# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CİSPLATİNUM-ONKO Injection 10 mg/20 ml
Steril

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:**
1 mL çözelti 0,5 mg sisplatin içerir.
20 mL infüzyon için konsantre çözelti:
Sisplatin 10 mg

**Yardımcı maddeler:**
Sodyum klorür 180 mg
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

## 3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre çözelti.
Renksiz-hafif sarı ve berrak sıvı.

## 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:
CİSPLATİNUM 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/$m^2$
Her 3-4 haftada bir 5 gün süreyle 15-20 mg/$m^2$/gün

Eğer kombine kemoterapide kullanılıyorsa sisplatin dozu azaltılmalıdır. Tipik doz her 3-4 haftada bir 20 mg/$m^2$ ya da daha fazladır.
Bir sonraki tedavi kürü başlamadan önce uyarılar ve önlemler için bölüm 4.4'e bakınız.

**Uygulama şekli:**
CİSPLATİNUM 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).

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

CİSPLATİNUM uygulanmasından 2-12 saat önce ve en az 6 saat sonrasına kadar yeterli hidratasyon sağlanmalıdır. Hidratasyon ön tedavisi CİSPLATİNUM uygulaması sırasında ve sonrasında diürezi sağlamak için gereklidir. Bu hidratasyon 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

CİSPLATİNUM tedavisinden önceki hidratasyon;
6-12 saatlik sürede 100-200 mL/saat i.v. infüzyon ile sağlanır.

CİSPLATİNUM uygulamasından sonraki hidratasyon;
2 litrelik sıvının 200 mL/saat olacak şekilde 6-12 saatlik sürede i.v. infüzyonu ile sağlanır

Hidratasyonu takiben oluşan idrar miktarı 100-200 mL/saatin 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 CİSPLATİNUM dozunun 60 mg/m2'den yüksek olması halinde mannitol veya diüretik verilmesi gereklidir.

Gerektiği taktirde yeterli idrar sekresyonunu sağlamak için CİSPLATİNUM 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
- Sisplatin nefrotoksik ve nörotoksik ve 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
- Profilaktik kullanımda fenitoin ve sarı humma aşısı ile kombine halde

**4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**
CİSPLATİNUM yalnızca kemoterapötik ilaçların kullanımında deneyimli doktorların kontrolü altında kullanılmalıdır.

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

CİSPLATİNUM 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 CİSPLATİNUM tedavisi boyunca her hafta tekrar edilmelidir.

CİSPLATİNUM'un tekrar uygulanması aşağıdaki parametreler aşağıdaki normal değerlere dönene kadar geciktirilmelidir:
serum kreatinin ≤ 130 mikro mol/L; 1.5 mg/dl
üre < 25 mg/dl
lökosit sayıları > 4.000 /mikro litre; > 4.0 x $10^9$/L)
trombosit sayıları > 100.000 /mikro litre; > 100 x $10^9$/L
odiyogram: sonuçlar normal limitler içinde kalıncaya kadar.

**Nefrotoksisite**
Sisplatin, ağır ve kümülatif bir nefrotoksisiteye neden olur. İntravenöz infüzyondan önce, uygulama sırasında ve sonrasında yeterli hidratasyonun sağlanması ile nefrotoksisite önlenebilir. 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 çözeltiden 2 litre verilerek sağlanabilir (tavsiye edilen: 2.500 mL/m²/24 saat). Hidratasyonda zorlu diürez veya hidratasyon 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 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 sağırlık rapor edilmiştir. Ototoksisite, kafatasına daha önceden veya eşzamanlı olarak ışın tedavisi uygulanmasıyla güçlenebilir ve azami serum düzeyinin yüksekliğiyle ilişkili olabilir. Sisplatine bağlı ototoksisitenin geri döndürülebilir olup olmadığı bilinmemektedir. Terapiye başlanmadan 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 anafilaktoit 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 etkin maddelerle 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 bölgesindeki reaksiyonlar**
Sisplatin uygulaması sırasında 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.

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.

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.

Bu tıbbi ürün her flakonda 70.76 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, diazoksid 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 sülfinpirazon 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/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. İfosfamidin eşzamanlı olarak kullanılması albümin atılımının artmasına neden olabilir.

İlerlemiş over kanseri olan hastalarla yapılan randomize bir çalışmada, piridoksin ve altretamin (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 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. Yaygın hastalık gelişme riski açısından varsa inaktif aşı kullanılması tavsiye edilir.

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

Başka sitostatiklerle kombinasyon halinde kullanıldığında miyokard iskemisi belirtileri gözlenmiştir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**
Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması saptanmamıştır.

**Pediyatrik popülasyon:**
Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması saptanmamıştır.

**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 CİSPLATİNUM 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. CİSPLATİNUM 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 embriyolojik etkileri olduğunu göstermiştir.
Sisplatinin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Gebe kadınlarda kullanımına dair veri yoktur.

CİSPLATİNUM gebelik döneminde kullanılmamalıdır.
CİSPLATİNUM gebelik döneminde kontrendikedir (bkz.Bölüm 4.3).

**Laktasyon dönemi**
Sisplatin anne sütüne geçer. Tedavi süresince bebek emzirilmemelidir.

CİSPLATİNUM laktasyon döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

**Üreme yeteneği/Fertilite**
Farelerde, amenore ve azospermi ile sonuçlanan irreversibl olabilen ve infertilite ile sonuçlanabilen gonadal süpresyon 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 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, 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 (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥1/10000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10000), bilinmiyor (eldeki veriler ile tahmin edilemiyor)

**Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**
Yaygın: Enfeksiyonlar ve sepsis (bazıları ölümcül olan).

**İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (Kist ve polipler de dahil olmak üzere)**
Seyrek: Sisplatin sekonder lösemi riskini artırır. Sekonder lösemi riski doza bağımlıdır, yaş ve cinsiyetle ilişkisi yoktur.
Karsinojenite teorik olarak olasıdır (sisplatinin etki mekanizmasına dayalı olarak).

**Kan ve lenf sistemi hastalıkları**
Çok yaygın: Kemik iliği fonksiyon bozukluğu. Sisplatin uygulanan hastaların %25-30'unda doza bağımlı, kümülatif ve çoğunlukla reversibl lökopeni, trombositopeni ve anemi gözlenmiştir. Lökosit sayısında belirgin bir düşme (hastaların %5'inde 1.5 x 109/L'nin altında) yaklaşık olarak uygulamadan 14 gün sonra gözlenmektedir. Trombosit sayısındaki düşme (50 x 109/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 mikroanjiyopati.

**Bağışıklık sistemi hastalıkları**
Yaygın olmayan: Hipersensitivite; kızarıklık, ürtiker, eritem veya alerjik prurit ile kendini gösterebilir. Hipotansiyon, taşikardi, dispne, wheezing (solunum esnasında duyulan ıslık şeklinde ses), bronkospazm, yüz ödemi şeklinde anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. Antihistaminiklerle, epinefrin (adrenalin) ve steroidlerle tedavi gerekebilir. İmmunosupresyon bildirilmiştir.

**Endokrin hastalıkları**
Çok seyrek: Kandaki amilaz değerlerinde yükselme, uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu.

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları**
Çok yaygın: Hiponatremi
Yaygın olmayan: Hipomagnezemi
Çok seyrek: Kanda bulunan demir miktarında yükselme, hiperkolesterolemi, dehidrasyon, hipopotasemi, hipofosfatemi, hiperürisemi, hipokalsemi, tetani ve/veya elektrokardiyogram değişiklikleri

**Sinir sistemi hastalıkları**
Yaygın: Sisplatinin nörotoksisitesi periferik nöropati ile taktil fonksiyonlarda kayıp ve serebral bozukluklar (konfüzyon, konuşma bozukluğu, hafıza kaybı, paralizi) ile karakterizedir. Aguzi, Lhermitte belirtisi, omuriliğin otonomik nöropatisi ve miyelopatisi bildirilmiştir.
Seyrek: Serebral hastalıklar (serebral arterit, karotis arterin tıkanıklığı, reversibl posterior ensefalopati).
Çok seyrek: Nöbetler.
Bilinmiyor: Apopleksi, hemorajik inme, iskemik inme, lökoensefalopati

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

**Göz hastalıkları**
Seyrek: Bulanık görme, renk körlüğü, kortikal körlük, göz hareketlerinde kısıtlılık, optik nörit, papilla ödemi, retinada pigmentlenme

**Kulak ve iç kulak hastalıkları**
Çok yaygın: Ototoksisite, tinnitus olarak gösterir.
Yaygın: Sağırlık, vertigo

**Kardiyak hastalıklar**
Yaygın: Bradikardi, taşikardi 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. Ağır koroner arter hastalıkları.
Çok seyrek: Kardiyak arrest
Bilinmiyor: Kalp fonksiyon bozuklukları

**Vasküler hastalıklar**
Yaygın: İntravenöz uygulamadan sonra enjeksiyon yerinde, flebit oluşabilir.
Çok seyrek: Trombotik mikroanjiyopati (hemolitik üremik sendrom), Reynaud sendromu
Bilinmiyor: Venöz tromboembolik bozukluklar

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**
Yaygın: Dispne, pnömoni ve solunum yetmezliği.
Bilinmiyor: Akciğer embolisi

**Gastrointestinal hastalıklar**
Çok yaygın: Anoreksi, bulantı, kusma
Yaygın olmayan: Ağız içinde metalik tat.
Seyrek: Stomatit, diyare
Bilinmiyor: Hıçkırık.

**Hepatobiliyer hastalıklar**
Yaygın: Kanda yükselmiş karaciğer enzimleri (örn. Transaminazlar) ve bilirubin değerleri
Seyrek: Kanda albümin seviyesinde azalma

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**
Yaygın: Enjeksiyon yerinde eritem ve deri ülserasyonu oluşabilir.
Yaygın olmayan: Alopesi, ciltte döküntü

**Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**
Bilinmiyor: Kas spazmları

Başta gelen toksik etkisi, derin miyeloablasyon ve pansitopenidir; ancak merkezi sinir sistemi, karaciğer, akciğerler ve gastrointestinal sistem de etkilenebilir.

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**
Çok yaygın: Akut böbrek yetmezliği, böbrek yetmezliği (üre ve kreatinin değerlerinde artış, serum ürik asitte artış ve/veya kreatinin klirensinde azalma), renal tübüler fonksiyon bozuklukları

Sisplatinin tek ve multipl dozları sonrasında böbrek yetmezliği. Ara dozlarda (20 mg/m$^2$ - < 50 mg/m$^2$) tek bir uygulamadan sonra, hafif ve reversibl böbrek fonksiyon bozukluğu görülebilir. Yüksek dozlarda (50 mg/m$^2$ - 120 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 hidratasyon olmaksızın tek doz 50 mg/m2 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 hastalıkları**
Yaygın olmayan: Spermatogenez ve ovulasyon bozuklukları. Ağrılı jinekomasti.

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**
Çok yaygın: Ateş
Yaygın: İntravenöz uygulamadan sonra enjeksiyon yerinde ekstravazasyon. Ekstravazasyon sonucunda ortaya çıkan yaygın doku reaksiyonları; selülit, fibroz, nekroz, ağrı, ödem ve eritemi içerir.
Yaygın olmayan: Hıçkırık (öksürük tarzda), asteni, genel hastalık hissi

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlanma 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; eposta:tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

**4.9 Doz aşımı ve tedavisi**
Sisplatinde akut doz aşımı böbrek yetmezliğine, karaciğer yetmezliğine, sağırlığa, 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 hidratasyon 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 çok 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:
İntavenöz uygulamadan sonra sisplatin hızla tüm dokulara dağılır. 20-120 mg/m$^2$ 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'nından 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/m$^2$ 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. Feçesle atılımı çok azdır; safra ve kalın barsakta düşük miktarlarda platin bulunmaktadır. Böbrek fonksiyonları azaldığında artan plazma yarılanma ömrü proteinlerine

yüksek ordanda bağlandığı için karında asit varlığında teorik olarak artabilir. Asit, plazma proteinlerinin damar dışına kaçışıyla beraber ortaya çıkan bir durumdur.

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

**5.3 Klinik öncesi güvenlilik 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
Hidroklorik asit
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. CİSPLATİNUM 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 metabisülfit gibi antioksidanlar, sodyum bikarbonat, sülfatlar, fluorourasil ve paklitaksel infüzyon sistemi içersinde sisplatini inaktive edebilir.

**6.3 Raf ömrü**
36 ay.

**6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**
25°C altındaki oda sıcaklığında, ışıktan korunarak saklanmalıdır. Buzdolabında saklanmamalı veya dondurulmamalıdır.

Seyreltildikten sonra:
Kullanımdaki kimyasal ve fiziksel stabilitesi aşağıdaki çözeltilerden biri ile seyreltildikten 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 seyreltildikten sonra derhal kullanılmalıdır.
Eğer hemen kullanılmazsa kullanımdan önceki saklama koşulları ve saklama süresi kullanıcının sorumluluğundadır ve dilüsyon kontrollü ve geçerli aseptik şartlarda gerçekleştirilmediği takdirde 2-8°C'de 24 saatten daha uzun süre saklanmamalıdır.

**6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**
Cam flakon, cam tipi: Tip I USP.
10 mg sisplatin içeren 20 mL'lik flakon ambalajlarda bulunur.

**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 işte tecrübeli olanlar tarafından hazırlanmalıdır.

CİSPLATİNUM 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 hidratasyon 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 CİSPLATİNUM'un 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 bulundurulan 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**

Onko İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş
Koşuyolu Cad. No:34
34718 Kadıköy / İstanbul
Telefon: +90 (216) 544 90 00
Faks: +90 (216) 545 59 92
e-mail: info@onkokocsel.com

**8. RUHSAT NUMARASI**

98/88

**9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 14.03.1996
Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**