

## **Część VI: Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem**

### **Produkt leczniczy:**

**Cisplatin Kabi, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji**

### **VI.2 Wybrane aspekty Planu Zarządzania Ryzykiem przeznaczone do wiadomości publicznej**

#### **VI.2.1 Przegląd rozpowszechnienia choroby**

Cisplatylna może być używana w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami i jest przeznaczona do leczenia zaawansowanego raka jądra lub jego przerzutów, zaawansowanego raka jajnika lub jego przerzutów, zaawansowanego raka pęcherza moczowego lub jego przerzutów, zaawansowanego raka kolczystokomórkowego głowy i szyi lub jego przerzutów, zaawansowanego raka drobnokomórkowego płuca lub jego przerzutów.

Cisplatylna jest przeznaczona do leczenia raka szyjki macicy w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi lub z radioterapią.

#### **Rak jądra**

Wskaźnik zapadalności na raka jądra standaryzowany wobec wieku jest najwyższy w Europie Zachodniej (7.8%), Północnej Europie (6.7%) i w Australii (6,5%). W Azji i Afryce zapadalność jest najniższa (<1,0%). Wskaźnik śmiertelności standaryzowany wobec wieku był najwyższy w Ameryce Środkowej (0.7%), zachodniej Azji (0.6%) i Środkowej i Wschodniej Europie (0,6%). Śmiertelność była najniższa w Ameryce Północnej, Północnej Europie i Australii (0.1-0.2%). Stosunek wskaźników standaryzowanych wobec wieku zapadalności do śmiertelności był najwyższy w Australii (65.0%) a najniższy w zachodniej Afryce (1.0%). Systemy sprawozdawcze między krajami różnią się dlatego jakość danych może wahać się pomiędzy regionami. (*Rosen A, Jayram G, Drazer M, Eggener SE. Global trends in testicular cancer incidence and mortality. Eur Urol. 2011 Aug; 60(2):374-9*)

Rak jądra stanowi 1-3% wszystkich nowotworów występujących u mężczyzn w państwach Zachodnich, natomiast jest najczęściej występującym rakiem złośliwym wśród młodych mężczyzn (w wieku 15-34 lat) w większości populacji europejskich. W ciągu ostatnich pięciu lat występowała 5-ciokrotna różnica w zapadalności pomiędzy 12 krajami europejskimi, ze wskaźnikami plasującymi się od około 3 przypadków na 100,000 mieszkańców w Hiszpanii aż do ponad 15 na 100,000 w Danii i Szwajcarii. We wszystkich badanych krajach zaobserwowano wzrost zapadalności w okresie 1983-1997. Stosunek zapadalności do śmiertelności raka jądra wynosi od 8:1 w Republice Czeskiej do ponad 30:1 w Szwajcarii, ze zgrupowaniem wskaźników w regionie bardziej widocznym niż było to odnotowane dla zapadalności. Wskaźniki śmiertelności w ciągu ostatnich pięciu lat były, ogólnie rzecz biorąc, najwyższe we Wschodniej Europie, z Bułgarią, Czeską Republiką, Węgrami, Polską i Rumunią na pierwszych pięciu pozycjach, z obciążoną wysokim ryzykiem Danią na szóstym miejscu. W przeciwieństwie do zapadalności, zmniejszenie śmiertelności wśród pacjentów z rakiem jądra było obserwowane w 19 z 22 populacji w ciągu ostatnich dwudziestu lat, ze spadkiem rzędu 3-6% obserwowanym w Północnej i Zachodniej Europie, jak również we Włoszech i Republice Czeskiej. Gdzie indziej w Europie Wschodniej (np. w Rumunii i Bułgarii), wielkość spadku była znikoma, podczas gdy na Południu nastąpił nieistotny wzrost ogólnej tendencji śmiertelności o 2% i ponad 4%, odpowiednio w Portugalii i Chorwacji. (*Bray Freddie, Richiardi Lorenzo, Ekblom Anders, Pukka/a Eero, Cuninkova Martina and Meller Henrik.*)

*Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: Continuing increases in incidence and declines in mortality. Int. J Cancer (2006): 118, 3099-3111)*

### **Rak jajnika:**

Rak jajnika jest dziewiątym najczęściej występującym nowotworem z około 22240 nowymi przypadkami zachorowań w 2013 roku, natomiast jest piąty pod względem śmiertelności z około 14030 zgonami w 2013 roku. Złośliwe zmiany raka jajnika obejmują ogniska pierwotne powstałe z prawidłowych struktur jajnika i zmiany wtórne z nowotworów powstałych w innych miejscach w organizmie. Ogniska pierwotne obejmują nabłonkowy rak jajnika (70% wszystkich złośliwych nowotworów jajnika), nowotwory zarodkowe, guzy jajnika hormonalnie czynne i inne rzadsze typy. Przerzuty do jajników są stosunkowo częste; najczęściej występującymi są przerzuty z błony śluzowej macicy, piersi, jelita, żołądka i szyjki macicy. Zapadalność na raka jajnika wynosi 33 przypadki na 100000 kobiet w wieku 50 lat lub starszych. Średni wiek pacjenta w chwili rozpoznania wynosi 57 lat. Szacunkowe ryzyko zachorowania w pewnym momencie życia to 1 przypadek na 70 kobiet, co stanowi o 1.4% zapadalności w trakcie życia. Roczne wskaźniki zapadalności i śmiertelności spadły o 1.6% i 0.3% średnio w ciągu roku w okresie 1997-2006. (*Halkia Evgenia, Spiliotis John and Sugarbaker Paul. Diagnosis and Management of Peritonea/Metastases from Ovarian Cancer. Gastroenterology Research and Practice, Volume 2012, Article ID 541842, 12 Pages*)

### **Rak płuca (niedrobnokomórkowy rak płuca i drobnokomórkowy rak płuca):**

Rak płuca jest główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności. Rak tworzy się w tkance płuc, zwykle w komórkach wyścielających drogi oddechowe. Dwa główne typy raka płuca to rak drobnokomórkowy i niedrobnokomórkowy. Są diagnozowane na podstawie wyglądu komórek pod mikroskopem. W Stanach Zjednoczonych w 2013 roku odnotowano w przybliżeniu 228190 nowych przypadków zachorowań na raka płuca (niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego) i około 159480 zgonów. W Europie rak płuca, z około 265000 przypadkami zgonów (21% wszystkich) był jak dotąd najczęstszą przyczyną zgonów z powodu raka. W 2012 roku w Europie rak płuca utrzymał swój status głównej przyczyny zgonów z powodu raka. Każdego roku w Europie u około 381500 pacjentów diagnozowany jest niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP). Raporty wykazały znaczący wzrost odsetka kobiet z diagnozą NDRP (6% vs 10.3%; p 0.01) w ostatnim okresie; zapadalność na gruczolakoraki wzrosła o 20% (31% vs 51.1%), podczas gdy zapadalność na raka kolczystokomórkowego spadła (51.3% vs 32.5%; p<0.001). Odsetek pacjentów otrzymujących aktywne leczenie również znacznie wzrosła, z 56% do 76,5% (p<0.001). Stadium choroby w momencie rozpoznania i ilość pacjentów leczonych poprzez radykalne chirurgiczne usunięcie nie zmieniły się. Wśród pozytywnych niezależnych czynników prognostycznych były: płeć (kobiety), wiek poniżej 70 lat, indeks Karnofsky'ego  $\geq 70\%$ , wczesne stadium podczas leczenia chemioterapią, diagnoza w późniejszym okresie 2003-2005 (HR 0.67). W tym 10-letnim okresie całkowity przyrost średniego przeżycia wynosił 115 dni. (*Montesinos Jesus, Bare Marisa, Dalmau Elsa, Saigi Eugeni, Vi/lace Pablo, Nogue Miquel et al. The Changing Pallern of Non-Small Cell Lung Cancer Behveen the 90th and 2000th Decades. Open Respir Med J 2011, 5: 24-30*)

Badanie śmiertelności raka w krajach Unii Europejskiej przewidywało, że w porównaniu do 2007, śmiertelność w 2012 roku z powodu raka płuca zmaleje o 10% u mężczyzn (pozostając główną przyczyną zgonu na raka), ale wzrośnie u kobiet o 7% (tym samym stając się drugą główną przyczyną zgonu na raka). Zmianę tę tłumaczy się środkami powziętymi w celu ograniczenia użycia tytoniu. Dane z USA pokazały podobną tendencję, potwierdzając, że w okresie 1975-2000 dzięki środkom ograniczającym spożycie tytoniu uniknięto zgonów związanych z rakiem płuca u 550000 mężczyzn i 250000 kobiet. Według badania klinicznego przeprowadzonego we Francji, czynniki

zawodowe są również ważne. (*Jean-Paul Sculier. Nonsmall cell lung cancer: clinical year in review. Eur Respir Rev 2013; 22: 127, 33- 36*)

W 2012 roku, w Stanach Zjednoczonych oszacowano, że wystąpi w przybliżeniu 33900 nowych przypadków drobnokomórkowego raka płuca (DRP). Niemal wszystkie przypadki DRP są związane z paleniem papierosów. Chociaż całkowita zapadalność na DRP maleje, wśród kobiet ona wzrasta, a stosunek chorych mężczyzn do kobiet wynosi obecnie 1:1. Większość pacjentów z DRP ma przerzuty (tj. stadium choroby rozległej), podczas gdy tylko około jedna trzecia pacjentów ma stadium ograniczonej choroby w klatce piersiowej. DRP jest bardzo wrażliwy na wstępną chemioterapię i radioterapię; jednakże, większość pacjentów umiera z powodu nawrotów choroby. (*Gregmy P. Kalemkerian, Wallace Akerley, Paul Bogner, Hossein Borghaei, Laura QM Chow, Robert J et al. Small Cell Lung Cancer: Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Cane Netw. 2013 Janucy 1; 11 (1): 78- 98.*)

### **Rak pęcherza moczowego:**

Rak tworzący się w tkance pęcherza moczowego (narząd gromadzący mocz). Rak pęcherza moczowego zajmuje dziewiąte miejsce w światowym rankingu zapadalności na raka. Jest to siódmy najczęstszy rak u mężczyzn i siedemnasty u kobiet. Rak pęcherza staje się bardziej powszechny wraz z wiekiem i jest bardziej powszechny u mężczyzn niż u kobiet. Ilość nowych przypadków zachorowań na raka pęcherza moczowego wyniosła 20,7 na 100000 mężczyzn i kobiet rocznie. Ilość nowych przypadków w Stanach Zjednoczonych w 2013 roku to około 72570, a ilość zgonów wyniosła 15210. Proporcje raka pęcherza moczowego ograniczonego do tkanki pęcherza to 51% dla wszystkich ras, 52% dla rasy białej i 37% dla Afroamerykanów. W Europie w 2012 roku pęcherz (118000; 6,5%) był jednym z najczęstszych miejsc powstania raka u mężczyzn. (*Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S., Coebergh J W W, Comber H et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. European Journal of Cancer (2013) 49, 1374- 1403*). Rak pęcherza moczowego jest na dziesiątej pozycji wśród wiodących przyczyn zgonów z powodu raka w Stanach Zjednoczonych. Ilość zgonów wyniosła 4,4 na 100000 mężczyzn i kobiet na rok (Statistics of cancer; National cancer institute <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/testicular> data: 03-02-2014) .

Im wcześniej rak pęcherza zostanie wykryty, tym większe szanse pacjenta na przeżycie pięciu lat od momentu diagnozy. Rak pęcherza w 34,9% jest diagnozowany w stadium miejscowym. Szansa na przeżycie pięciu lat w takim wypadku wynosi 70,2%. Przeżywalność dla raka ograniczonego do pęcherza w latach 2002-2008 wyniosła 96% dla wszystkich ras, 97% dla rasy białej i 91% dla Afroamerykanów. Czynnikiem ryzyka dla rozwoju raka pęcherza moczowego było spożywanie tytoniu (szczególnie palenie papierosów), ekspozycja na pewne substancje (jak sadza z węgla lub substancje chemiczne używane do wyrobu gumy, niektórych barwników czy tkanin), miejsce pracy (takie jak pralnia lub miejsca produkcji papieru, lin, dratów lub ubrań), picie wody o wysokim stężeniu arsenu, przebyte infekcje pęcherza lub nerek lub kamienie pęcherza moczowego, stosowanie cewników moczowych przez długi okres czasu, przeszczep nerki itp. (*Siegel Rebecca, Ward Elizabeth, Brawley Otis, Jemal Ahmedin. Cancer Statistics, 2011, The Impact of Eliminating Socioeconomic and Racial Disparities on Premature Cancer Deaths. CA Cancer J Clin 2011, 61:212-236*)

### **Rak szyjki macicy**

Nowotwór wywodzący się z tkanek szyjki macicy (narząd łączący macicę i pochwę). Jest to zazwyczaj nowotwór wolno rosnący, który może przebiegać bezobjawowo, jednakże może być wykryty przez regularne badanie cytologiczne (procedura, w której komórki zeszkrobuje się z szyjki i ogląda pod mikroskopem). Rak szyjki macicy jest prawie zawsze wywołany zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papillomavirus- HPV*). Zakażenie HPV występuje u dużego odsetka

kobiet aktywnych seksualnie. Średnio tylko 5% zakażeń HPV rozwinie się w śródnabłonkową neoplazję szyjki macicy (cervical intraepithelial neoplasia- CIN) drugiego lub trzeciego stopnia (uznane za prekursor raka szyjki macicy) w 3 lata od infekcji. Tylko 20% CIN 3 stopnia rozwija się w inwazyjnego raka szyjki macicy w ciągu 5 lat, a tylko 40% CIN 3 stopnia rozwija się w inwazyjnego raka szyjki macicy w ciągu 30 lat. Całkowita ilość nowych przypadków zachorowań na raka szyjki macicy w Europie w 2008 roku wyniosła 54517, ilość zgonów natomiast- 24874. Zarówno wskaźnik zapadalności jak i śmiertelności, standaryzowane wobec wieku przeciętnej milionowej populacji świata, są wyższe w Środkowej i Wschodniej Europie i w krajach byłego Związku Radzieckiego niż w Europie Zachodniej. Całkowity wskaźnik zapadalności na raka szyjki macicy w Europie wynosi 10,6 na 100000. Analiza porównawcza różnych części Europy wykazała ponad dwukrotnie większy wskaźnik zapadalności w Europie Środkowej i Wschodniej (14,9/100000) w porównaniu do Europy Zachodniej (6,9/100000). Średni wskaźnik zapadalności jest podobny w Europie Północnej i Południowej (odpowiednio 8,4/100000 i 8,1/100000). W Unii Europejskiej wskaźniki zapadalności są ogólnie rzecz biorąc niższe niż w pozostałej części Europy. (Kesic V, Poljak M, Rogovskaya S. Cervical cancer burden and prevention activities in Europe. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012 Sep;21 (9): 1423-33.)

### **Kolczystokomórkowy rak głowy i szyi:**

Ogólnie rzecz biorąc, każdego roku na całym świecie występuje ponad 550000 przypadków nowotworu głowy i szyi. Rak ten dotyka w większej mierze mężczyzn niż kobiety w stosunku od 2:1 do 4:1. Wskaźnik zapadalności wśród mężczyzn przekracza 20 na 100000 w rejonach Francji, Hong Kongu, Subkontynentu Indyjskiego, Europy Środkowej i Wschodniej, Hiszpanii, Włoch, Brazylii i wśród Afroamerykanów zamieszkujących Stany Zjednoczone. W 2002 roku, wskaźniki zapadalności na raka głowy i szyi (Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób, wersja dziesiąta C00-C10, C12- C14, C32) wyniosły 36/100000/rok wśród mężczyzn i 7/100000/rok wśród kobiet, podczas gdy wskaźniki śmiertelności wynosiły odpowiednio 18 i 3/100000/rok. W skali Europy, każdego roku diagnozuje się 139000 nowych przypadków nowotworu głowy i szyi. Ponad 90% złośliwych nowotworów głowy i szyi stanowi rak kolczystokomórkowy.

W Europie względna przeżywalność pacjentów z rakiem głowy i szyi wynosiła 72% po 1 roku i 42% po 5-ciu latach u osób dorosłych. Pięcioletnia przeżywalność była wyższa u kobiet (51%) niż u mężczyzn (39%). Zaznaczony jest wpływ wieku na przeżycie. Przeżycie po 5-ciu latach wynosiło 54% w grupie młodszych pacjentów (15-45 lat) i 35% w grupie starszych pacjentów ( $\geq 75$  lat). (Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010 May; 21 Suppl 5:v184-6.

### **VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z terapii**

Cisplatyna może być używana w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami i jest przeznaczona do leczenia zaawansowanego raka jądra lub jego przerzutów, zaawansowanego raka jajnika lub jego przerzutów, zaawansowanego raka pęcherza moczowego lub jego przerzutów, zaawansowanego raka kolczystokomórkowego głowy i szyi lub jego przerzutów, zaawansowanego raka drobnokomórkowego i niedrobnokomórkowego płuca lub jego przerzutów.

Cisplatyna jest przeznaczona do leczenia raka szyjki macicy w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi lub z radioterapią.

Cisplatyna jest nieorganicznym związkiem, zawierającym metal ciężki [cis-diaminodichloroplatynę (II)]. Cisplatyna hamuje syntezę DNA, tworząc wiązania krzyżowe. W mniejszym stopniu hamowana jest 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 także działanie immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie i przeciwbakteryjne. Cisplatyna prawdopodobnie działa niezależnie od fazy cyklu komórkowego. Działanie cytotoksyczne cisplatyny jest spowodowane wiązaniem się ze wszystkimi zasadami DNA, z preferencją do pozycji N-7 guaniny i adenozyne.

### **VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami leczenia**

Nie dotyczy.

### **VI.2.4 Streszczenie kwestii związanych z bezpieczeństwem**

<b>Zagrożenia</b>	<b>Co wiadomo</b>	<b>Zapobieganie</b>
<b>Ważne zidentyfikowane ryzyka</b>		
Zaburzenie czynności nerek (Nefrotoksyczność)	Cisplatyna może powodować ciężkie choroby nerek. Niewydolność w produkcji moczu (anuria) i zatrucie krwi moczem (mocznica).	Tak, można temu zapobiec przez regularne przeprowadzanie testów sprawdzających funkcjonowanie nerek. W celu uniknięcia lub ograniczenia problemów z nerkami, pacjentom zaleca się picie dużej ilości wody przez 24 godziny od leczenia cisplatyną. Lekarze powinni przeprowadzać testy funkcjonowania nerek. Nie zaleca się stosowania cisplatyny u pacjentów, którzy mają problemy z nerkami lub są odwodnieni.

<b>Zagrożenia</b>	<b>Co wiadomo</b>	<b>Zapobieganie</b>
<p>Utrata słuchu (Ototoksyczność)</p>	<p>U pacjentów leczonych cisplatyną obserwowano utratę słuchu (ototoksyczność) . Ototoksyczność może być bardziej nasiloną u dzieci. Utrata zdolności słyszenia dźwięków o wysokiej częstotliwości, rzadko głuchota i szum w uszach. Może być cięższa u dzieci.</p>	<p>Tak, można tego uniknąć przez wczesne wykrycie objawów utraty słuchu. Należy jak najszybciej poinformować lekarza o zauważeniu jakichkolwiek problemów ze słuchem w trakcie terapii cisplatyną czy też o wcześniejszych problemach ze słuchem. Nie zaleca się stosowania cisplatyny u pacjentów z zaburzeniami słuchu.</p>
<p>Uszkodzenie układu nerwowego, Uszkodzenie nerwów dłoni i stóp lub obwodowa neuropatia (Neurotoksyczność)</p>	<p>Obwodowa neuropatia nerwów czuciowych, charakteryzująca się uczuciem łąskotania, swędzenia, mrowienia i czasami utratą smaku, czucia, wzroku, stanem splełtania, niewyraźną mową, czasem utratą wzroku utratą pamięci i paraliżem; nagłe napady bólu od szyi poprzez plecy do nóg podczas pochylania się, choroby kręgosłupa, drgawki, utrata niektórych funkcji mózgu w tym zaburzenia mózgu charakteryzujące się drgawkami i zaburzeniami świadomości (encefalopatia), jak również zamknięcie tętnicy szyjnej.</p>	<p>Tak, można temu zapobiec poprzez wczesne wykrycie objawów neuropatii takich jak uczucie łąskotania, swędzenia, mrowienia i czasami utrata smaku, czucia, wzroku, stan splełtania, niewyraźna mowa, czasem utrata wzroku, utrata pamięci i paraliż itp. Lekarze powinni wykonywać testy oceniające funkcje neurologiczne pacjentów. Cisplatyny nie powinni przyjmować pacjenci z zaburzeniami neurologicznymi spowodowanymi przez cisplatynę.</p>
<p>Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego, utrata apetytu, nudności, wymioty, biegunka, czkawka (Toksyczność żołądkowo-jelitowa)</p>	<p>Nudności i wymioty mogą być intensywne i wymagają odpowiedniego leczenia środkami przeciwwymiotnymi. Często po podaniu cisplatyny występują nudności, wymioty i biegunki. Objawy te ustępują u większości pacjentów po 24 godzinach. Mniej nasilone nudności i brak łaknienia mogą trwać do siedmiu dni po leczeniu. Uporczywe lub ciężkie biegunki lub wymioty, ból warg, owrzodzenie jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej)</p>	<p>Tak, można tego uniknąć poprzez wczesne wykrycie objawów toksyczności żołądkowo-jelitowej jak nudności czy wymioty, częste oddawanie stolca, utrata apetytu itp. Pacjenci nie powinni przyjmować cisplatyny jeśli odczuwają jakiegokolwiek objawy toksyczności żołądkowo-jelitowej spowodowanej przyjmowaniem cisplatyny i powinni jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.</p>

<b>Zagrożenia</b>	<b>Co wiadomo</b>	<b>Zapobieganie</b>
<p>Zmniejszona liczba białych krwinek, zmniejszona liczba płytek krwi, zmniejszona liczba czerwonych krwinek, zahamowanie czynności szpiku (Hematotoksyczność, w tym zahamowanie czynności szpiku)</p>	<p>Cisplatyna może powodować zahamowanie czynności szpiku, co może objawiać się podatnością na infekcje (leukopenia), zwiększonym ryzykiem sińców i krwawienia (trombocytopenia), błądząścią skóry, osłabieniem i dusznością (niedokrwistość).</p>	<p>Pacjenci odczuwający objawy infekcji takie jak ból gardła i wysoka gorączka, nieprawidłowe sinienie lub krwawienie lub skrajne zmęczenie, powinni poinformować o tym lekarza. Lekarze w takiej sytuacji powinni wykonać testy sprawdzające krew. Pacjenci cierpiący na ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego nie powinni przyjmować cisplatyny. Objawami mogą być: skrajne zmęczenie, tendencje do siniaków i krwawień, występowanie infekcji.</p>
<p>Nadwrażliwość/Reakcje alergiczne</p>	<p>Tak jak w przypadku stosowania innych produktów zawierających związki platyny, mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości (podobne do reakcji anafilaktycznych), w większości przypadków w trakcie infuzji, wymagające jej przerwania. Reakcje alergiczne mogą objawiać się opuchlizną twarzy, warg lub gardła, trudnościami w przełykaniu, dusznością.</p>	<p>Tak, poprzez monitorowanie wczesnych objawów reakcji alergicznej. Pacjenci powinni niezwłocznie zgłosić lekarzowi reakcje alergiczne takie jak wysypka, uderzenia gorąca, trudności w oddychaniu, etc. Pacjenci uczuleni na cisplatynę, inne związki platyny lub inne składniki leku, nie powinni stosować cisplatyny.</p>
<p>Obniżony poziom magnezu, wapnia, sodu, potasu i fosforu we krwi (Zaburzenia elektrolitowe)</p>	<p>Skurcze mięśni i/lub zmiany w EKG, odwodnienie, mimowolne skurcze mięśni (tężyczka). Układ nerwowy: udar (udar naczyniowy mózgu).</p>	<p>Tak, można temu zapobiec poprzez monitorowanie wczesnych objawów. Pacjent powinien niezwłocznie zgłosić lekarzowi wystąpienie skurczów mięśni, odwodnienia itp. Lekarz powinien wykonać testy w celu oznaczenia stężenia wapnia, sodu, potasu i magnezu we krwi.</p>
<p>Zaburzenia wątroby (Hepatotoksyczność)</p>	<p>Leczenie cisplatyną może powodować podwyższone stężenie enzymów wątrobowych</p>	<p>Tak, można temu zapobiec poprzez monitorowanie wczesnych objawów takich</p>

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
	i bilirubiny we krwi.	<p>jak osłabienie, uczucie zmęczenia, utrata apetytu, chudnięcie, ból brzucha i obrzęki, nudności, wymioty, obrzękikostek, zażółcenie powłok skórnych i/lub oczu.</p> <p>Nie należy stosować cisplatyny u pacjentów z chorobami wątroby lub po przebytych chorobach wątroby.</p> <p>Lekarz powinien wykonać testy oceniające funkcjonowanie wątroby.</p>
<p>Reakcje mogące wystąpić podczas podawania leku (Reakcje w miejscu wstrzyknięcia)</p>	<p>Reakcje w miejscu wstrzyknięcia mogą wystąpić podczas podawania leku. Mogą objawiać się zaczerwienieniem i zapaleniem skóry, opuchlizną i bólem w okolicy wkłucia; możliwość wynaczynienia leku</p>	<p>Tak, można temu zapobiec poprzez wykrycie objawów takich jak zaczerwienie i zapalenie skóry, opuchlizna i ból w okolicy wkłucia</p> <p>Pacjent powinien natychmiast poinformować lekarza, jeśli odczuwa dyskomfort w pobliżu lub w miejscu wstrzyknięcia leku.</p>
<p>Jednoczesne stosowanie leków zawierających aluminium</p>	<p>Cisplatyna reaguje z metalicznym aluminium tworząc czarny osad platyny.</p>	<p><b>NIE DOPUSZCZAĆ</b> do kontaktu zestawu infuzyjnego z aluminium.</p> <p>W trakcie podawania leku nie należy stosować żadnych materiałów zawierających aluminium.</p> <p>Cisplatyna musi być podawana pacjentowi pod ścisłym nadzorem lekarza specjalizującego się w podawaniu leków przeciwnowotworowych.</p>
<p>Jednoczesne stosowanie leków, które mogą zwiększyć toksyczne działanie cisplatyny na nerki lub mogących spowodować uszkodzenie nerek:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— środki cytostatyczne (np. bleomycyna i metotreksat)</li> <li>— leki przeciwnadciśnieniowe (furosemid, diazoksyd, hydralazyna i propranolol)</li> <li>— inne leki nefrotoksyczne</li> </ul>	<p>Zwiększenie działania toksycznego cisplatyny na nerki.</p>	<p>Należy unikać jednoczesnego stosowania innych leków powodujących problemy z nerkami.</p> <p>Pacjent powinien poinformować lekarza o stosowaniu któregośkolwiek z wymienionych leków przed rozpoczęciem terapii cisplatyną.</p>



<b>Zagrożenia</b>	<b>Co wiadomo</b>	<b>Zapobieganie</b>
(np. środki kontrastowe, aminoglikozydy, amfoterycyna B lub cefalosopryny)		
<p>Jednoczesne stosowanie leków powodujących utratę słuchu lub maskujących objawy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inne leki ototoksyczne (np. aminoglikozydy, diuretyki pętlowe)</li> <li>• ifosfamid</li> <li>• leki antyhistaminowe, pochodne fenotiazyny i inne</li> </ul>	<p>Toksyczność cisplatyny może wpływać na zdolność słuchu. Pierwsze oznaki uszkodzenia słuchu (zawroty głowy i/lub szum w uszach) mogą pozostać niezauważone.</p>	<p>Należy unikać jednoczesnego stosowania innych leków powodujących problemy ze słuchem. Pacjent powinien poinformować lekarza o stosowaniu któregokolwiek z wymienionych leków przed rozpoczęciem terapii cisplatyną.</p>
<p>Oslabienie działania żywych szczepionek przeciwdrobnoustrojowych</p>	<p>Ryzyko śmiertelnej ogólnoustrojowej choroby poszczepiennej.</p>	<p>Nie powinno się przyjmować żywych szczepionek przeciwwirusowych w ciągu 3 miesięcy od zakończenia leczenia cisplatyną. Szczepienie przeciw żółtej febrze jest przeciwwskazane.</p>
<p>Niepłodność</p>	<p>Zaburzenia spermatogenezy. Cisplatyna może powodować czasową lub trwałą niepłodność.</p>	<p>Pacjentom zaleca się stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie trwania leczenia i do sześciu miesięcy po jego zakończeniu. Należy rozważyć kriokonserwację nasienia przed rozpoczęciem leczenia. Zaleca się konsultację z lekarzem lub farmaceutą przed rozpoczęciem lub w trakcie leczenia cisplatyną.</p>
<p>Działanie rakotwórcze (Ostra białaczka)</p>	<p>Pacjenci leczeni cisplatyną mogą być narażeni na zwiększone ryzyko zachorowania na ostrą białaczkę.</p>	<p>Odnotowano przypadki zachorowania na ostrą białaczkę związane z zastosowaniem cisplatyny. W przypadkach tych cisplatyna była podawana w skojarzeniu z innymi środkami powodującymi białaczkę.</p>
<p>Teratogenność lub toksyczność dla układu rozrodczego</p>	<p>Dane dotyczące stosowania cisplatyny u kobiet w okresie ciąży są niewystarczające.</p>	<p>Pacjentkom zaleca się stosowanie skutecznej metody antykoncepcji</p>

<b>Zagrożenia</b>	<b>Co wiadomo</b>	<b>Zapobieganie</b>
	Jednakże w oparciu o farmakologiczne właściwości, podejrzewa się toksyczne działanie cisplatyny na płód.	w trakcie trwania leczenia i do sześciu miesięcy po jego zakończeniu. Zaleca się konsultację z lekarzem lub farmaceutą przed rozpoczęciem lub w trakcie leczenia cisplatyną.
Użycie podczas karmienia piersią	Cisplatyna przenika do mleka kobiecego. Karmienie piersią jest przeciwwskazane w trakcie leczenia cisplatyną.	Pacjentki leczone cisplatyną nie mogą karmić piersią. Może to zaszkodzić dziecku. Zaleca się konsultację z lekarzem lub farmaceutą przed rozpoczęciem lub w trakcie leczenia cisplatyną w przypadku zajścia w ciążę lub jej planowania.

#### **VI.2.5 Podsumowanie środków zmniejszających ryzyko**

Charakterystyka produktu leczniczego oraz ulotka dla pacjenta dla produktu Cisplatin Kabi, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zawierają informacje o rutynowych środkach zmniejszania ryzyka.

#### **VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego po wprowadzeniu do obrotu**

Nie dotyczy.

#### **VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych do Planu Zarządzania Ryzykiem na przestrzeni czasu**

Nie dotyczy.