega szybkiej dystrybucji do tkanek. Cisplatyna słabo penetruje ośrodkowy układ nerwowy. Największe stężenia osiąga w wątrobie, nerkach, pęcherzu moczowym, tkance mięśniowej, skórze, jądrach, prostaty, trzustce i śledzionie.

Po podaniu dożylnym, wydalanie filtrowanej, nie związanej z białkami cisplatyny przebiega dwufazowo, a początkowy i końcowy okres półtrwania wynosi odpowiednio 10-20 minut i 32-53 minuty. Wydalanie całej dawki platyny przebiega trójfazowo, a okresy półtrwania wynoszą odpowiednio 14 minut, 274 minuty i 53 dni. Cisplatyna wiąże się z białkami osocza w 90%. Wydalanie następuje głównie z moczem: 27-43% podanej dawki wydalane jest z moczem w ciągu pierwszych pięciu dni po kuracji. Platyna jest również wydalana z żółcią.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

### *Toksyczność po podaniu wielokrotnym*

W modelach toksyczności po podaniu wielokrotnym zaobserwowano objawy uszkodzenia nerek, zahamowania czynności szpiku kostnego, zaburzenia układu pokarmowego oraz działanie ototoksyczne.

### *Działanie mutagenne i rakotwórcze*

Mutagenne działanie cisplatyny zostało stwierdzone w licznych badaniach *in vitro* oraz *in vivo* (testy bakteryjne, zaburzenia chromosomowe w komórkach zwierzęcych i kulturach tkankowych). W badaniach długotrwałych na myszach i szczurach wykazano rakotwórcze działanie cisplatyny.

### *Toksyczny wpływ na rozmnażanie*

U myszy zaobserwowano zahamowanie czynności gonad prowadzące do zaniku miesiączkowania lub azoospermii, które może być nieodwracalne i powodować bezpłodność. U samic szczurów cisplatyna wywoływała zmiany morfologiczne w jajnikach powodując częściową i przemijającą bezpłodność.

Badania na szczurach wykazały, iż narażenie na działanie leku w okresie ciąży może powodować nowotwory u dorosłego potomstwa.

Cisplatyna ma działanie embriotoksyczne u myszy i szczurów. U obu gatunków obserwowano wady rozwojowe. Cisplatyna przenika do mleka kobiecego.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

Sodu chlorek

Kwas solny 1N w celu regulacji pH

Sodu wodorotlenek 1N w celu regulacji pH

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dopuszczać do kontaktu z aluminium. Cisplatyna reaguje z metalicznym aluminium powodując strącenie czarnego osadu platyny. Nie należy stosować zawierających aluminium zestawów infuzyjnych, igieł, cewników oraz strzykawek. Cisplatyna rozkłada się po rozpuszczeniu w środowisku o małej zawartości chlorku; stężenie chlorku powinno być równoważne do co najmniej 0,45% chlorku sodu. Ze względu na brak badań zgodności nie należy mieszać cisplatyny z innymi produktami leczniczymi.

Przeciwutleniacze (np. dwusiarczyn sodu), wodorowęglany (wodorowęglan sodu), siarczany, fluorouracyl i paklitaksel mogą spowodować dezaktywację cisplatyny w zestawach infuzyjnych.

### 6.3 Okres ważności

#### *Przed otwarciem*

- 10 ml: 18 miesięcy
- 50 ml: 3 lata
- 100 ml: 3 lata

#### *Po rozcieńczeniu*

Po rozcieńczeniu w płynach infuzyjnych w sposób opisany w punkcie 6.6, produkt może być przechowywany maksymalnie 14 dni w temperaturze pokojowej (od 15 do 25°C), chroniony przed światłem. Nie należy przechowywać roztworu po rozcieńczeniu w płynach infuzyjnych w lodówce lub zamrażarce.

Wyeksponowanie na światło dzienne należy ograniczyć do maksymalnie 6 godzin. Jeśli okres ten jest dłuższy niż 6 godzin, worki należy starannie owinąć folią aluminiową, aby ochronić ich zawartość przed światłem dziennym.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien zostać użyty niezwłocznie. Jeżeli nie zostanie od razu zużyty, odpowiedzialność za warunki przechowywania i czas poprzedzający użycie ponosi użytkownik. Czas ten nie powinien zasadniczo być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2 do 8°C, chyba że przygotowanie roztworu odbywało się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

*Roztwór nierozcieńczony:* Przechowywać w temperaturze od 15 do 25°C. Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Jeśli roztwór nie jest przezroczysty lub doszło do wytrącenia nierozpuszczalnego osadu, roztwór nie nadaje się do użytku.

Informacje o warunkach przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego: patrz punkt 6.3. Nie przechowywać rozcieńczonych roztworów w lodówce ani zamrażarce.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z brunatnego szkła typu I o pojemności 10, 50 i 100 ml z korkiem z gumy bromobutyłowej, aluminiowym pierścieniem i plastikową nakładką.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

#### **Przygotowanie i obchodzenie się z produktem**

Podobnie jak w przypadku wszystkich preparatów przeciwnowotworowych, należy zachować ostrożność przy obchodzeniu się z cisplatiną. Rozcieńczanie powinno być prowadzone w warunkach aseptycznych przez przeszkolony personel, w pomieszczeniu specjalnie wyznaczonym do tego celu. Należy stosować rękawice ochronne. Należy unikać kontaktu ze skórą i błonami śluzowymi. W przypadku, gdy doszło do kontaktu ze skórą, należy niezwłocznie przemyć zanieczyszczoną skórę wodą z mydłem. Przy kontakcie ze skórą obserwowano mrowienie, pieczenie i zaczerwienienie. W razie kontaktu z błonami śluzowymi, należy przepłukać je bardzo dużą ilością wody. Wdychanie leku może prowadzić do duszności, bólu w klatce piersiowej, podrażnienia gardła i nudności.

Kobiety w ciąży muszą unikać kontaktu z lekami cytostatycznymi.

Należy zachować ostrożność przy sprzątananiu wydaliny i wymiocin pacjentów.

Jeżeli roztwór jest mętny lub zawiera osad, który nie rozpuszcza się, fiolkę należy wyrzucić.

Uszkodzona fiolka musi być traktowana z taką samą ostrożnością jak skażone odpady. Skażone odpady należy przechowywać w specjalnie oznakowanych, przeznaczonych do tego celu pojemnikach. Patrz punkt „Usuwanie”.

#### **Przygotowanie do podania drogą dożylną**

Odmierzyć potrzebną ilość roztworu z fiolki i rozcieńczyć ją co najmniej 1 litrem następujących roztworów:

- chlorku sodu 0,9%
- mieszaniny chlorku sodu 0,9% i glukozy 5% (1:1), (docelowe stężenia: chlorek sodu 0,45%, glukoza 2,5%)
- chlorku sodu 0,9% i mannitolu do wstrzykiwań 1,875%
- chlorku sodu 0,45%, glukozy 2,5% i mannitolu do wstrzykiwań 1,875%

Przed użyciem należy zawsze przyjrzeć się roztworowi. Do podania nadaje się wyłącznie przezroczysty roztwór, wolny od cząstek.

**NIE DOPUSZCZAĆ** do kontaktu z iniekcyjnymi materiałami zawierającymi aluminium.  
**NIE PODAWAĆ** bez uprzedniego rozcieńczenia.

Informacje na temat stabilności mikrobiologicznej, chemicznej i fizycznej nierozcieńczonych roztworów – patrz punkt 6.3. i 6.4.

#### **Usuwanie**

Wszystkie materiały użyte do przygotowania i podawania leku, które miały jakikolwiek kontakt z cisplatyną należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami dotyczącymi preparatów cytotoksycznych. Pozostałości produktów leczniczych oraz wszystkie materiały użyte do rozcieńczania i podawania leku muszą zostać zniszczone zgodnie ze standardowymi procedurami szpitalnymi dla preparatów cytotoksycznych oraz z lokalnymi przepisami dotyczącymi usuwania niebezpiecznych odpadów.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
ul. Emilii Plater 53  
00-113 Warszawa

### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 15853

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

30.07.2009 r./21.12.2010 r.

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

maj 2016 r.