

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CİPİNTU 25 mg/25 ml infüzyon için konsantre çözelti
Steril, Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 25 ml infüzyon için konsantre çözeltide:

Etkin madde:

Sisplatin 25 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 225 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre çözelti.
Renksiz-soluk 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, özofagus, serviks ve prostat kanserlerinde, miyeloma, melanoma, küçük hücreli akciğer kanserleri ve osteosarkomanın tedavisinde ve kanser kemoradyoterapisinde 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:

CİPİNTU 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.

Kanserlerin kemoradyoterapisi sırasında, haftada bir 20-35 mg/m² kullanılır.

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

Uygulama şekli:

CİPİNTU 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).

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

CİPİNTU uygulanmasından 2-12 saat önce ve en az 6 saat sonrasına kadar yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Hidrasyon ön tedavisi CİPİNTU uygulaması sırasında ve sonrasında diürez 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

CİPİNTU tedavisinden önceki hidrasyon;

6-12 saatlik sürede 100-200 ml/saat intravenöz infüzyon ile sağlanır.

CİPİNTU uygulamasından sonraki hidrasyon;

2 litrelik sıvının 200 ml/saat olacak şekilde 6-12 saatlik bir sürede intravenöz infüzyonu ile sağlanır.

Hidrasyonu takiben oluşan idrar miktarı 100-200 ml/saatin altında ise zorunlu diürez gerekebilir. Bu da 37.5 g mannitolün %10'luk çözeltisi olarak i.v. yoldan (375 ml mannitol %10) uygulaması ile ya da böbrek fonksiyonları normal ise diüretik uygulaması ile sağlanabilir.

Uygulanan CİPİNTU dozunun 60 mg/m² den yüksek olması halinde mannitol veya diüretik verilmesi gereklidir.

Gerektiği takdirde yeterli idrar sekresyonunu sağlamak için CİPİNTU 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.

Geriatrik popülasyon:

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

Ancak yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarının azalma olasılığı düşünülerek, doz seçiminde dikkatli olunması ve böbrek fonksiyonlarının izlenmesi gerekir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Sisplatine veya platin içeren diğer maddelere aşırı duyarlılığı olanlarda
- Sisplatin nefrotoksik ve nörotoksik, özellikle ototoksik olduğundan böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda (kreatinin klirensi < 60 mL/dakika) ve işitme sorunu olanlarda. Bu gibi fonksiyon bozuklukları olan kişilerde bu bozukluklarda artış görülebilir.
- Dehidratasyon (ağır böbrek yetmezliğinden kaçınmak için tedavi öncesi ve sonrası hidratasyon tedavisi gereklidir)
- Miyelosupresyon
- İşitme bozukluğu
- Sisplatinin sebep olduğu nöropati
- Gebelik ve laktasyon
- Sarı humma aşısı dahil olmak üzere canlı aşilar ile birlikte
- Profilaktik kullanımda fenitoin ile kombine olarak

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

CİPİNTU yalnızca kemoterapötik ilaçların kullanımında deneyimli doktorların kontrolü altında kullanılmalıdır. CİPİNTU uygulanması sırasında, oluşabilecek anafilaktik reaksiyonları kontrol edebilmek için yeterli ekipmana sahip olunmalıdır.

Sisplatin alüminyum metali ile reaksiyona girerek siyah çökelti oluşturur, bu nedenle alüminyum içeren IV setleri, iğneler, kateterler ve enjektörlerin kullanımından kaçınılmalıdır.

Sisplatin tedavisinin ve komplikasyonlarının izlenmesi ile yönetimi, uygun tanı ve kesin tedavi koşulları mevcut olduğunda mümkündür.

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

CİPİNTU, diğer ilaçlarla veya başka herhangi bir maddeyle karıştırılmamalıdır.

CİPİNTU 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 CİPİNTU tedavisi boyunca her hafta tekrar edilmelidir.

CİPİNTU'nun tekrar uygulanması aşağıdaki parametreler aşağıdaki normal değerlere dönene kadar geciktirilmelidir:

- serum kreatinin <130 µmol/L; 1.5 mg/dl
- üre < 25 mg/dl
- lökosit sayıları > 4.000 /µl; > 4.0 x 10⁹/L)
- trombosit sayıları > 100.000 /µl; > 100 x 10⁹/L
- odiyogram: sonuçlar normal limitler içinde kalıncaya kadar.

Toksisite

Sisplatin, ağır ve kümülatif nefrotoksisiteye neden olur. İntravenöz infüzyondan önce, uygulama sırasında ve sonrasında yeterli hidrasyonun sağlanması ile nefrotoksisite önlenir. Saatte 100 mL veya daha fazla idrar atımı sisplatinin neden olduğu nefrotoksisiteyi asgari seviyeye indirebilir. Bu, sisplatin verilmeden önce ve verildikten sonra uygun bir intravenöz çözümden 2 litre verilerek sağlanabilir (tavsiye edilen: 2.500 mL/m²/24 saat). Hidrasyonda zorlu diürez veya hidrasyon ve uygun diüretikler (örn; mannitol) verilerek nefrotoksisite riski azaltılabilir.

Hiperürisemi ve hiperalbuminemi sisplatinin sebep olduğu nefrotoksisiteye eğilim yaratabilir.

Nöropati

Ağır nöropati vakaları rapor edilmiştir. Bu nöropatiler geri döndürülemez nitelikte olabilir ve parestezi, arefleksi, derin duyu ve vibrasyon hissinin kaybı şeklinde kendisini gösterebilir. Motor fonksiyonların kaybı da yine gözlemlenmiştir. Bu nedenle düzenli aralıklarla nörolojik muayene yapılmalıdır.

Sisplatinin neden olmadığı periferik nöropatili hastalarda özellikle dikkatli olunması önerilmektedir.

Sisplatin verilmesine bağlı olarak sekonder nörotoksisite rapor edilmiştir. Bu nedenle her kullanımdan önce nörolojik tetkikler tavsiye edilir.

Ototoksisite

Odiyogram sisplatin tedavisinin başlamasından hemen önce ve daima diğer bir tedavi kürünün öncesinde yapılmalıdır. Bir kerelik 50 mg/m² sisplatin verilmiş bulunan hastaların %31'e varan miktarında ototoksisite görülmüştür. Bu durum tinnitus (kulak çınlaması) ve/veya yüksek frekans aralığında (4.000 – 8.000 Hz) işitme kaybı olarak kendisini göstermiştir. Vakaya bağlı olarak hastalar normal bir iletişim kurma yeteneklerini kaybedebilirler. Ototoksik etki, sisplatin alan çocuklarda çok daha belirgin olabilir. İşitme kaybı tek veya iki kulakta ortaya çıkabilir. Sisplatinin birden çok kez verilmesi durumunda daha güçlü veya daha sık görülebilir. Fakat sisplatinin başlangıç dozunda çok seyrek olarak sağırılık rapor edilmiştir. Ototoksisite, kafatasına daha önceden veya eş zamanlı olarak ışın tedavisi uygulanmasıyla güçlenebilir ve azami serum düzeyinin yüksekliğiyle ilişkili olabilir. Sisplatine bağlı ototoksisitenin geri döndürülebilir olup olmadığı bilinmemektedir. Terapiye başlamadan önce ve izleyecek olan sisplatin dozları verilmeden önce yapılacak işitme testleriyle sıkı bir takip gerçekleştirilmelidir. Denge organını ilgilendiren bir toksisite de gözlemlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

Alerjik reaksiyonlar

Platin temelli diğer ilaçlarda da olduğu gibi hipersensitivite reaksiyonları çoğu zaman perfüzyon sırasında ortaya çıkar ve perfüzyona son verilerek uygun bir semptomatik tedaviye başlanmasını gerektirirler. Tüm platin bileşiklerinde, bazen ölümcül bir seyir de izleyebilen çapraz reaksiyonlar bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.8).

Sisplatinle anaflaktoid reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Bu reaksiyonlar antihistaminik, adrenalin ve/veya glukokortikoid verilerek tedavi edilebilir.

Karaciğer fonksiyonu ve hematoloji

Kan değerleri ve karaciğer fonksiyonu düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Karsinojenik potansiyel

Sisplatin uygulamasıyla aynı bağlamda olmak üzere insanlarda seyrek olarak akut bir lösemi geliştiği gözlemlenmiştir. Genel olarak, sisplatin, aynı şekilde lösemiye neden olabilen başka etkinmaddelerle kombine edildiğinde bu durum ortaya çıkmıştır.

Sisplatin, hayvan hücre kültürlerinde kromozomal malformasyona neden olan bakteriyel bir mutajendir. Karsinojenite mümkün olmakla birlikte kanıtlanmamıştır. Fakat farelerde teratojen ve embriyotoksik etki göstermektedir.

Uygulama bölgesinde reaksiyonlar

Sisplatin uygulamasından sonra lokal reaksiyonlar meydana gelebilir. Ekstravazasyon olasılığı bulunduğundan uygulamanın sıkı bir şekilde takip edilerek bir infiltrasyon olup olmadığına bakılması tavsiye edilir. Halen ekstravazal reaksiyonlar için özel bir tedavi bilinmemektedir.

Bu sitostatik ajan genellikle antineoplastik kemoterapide bulunandan daha belirgin bir toksisiteye sahiptir.

Renal toksisite şiddetli olup, uygulama sırasında özel önlemler gerektirir.

Ototoksosite, miyelodepresyon ve anafilaktik reaksiyonlarla ilgili olarak da yakın izlem gerekmektedir.

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 irigasyon 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.

Hiperürisemi, çoğu zaman allopürinol verilerek kompanse edilebilir.

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).

Sisplatin, siyah renkte bir çökelti oluşturmak suretiyle metalik alüminyumla reaksiyona girer. Bu nedenle alüminyum içeren bütün in vitro setler, iğneler, kateterler ve şırıngaların kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Çözelti hastaya uygulamadan önce, çözeltinin berraklığı ve partikül olup olmadığı kontrol edilmelidir.

Bu tıbbi ürün her flakonda 88,5 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 nefrotoksositeyi 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.

İfosfamidin böbrek toksisitesi, sisplatin ile birlikte kullanıldığında veya daha önce sisplatin verilen hastalarda kullanıldığında daha yüksek olabilir.

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

Ototoksik ilaçların (örneğin aminoglikozitler, kıvrım diüretikleri) eşzamanlı kullanılması işitme fonksiyonlarındaki toksik etkiyi artırır. 24 saatlik idrar çıkışı 1000 mL'den az olan, 60 mg/m²'yi aşan sisplatin dozları alan hastaların dışında, renal tubuler hasar ve ototoksisite potansiyeli açısından kıvrım diüretikleri ile zorlu diürez yapılmamalıdır.

Sisplatinin; antihistaminiklerle, bukizin, 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. İfosfamidin eşzamanlı olarak kullanılması albümin atılımının artmasına neden olabilir.

İlerlemiş over kanseri olan hastalarla yapılan randomize bir çalışmada, piridoksin ve (hekzametilmelamin) 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 % 33 oranında azaltabildiğini ve dolayısıyla nörotoksisitenin şiddetini artırabildiğini göstermiştir.

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.

Antikonvülsif ilaçların serum konsantrasyonu sisplatin ile tedavi sırasında muhtemelen subterapötik seviyede kalır.

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

Penisilamin gibi şelasyon yapıcı ajanlar sisplatinin etkisini azaltabilir.

Hastalık sırasında koagülabilitenin bireyler arası 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. Yaygın hastalık gelişme riski açısından varsa inaktif aşı kullanılması tavsiye edilir.

Fatal sistemik aşuya bağlı hastalık riskinden dolayı sarı humma aşısı kesinlikle kontrendikedir.

Başka sitotoksiklerle kombinasyon halinde kullanıldığında miyokard iskemisi belirtileri gözlenmiştir.

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 CİPİNTU 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. CİPİNTU ile tedavide geri dönüşümsüz infertilite olasılığına karşı ilerde çocuk sahibi olmak isteyen erkeklerin tedaviden önce spermlerinin 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.

CİPİNTU gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

CİPİNTU gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

Sisplatin anne sütüne geçer. Tedavi süresince bebek emzirilmemelidir.

CİPİNTU laktasyon döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Farelerde, amenore ve azospermi ile sonuçlanan irreversibl olabilen ve tam infertilite ile sonuçlanabilen gonadal supresyon gözlemlenmiştir.

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 duyu) 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 kaçınılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler kullanılan doza ve kümülatif etkilere bağlıdır.

Sisplatinin en sık bildirilen advers etkileri ($> \%10$) hematolojik (lökopeni, trombositopeni, anemi), 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 ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki veriler ile tahmin edilemiyor)

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Görülme Sıklığı	Advers etki
Enfeksiyonlar ve İnfestasyonlar	Bilinmiyor	Enfeksiyon ^a
	Yaygın	Sepsis
Kan ve Lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Kemik iliği yetmezliği, trombositopeni, lökopeni, anemi
	Bilinmiyor	Coombs pozitif hemolitik anemi
İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanamayan neoplazmalar	Seyrek	Akut lösemi
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Anafilaktik ^b reaksiyonlar, Aşırı duyarlılık döküntü, ürtiker, eritem veya pruritus alerjisi olarak ortaya çıkabilir.
Endokrin hastalıkları	Bilinmiyor	Kan amilaz artışı, antidiüretik hormon salgısında değişim
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Bilinmiyor	Sisplatin kaynaklı böbrek hasarının sonucu olarak

		dehidrasyon, hipokalemi, hipofosfatemi, hipokalsemi, tetani, kas spazmları ve / veya elektrokardiyogram değişiklikleri, oluşarak katyonların túbüler yeniden emiliminin azalması. Hiperkolesterolemi. Kan amilazında artış
	Yaygın olmayan	Hipomagnezemi
	Çok seyrek	Kan demir deęerlendirinde artış
	Çok yaygın	Hiponatremi
Sinir sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Serebrovasküler rahatsızlıklar, hemorajik felç, iskemik felç, serebral arterit, Lhermitte's belirtileri, miyelopati, otonomik nöropati
	Seyrek	Nöbet, periferik nöropati, lökoensefalopati, geçici posterior lökoensefalopati sendromu
Göz hastalıkları	Bilinmiyor	Görme bulanıklığı, renk körlüğü, körlük korteksi, optik nevrit, papilödem, retinal pigmentasyon
Kulak hastalıkları	Yaygın olmayan	Ototoksisite
	Bilinmiyor	Çınlama, duyma kaybı
	Seyrek	Normal konuşmada bozukluk, sisplatin kaynaklı duyma kaybı
Kardiyak hastalıklar	Bilinmiyor	Kardiyak bozukluk
	Yaygın	Aritmi, bradikardi, taşikardi
	Seyrek	Kalp kriz
	Çok seyrek	Ani kalp durması
Vasküler hastalıklar	Bilinmiyor	Trombotik mikroanjiopati (hemolitik üremik sendrom), Raynaud fenomeni Venöz tromboembolik bozukluklar
	Yaygın	Enjeksiyon yerinde flebit
Gastrointestinal hastalıklar	Bilinmiyor	Kusma, bulantı, anoreksiya, nausea, anorexia, hıçkırık, diyare
	Yaygın olmayan	Diř etinde metal oluřumu

	Seyrek	Stomatit
Hepatobiliyer hastalıklar	Bilinmiyor	Karaciğer enzimlerinde artış, kanda bilirubin seviyesinde artış
	Seyrek	Kanda albümin seviyesinde azalma
Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar	Yaygın	Dispne, pnömoni, solunum yetmezliği
	Bilinmiyor	Pulmoner emboli
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Bilinmiyor	Döküntü, alopesi
Kas-iskelet sistemi, bağ dokusu ve kemik hastalıkları	Bilinmiyor	Kas spazmları
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Bilinmiyor	Akut böbrek yetmezliği, böbrek yetmezliği, renal tübüler yetmezlik
	Çok yaygın	Hiperürisemi
Üreme sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Anormal spermatogenezis ve ovulasyon ve ağırlı jinekomasti
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Bilinmiyor	Yüksek ateş (çok yaygın), asteni, halsizlik, enjeksiyon bölgesinde ekstremitasyon ^d

a: Enfeksiyonlar bazı hastalarda ölümle sonuçlanabilir.

b: Anafilaktik reaksiyonlar için raporlanan bazı semptomlar; yüzde ödem, hırıltılı solunum, bronkospazm, taşikardi ve hipotansiyon.

c: BUN ve kreatinin yükselmeleri, serum ürik asit ve / veya kreatinin klirensinde azalma, böbrek yetmezliği başlığı altında toplanır.

d: Ekstremitasyon sonucu olarak, doku selülit, fibrozis ve nekroz (yaygın), ağrı (yaygın), ödem (yaygın) ve eritem (yaygın) dahil olmak üzere lokal yumuşak doku toksisitesi görülebilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Sisplatine akut doz aşımı böbrek yetmezliğine, karaciğer yetmezliğine, sağırılığa, oküler toksisiteye (ağtabakada ayrılma dahil), anlamlı kemik iliği süpresyonuna, tedavi edilemez mide bulantısı ve/veya nörite neden olabilir. Doz aşımı ölümcül olabilir.

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.

Sisplatinle doz aşımı durumunda spesifik bir antidot yoktur. Doz aşımından sonraki 4 saat içerisinde hemodiyaliz yapılsa bile sisplatin çabuk ve güçlü bir şekilde proteinlerle bağlandığından sisplatinin eliminasyonu düşüktür.

Doz aşımı durumunda genel olarak destekleyici tedbirler endikedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: 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, vücudun tümör hücrelerine karşı oluşturduğu bağışıklık tepkisinin (immünojenisite) güçlendirilmesi gibi diğer başka mekanizmalar da antineoplastik aktivitesine katkıda bulunabilir.

Sisplatinin onkolitik özellikleri alkilleyici ajanların özellikleri ile kıyaslanabilir. Sisplatin ayrıca immünosupresif, antimikrobiyal ve radyasyona duyarlaştırıcı 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:

İntravenöz uygulamadan sonra sisplatin hızla tüm dokulara dağılır; sisplatin merkezi sinir sistemine kısmi olarak nüfuz eder. En yüksek konsantrasyonlara karaciğer, böbrekler, mesane, kas dokusu, deri, testisler, prostat, pankreas ve dalakta ulaşılır.

Sisplatin %90 oranında plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon:

Enzimatik olmayan şekilde bir ya da daha çok metabolite dönüşür.

Eliminasyon:

Boşaltım öncelikle idrar yoluyla gerçekleşir: Tedavi edilen dozun% 27-43'ü, tedaviden sonraki ilk beş gün içinde idrarla toplanır. Platin ayrıca safradan atılır.

İntravenöz uygulama sonrasında, filtre edilebilir, proteine bağlı olmayan sisplatin'in eliminasyonu sırasıyla başlangıç ve terminal yarılanma ömrü 10-20 dakika ve 32-53 dakika olarak iki fazlı olmaktadır. Toplam platin miktarının ortadan kaldırılması trifazik olarak gerçekleşir ve yarı ömrü sırasıyla 14 dakika ve 274 dakika ve 53 gün olarak gerçekleşir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Sisplatin non-linear 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 cinste de malformasyonlar bildirilmiştir. Sisplatin anne sütünde bulunmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Sodyum hidroksit

Hidroklorik asit

Enjeksiyonluk su

Azot

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).

Sisplatin düşük klorür içerikli ortamda çözelti ile ayrışır; klorür konsantrasyonu en az % 0.45 oranında sodyum klorür ile eşdeğer olmalıdır.

Bu tıbbi ürün bölüm 6.6. da belirtilenlerin dışında başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır. CİPİNTU 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 altındaki oda sıcaklığında, ışıktan korunarak ambalajında saklanmalıdır. Buzdolabında saklanmamalı ve dondurulmamalıdır.

Mikrobiyolojik açıdan; ürün seyreltikten sonra derhal kullanılmalıdır.

Eğer hemen kullanılmazsa, kullanımdan önceki saklama süresi ve saklama koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve seyreltme kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullar altında gerçekleştirilmelidir.

CİPİNTU; aşağıda yer alan çözeltiler ile seyreltikğinde, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 6 saat kimyasal ve mikrobiyolojik açıdan stabildir:

- %0.9 sodyum klorür çözeltisi
- %0.9 sodyum klorür çözeltisi + %5 glukoz çözeltisi
- %0.9 sodyum klorür çözeltisi + %5 mannitol çözeltisi

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda; klorobütül gri kauçuk tıpa ve alüminyum flip-off lacivert kapak ile kapatılmış, 25 ml çözelti içeren amber renkli Tip I cam flakon (1 adet).

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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

İnfüzyon için sisplatin çözeltisinin hazırlanması:

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

CİPİNTU 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 CİPİNTU'nun 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

Koçsel İlaç San. Ve Tic. A.Ş.

Koşuyolu Cad. No: 34

34718 Kadıköy / İSTANBUL

Tel: 0 216 544 90 00

Faks: 0 216 545 59 99

8. RUHSAT NUMARASI

2018/678

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.12.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: