ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PLATAMINE

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

Cisplatin 0,5 mg/1ml

Ένα φιαλίδιο των 20 ml περιέχει 10 mg και ένα φιαλίδιο των 100 ml περιέχει 50 mg cisplatin.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Μεταστατικοί όγκοι των όρχεων: Η Σισπλατίνη ενδείκνυται σε καθιερωμένη συνδυασμένη θεραπεία με άλλα εγκεκριμένα χημειοθεραπευτικά φάρμακα σε ασθενείς με μεταστατικούς όγκους των όρχεων που έχουν ήδη υποβληθεί στις κατάλληλες χειρουργικές και/ή ακτινοθεραπευτικές παρεμβάσεις.

Μεταστατικοί όγκοι των ωοθηκών: Η Σισπλατίνη ενδείκνυται σε καθιερωμένη συνδυασμένη θεραπεία με άλλα εγκεκριμένα χημειοθεραπευτικά φάρμακα σε ασθενείς με μεταστατικούς όγκους των ωοθηκών που έχουν ήδη υποβληθεί στις κατάλληλες χειρουργικές και/ή ακτινοθεραπευτικές παρεμβάσεις.

Η Σισπλατίνη ως φάρμακο μονοθεραπείας ενδείκνυται για τη δευτερογενή θεραπεία ασθενών με εκτεταμένους και μεταστατικούς όγκους των ωοθηκών ανθεκτικούς στην κλασική χημειοθεραπεία, που δεν υποβλήθηκαν στο παρελθόν σε θεραπεία με Σισπλατίνη.

Προχωρημένος καρκίνος της ουροδόχου κύστεως: Η Σισπλατίνη ενδείκνυται σαν φάρμακο μονοθεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο μεταβατικού επιθηλίου της ουροδόχου κύστεως, στους οποίους δεν αποδίδουν πλέον οι τοπικές θεραπείες, όπως η εγχείρηση και / ή η ακτινοθεραπεία.

Καρκίνοι πλακώδους επιθηλίου της κεφαλής και του τραχήλου: Η Σισπλατίνη ενδείκνυται στην καθιερωμένη συνδυασμένη θεραπεία με εγκεκριμένα χημειοθεραπευτικά φάρμακα ασθενών με καρκίνο πλακώδους επιθηλίου της κεφαλής και του τραχήλου σαν συμπλήρωμα των κατάλληλων χειρουργικών και/ή ακτινοθεραπευτικών παρεμβάσεων.

Καρκίνος του πνεύμονα: Η Σισπλατίνη ενδείκνυται σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, μικροκυτταρικού και μη μικροκυτταρικού τύπου, σε καθιερωμένη θεραπεία συνδυασμού με άλλα εγκεκριμένα χημειοθεραπευτικά φάρμακα ή σαν συμπλήρωμα των κατάλληλων χειρουργικών και/ή ακτινοθεραπευτικών παρεμβάσεων.

Καρκίνος του προστάτη: Η Σισπλατίνη ενδείκνυται σε ορισμένες περιπτώσεις καρκίνου του προστάτη, μόνο ή σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα.

Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το διάλυμα Σισπλατίνης πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ενδοφλεβίως και πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση όπως συνιστάται παρακάτω:

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Βελόνες και συσκευές ενδοφλέβιας χορήγησης που περιέχουν μέρη αργιλίου που μπορούν να έρθουν σε επαφή με τη Σισπλατίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά την παρασκευή ή τη χορήγηση. Το αργίλιο αντιδρά με τη Σισπλατίνη και προκαλεί σχηματισμό ιζήματος και απώλεια ισχύος.

Δοσολογία

Μεταστατικός καρκίνος των όρχεων: Η συνήθης δόση της Σισπλατίνης για τη θεραπεία του καρκίνου των όρχεων σε συνδυασμό με άλλα εγκεκριμένα χημειοθεραπευτικά φάρμακα είναι 20 mg/m^2 ενδοφλεβίως την ημέρα επί 5 ημέρες κάθε 3 εβδομάδες για τουλάχιστον 4 κύκλους.

Μεταστατικός καρκίνος των ωοθηκών: Η συνήθης δόση της Σισπλατίνης για τη θεραπεία των μεταστάσεων του καρκίνου των ωοθηκών σε συνδυασμό με άλλα εγκεκριμένα χημειοθεραπευτικά φάρμακα είναι 75-100 mg/m^2 ενδοφλεβίως μία φορά κάθε 3-4 εβδομάδες για τουλάχιστον 4 κύκλους.
Σαν μονοθεραπεία, η Σισπλατίνη πρέπει να χορηγείται σε δόση 100 mg/m^2 ενδοφλεβίως μία φορά κάθε 4 εβδομάδες.

Προχωρημένος καρκίνος της ουροδόχου κύστεως: Η Σισπλατίνη πρέπει να χορηγείται σαν φάρμακο μονοθεραπείας σε δόση 50-70 mg/m^2 ενδοφλεβίως μία φορά κάθε 3-4 εβδομάδες ανάλογα με την έκταση της προηγηθείσης έκθεσης σε ακτινοθεραπεία και / ή προηγηθείσα χημειοθεραπεία. Για ασθενείς που υποβλήθηκαν προηγουμένως σε έντονη θεραπεία συνιστάται η χορήγηση αρχικής δόσης 50 mg/m^2 επαναλαμβανόμενης κάθε 4 εβδομάδες.

Καρκίνος πλακώδους επιθηλίου της κεφαλής και του τραχήλου: Η συνήθης δόση της Σισπλατίνης για τη θεραπεία του καρκίνου από πλακώδες επιθήλιο της κεφαλής και του τραχήλου σε συνδυασμό με άλλα εγκεκριμένα χημειοθεραπευτικά φάρμακα είναι 60-100 mg/m^2 ενδοφλεβίως μία φορά κάθε 3 εβδομάδες.

Καρκίνος του πνεύμονα: Η συνήθης δόση της Σισπλατίνης για τη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά φάρμακα είναι 60-100 mg/m^2 ενδοφλεβίως μία φορά κάθε 3-4 εβδομάδες.

Καρκίνος του προστάτη: Η Σισπλατίνη, όταν χρησιμοποιείται μόνη της πρέπει να χορηγείται σε δόση 100 mg/m^2 ενδοφλεβίως μία φορά κάθε 3-4 εβδομάδες. Σε συνδυασμό με άλλα κυτταροστατικά φάρμακα η δόση της ρυθμίζεται ανάλογα.

Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας: Δύο θεραπευτικά σχήματα μπορεί να χρησιμοποιηθούν:

1. 100 mg/m^2 ενδοφλεβίως. Οι κύκλοι επαναλαμβάνονται κάθε 3-4 εβδομάδες.
2. 20 mg/m^2 την ημέρα ενδοφλεβίως για 5 ημέρες. Οι κύκλοι επαναλαμβάνονται κάθε 3-4 εβδομάδες.

Σε συνδυασμό με άλλα κυτταροστατικά φάρμακα η δόση της ρυθμίζεται ανάλογα.

Χορήγηση

Τα ακόλουθα σημαντικά στοιχεία πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη χορήγηση της Σισπλατίνης:

α. Η Σισπλατίνη πρέπει να χορηγείται σε ενδοφλέβιο διάλυμα που περιέχει τουλάχιστον 0,3% χλωριούχο νάτριο. Η ποσότητα αυτή των ιόντων χλωρίου είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της σταθερότητας της Σισπλατίνης στο ενδοφλέβιο διάλυμα. Το φάρμακο πρέπει να αραιώνεται σε 0,9% διάλυμα χλωριούχου νατρίου ή 0,45% ή 0,3% φυσιολογικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου με 5% δεξτρόζη.

β. Αποβολή ούρων 100 ml και άνω ανά ώρα, θα τείνουν να ελαχιστοποιήσουν τη νεφροτοξικότητα της Σισπλατίνης. Αυτό μπορεί να πραγματοποιηθεί με την προενυδάτωση με 2 λίτρα ενός κατάλληλου ενδοφλέβιου διαλύματος και με παρόμοια ενυδάτωση μετά τη Σισπλατίνη (συνιστώμενη ποσότητα 2.500 ml/m^2/24ωρο). Εάν η έντονη ενυδάτωση είναι ανεπαρκής για τη διατήρηση επαρκούς αποβολής ούρων μπορεί να χορηγηθεί ένα ωσμωτικής δράσης διουρητικό (π.χ. μαννιτόλη).

γ. Η Σισπλατίνη μπορεί να χορηγηθεί με ταχύτητα έγχυσης 1 mg ανά λεπτό με προ- και μετα-ενυδάτωση, όπως περιγράφηκε παραπάνω. Εναλλακτικά, η Σισπλατίνη μπορεί να χορηγηθεί σε 6-8 ώρες με επαρκή υγρά που να διατηρήσουν επαρκή διούρηση κατά τη χορήγηση και μετά τη χορήγηση.

δ. Η χορήγηση της Σισπλατίνης έχει συνδυασθεί με διαταραχές του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών περιλαμβανομένης συμπτωματικής υπομαγνησιαιμίας. Επομένως, συνιστάται η παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών του ορού πριν, κατά και μετά από κάθε επαναληπτική σειρά Σισπλατίνης.

Ο επόμενος κύκλος της Σισπλατίνης, δεν πρέπει να χορηγείται μέχρις ότου η κρεατινίνη του ορού επανέλθει κάτω από 1,5 mg/100 ml και/ή η ουρία του αίματος κάτω από 25 mg/100 ml. Ο επόμενος κύκλος δεν πρέπει να χορηγηθεί μέχρις ότου τα έμμορφα στοιχεία του περιφερικού αίματος επανέλθουν σε αποδεκτό επίπεδο (αιμοπετάλια > 100.000/mm^3, λευκά αιμοσφαίρια > 4.000/mm^3). Οι επόμενες δόσεις της Σισπλατίνης δεν πρέπει να χορηγηθούν μέχρις ότου η ακοομετρική ανάλυση δείξει ότι η ακουστική οξύτητα ευρίσκεται μέσα στα φυσιολογικά όρια.

4.3 Αντενδείξεις

Η Σισπλατίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική και ακουστική βλάβη, καθώς επίσης και σε ασθενείς με περιφερική νεφροπάθεια, εκτός εάν, κατά την κρίση του ιατρού και του ασθενούς, τα αναμενόμενα οφέλη υπερσταθμίζουν τους κινδύνους της θεραπείας. Η Σισπλατίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μυελοκαταστολή. Η Σισπλατίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με αναμνηστικό αλλεργικών αντιδράσεων στη Σισπλατίνη ή σε άλλα σκευάσματα που περιέχουν πλατίνη. Επίσης, αντενδείκνυται στην εγκυμοσύνη.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προειδοποιήσεις

Η Σισπλατίνη πρέπει να χορηγείται κάτω από την επίβλεψη ειδικού ιατρού πεπειραμένου στη χρήση των αντικαρκινικών χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Ο κατάλληλος χειρισμός της θεραπείας και των επιπλοκών είναι δυνατός μόνο όταν είναι διαθέσιμα, για άμεση χρήση, επαρκή μέσα για διάγνωση και θεραπεία.

Η Σισπλατίνη προκαλεί αθροιστική νεφροτοξικότητα που μπορεί να ενισχυθεί από τη χρήση αμινογλυκοσιδών. Η κρεατινίνη του ορού, η ουρία του αίματος, η κάθαρση της

κρεατινίνης και οι στάθμες του μαγνησίου, του νατρίου, του καλίου και του ασβεστίου του ορού, θα πρέπει να μετρούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας και πριν από κάθε επακόλουθο συνεδρία. Στη συνιστώμενη δοσολογία, η Σισπλατίνη δεν πρέπει να χορηγείται συχνότερα από μια φορά κάθε 3 έως 4 εβδομάδες (βλέπε Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Υπάρχουν ανακοινώσεις βαρειάς νευροπάθειας σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν θεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιήθηκαν υψηλότερες δόσεις Σισπλατίνης ή μεγαλύτερη συχνότητα χορήγησης από τη συνιστώμενη. Η νευροπάθεια αυτή μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη και εκδηλώνεται σαν παραισθησίες σε κατανομή κάλτσας-γαντιού, κατάργηση αντανακλαστικών και απώλεια της ιδιοδεκτικής αίσθησης και της αίσθησης δονήσεων.
Αναφέρθηκε επίσης, απώλεια της κινητικής λειτουργίας.

Η ωτοτοξικότητα, που μπορεί να είναι πιο εκσεσημασμένη στα παιδιά, και εκδηλώνεται με εμβοές και/ή απώλεια της ακοής των υψηλών συχνοτήτων και ενίοτε κώφωση, είναι σημαντική. Επειδή η ωτοτοξικότητα είναι αθροιστική, πρέπει να γίνονται ακοομετρικές δοκιμασίες πριν από την έναρξη της θεραπείας και πριν από κάθε επόμενη χορήγηση του φαρμάκου (βλέπε Ανεπιθύμητες ενέργειες).
Ανακοινώθηκαν αναφυλακτικού τύπου αντιδράσεις στη Σισπλατίνη που περιλαμβάνουν οίδημα προσώπου, βρογχόσπασμο, ταχυκαρδία και υπόταση. Οι αντιδράσεις αυτές παρατηρήθηκαν μέσα σε λίγα λεπτά από τη χορήγηση σε ασθενείς με προηγηθείσα έκθεση στη Σισπλατίνη και υποχώρησαν με τη χορήγηση επινεφρίνης, κορτικοστεροειδών και αντιϊσταμινικών.

Η Σισπλατίνη μπορεί να προκαλέσει βλάβη του εμβρύου κατά τη χορήγηση σε έγκυο γυναίκα. Στις ασθενείς πρέπει να συνιστάται να αποφύγουν την εγκυμοσύνη. Εάν το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει το φάρμακο αυτό, πρέπει να ενημερωθεί για τον πιθανό κίνδυνο που διατρέχει το έμβρυο.

Η Σισπλατίνη βρέθηκε ότι έχει πιθανή καρκινογόνο δράση σε πειραματόζωα. Η εμφάνιση οξείας λευχαιμίας που συνέπεσε με τη χρήση της Σισπλατίνης αναφέρθηκε σπάνια στον άνθρωπο. Στις ανακοινώσεις αυτές, η Σισπλατίνη γενικά χορηγείτο σε συνδυασμό με άλλα λευχαιμογόνα φάρμακα.

Προφυλάξεις
Ο αριθμός των εμμόρφων στοιχείων του περιφερικού αίματος θα πρέπει να ελέγχεται κάθε εβδομάδα. Η λειτουργία του ήπατος πρέπει να παρακολουθείται περιοδικά. Επίσης, θα πρέπει να γίνεται τακτικά νευρολογική εξέταση (βλέπε Ανεπιθύμητες ενέργειες).
Ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο δεν πρέπει να εμβολιάζονται με εμβόλια περιέχοντα ζώντα στελέχη. Μερική ή ολική προστασία επιτυγχάνεται με εμβόλια που δεν περιέχουν ζώντα στελέχη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι στάθμες των αντιεπιληπτικών στο πλάσμα μπορεί να γίνουν υποθεραπευτικές κατά τη θεραπεία με τη Σισπλατίνη. Σε μια κλινική μελέτη με τυχαία κατανομή ασθενών με προχωρημένο καρκίνο της ωοθήκης, η διάρκεια της ανταπόκρισης επηρεαζόταν αρνητικά κατά τη χρησιμοποίηση της πυριδοξίνης με αλτρεταμίνη (εξαμεθυλομελαμίνη) και τη Σισπλατίνη.

Σε σύγχρονη χορήγηση του φαρμάκου με αμινογλυκοσίδες αυξάνεται ο κίνδυνος νεφροτοξικότητας και ωτοτοξικότητας.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση
Αντενδείκνυται (βλέπε και ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας
Η Σισπλατίνη αναφέρθηκε ότι απεκκρίνεται με το μητρικό γάλα. Οι ασθενείς που τους χορηγείται η Σισπλατίνη, δεν πρέπει να γαλουχούν.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Πρέπει να προειδοποιούνται οι οδηγοί και οι χειριστές μηχανημάτων για την πιθανότητα εμφάνισης εμβοών των ώτων και πιθανούς ιλίγγους.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Νεφροτοξικότητα
Σχετιζόμενη με τη δόση και ως αθροιστική νεφρική υπολειτουργία αποτελεί την κύρια τοξική εκδήλωση που περιορίζει τη δόση της Σισπλατίνης. Εκδηλώνεται με αύξηση της ουρίας του αίματος, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος του ορού και/ή ελάττωση της κάθαρσης της κρεατινίνης. Η νεφροτοξικότητα παρατείνεται και επιτείνεται με την επανάληψη σειρών χορήγησης του φαρμάκου. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να επανέλθει στο φυσιολογικό πριν από τη δυνατότητα της χορήγησης μιας άλλης δόσης Σισπλατίνης.

Η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας συσχετίσθηκε με βλάβη των νεφρικών σωληναρίων. Για την ελάττωση της νεφροτοξικότητας χρησιμοποιήθηκε χορήγηση της Σισπλατίνης με 6 έως 8ωρη έγχυση, ενδοφλέβια ενυδάτωση και μαννιτόλη. Ωστόσο, μπορεί να παρατηρηθεί νεφροτοξικότητα παρά τη χρησιμοποίηση των παραπάνω μεθόδων.

Ωτοτοξικότητα
Ωτοτοξικότητα εκδηλώνεται με εμβοές και/ή απώλεια της ακοής στα όρια των υψηλών συχνοτήτων (4.000-8.000 Hz). Μπορεί ενδεχομένως να παρατηρηθεί ελάττωση της ικανότητας ακοής των τόνων της φυσιολογικής ομιλίας. Οι ωτοτοξικές επιδράσεις μπορεί να είναι σοβαρότερες σε παιδιά που τους χορηγείται η Σισπλατίνη. Η ελάττωση της ακοής μπορεί να είναι ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη και τείνει να γίνεται συχνότερη και εντονότερη με την επανάληψη των δόσεων. Ωστόσο, κώφωση μετά την αρχική δόση της Σισπλατίνης αναφέρθηκε σπάνια. Η ωτοτοξικότητα μπορεί να ενισχύεται από προηγούμενη ή ταυτόχρονη ακτινοβολία του κρανίου και μπορεί να έχει σχέση με τη μέγιστη συγκέντρωση της Σισπλατίνης στο πλάσμα. Είναι ασαφές το κατά πόσο η ωτοτοξικότητα από τη Σισπλατίνη είναι αναστρέψιμη. Πρέπει να γίνεται προσεκτικός ακοομετρικός έλεγχος πριν από την έναρξη της θεραπείας και πριν από κάθε μία από τις επόμενες δόσεις της Σισπλατίνης. Αναφέρθηκε επίσης αιθουσαία τοξικότητα.

Αιματολογικές διαταραχές
Μυελοκαταστολή παρατηρείται σε ποσοστό 25-30% των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με Σισπλατίνη. Το ναδίρ των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων του

περιφερικού αίματος παρατηρούνται μεταξύ 18ης και 23ης ημέρας και οι περισσότεροι ασθενείς επανέρχονται μέχρι την 39η ημέρα. Η λευκοπενία και η θρομβοπενία είναι εντονότερες σε υψηλότερες δόσεις (>50 mg/m^2). Η αναιμία (ελάττωση 2 g αιμοσφαιρίνης/100 ml) παρατηρείται με την ίδια περίπου συχνότητα και στον ίδιο χρόνο με τη λευκοπενία και τη θρομβοπενία. Η Σισπλατίνη αποδείχθηκε ότι ευαισθητοποιεί τα ερυθρά αιμοσφαίρια με αποτέλεσμα μερικές φορές μια αιμολυτική αναιμία με θετική άμεση αντίδραση Coombs. Η συχνότητα, η βαρύτητα και η σχετική σημασία της επίδρασης αυτής σε σχέση με άλλες αιματολογικές τοξικές εκδηλώσεις δεν έχει αποδειχθεί, αλλά η δυνατότητα αιμολύσεως πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε κάθε άτομο που του χορηγείται η Σισπλατίνη και εμφανίζει ανεξήγητη πτώση της αιμοσφαιρίνης. Η αιμολυτική διεργασία αναστρέφεται με τη διακοπή της θεραπείας.

Η εμφάνιση οξείας λευχαιμίας που συνέπεσε με τη χρήση της Σισπλατίνης αναφέρθηκε σπάνια στον άνθρωπο. Στις ανακοινώσεις αυτές, η Σισπλατίνη χορηγείτο σε συνδυασμό με άλλα λευχαιμογόνα φάρμακα.

Γαστρεντερικές διαταραχές
Εκσεσημασμένη ναυτία και έμετος, παρατηρούνται σε όλους σχεδόν τους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με τη Σισπλατίνη και είναι μερικές φορές τόσο έντονα, ώστε το φάρμακο πρέπει να διακοπεί. Η ναυτία και ο έμετος συνήθως αρχίζουν μία έως τέσσερις ώρες μετά τη θεραπεία και διαρκούν μέχρι 24 ώρες. Διαφόρου βαθμού έμετος, ναυτία και/ή ανορεξία, μπορεί να επιμείνουν μέχρι μία εβδομάδα μετά τη θεραπεία.

Όψιμης εμφάνισης ναυτία και έμετος (που αρχίζει ή συνεχίζεται 24 ώρες και πλέον μετά τη χημειοθεραπεία), παρατηρήθηκε σε ασθενείς στους οποίους επιτεύχθηκε πλήρης έλεγχος του εμέτου την ημέρα της θεραπείας με Σισπλατίνη.
Αναφέρθηκε επίσης διάρροια.

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές του ορού
Υπομαγνησιαιμία, υποσβεστιαιμία, υπονατριαιμία, υποκαλιαιμία και υποφωσφαταιμία, αναφέρθηκαν ότι παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με τη Σισπλατίνη και πιθανόν σχετίζονται με βλάβη των νεφρικών σωληναρίων. Ενίοτε αναφέρθηκε τετανία στους ασθενείς με υπασβεστιαιμία και υπομαγνησιαιμία. Γενικά, φυσιολογικές στάθμες των ηλεκτρολυτών του ορού αποκαθίστανται με τη χορήγηση ηλεκτρολυτών και τη διακοπή της Σισπλατίνης.
Αναφέρθηκε επίσης σύνδρομο αμέτρου έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης.

Υπερουριχαιμία
Αναφέρθηκε ότι παρατηρήθηκε υπερουριχαιμία στην ίδια περίπου συχνότητα με την αύξηση της ουρίας του αίματος και της κρεατινίνης του ορού. Είναι εντονότερη μετά από δόσεις μεγαλύτερες από 50 mg/m^2 και οι μέγιστες στάθμες του ουρικού οξέος γενικά παρατηρούνται μεταξύ 3 και 5 ημερών μετά τη χορήγηση. Η θεραπεία της υπερουριχαιμίας με την αλλοπουρινόλη ελαττώνει αποτελεσματικά τις στάθμες του ουρικού οξέος.

Νευροτοξικότητα
(βλέπε Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).
Νευροτοξικότητα που συνήθως χαρακτηρίζεται από περιφερική νευροπάθεια, παρατηρήθηκε σε μερικούς ασθενείς. Η νευροπάθεια μπορεί να παρατηρηθεί μετά από παρατεταμένη θεραπεία (4 έως 7 μηνών). Ωστόσο, νευρολογικά συμπτώματα παρατηρήθηκαν και μετά από μία μόνο δόση. Μολονότι τα συμπτώματα και τα αντικειμενικά σημεία συνήθως εκδηλώνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας, σπάνια

μπορεί να αρχίσουν μετά την τελευταία δόση της Σισπλατίνης. Η νευροπάθεια μπορεί να εξελιχθεί περαιτέρω μετά τη διακοπή της θεραπείας. Αναφέρθηκαν επίσης σημείο του Lhermitte, μυελοπάθεια της οπισθίας δέσμης και αυτόνομη νευροπάθεια.

Η θεραπεία με τη Σισπλατίνη πρέπει να διακοπεί με την παρατήρηση των πρώτων συμπτωμάτων. Πρόδρομες ενδείξεις υποδεικνύουν ότι η περιφερική νευροπάθεια μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη σε ορισμένους ασθενείς.

Αναφέρθηκαν επώδυνες μυϊκές συσπάσεις, αιφνίδιας έναρξης και βραχείας διάρκειας. Συνήθως παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που τους χορηγήθηκε σχετικά υψηλή αθροιστική δόση Σισπλατίνης και που εμφάνιζαν σχετικά προχωρημένο στάδιο περιφερικής νευροπάθειας.
Επίσης αναφέρθηκαν απώλεια της γεύσης και σπασμοί.

Τοξικές εκδηλώσεις από τους οφθαλμούς
Οπτική νευρίτιδα, οίδημα οπτικής θηλής και εγκεφαλική τύφλωση αναφέρθηκαν σπάνια σε ασθενείς που τους χορηγούνταν κλασικά συνιστώμενες δόσεις Σισπλατίνης. Βελτίωση και/ή ολική αποκατάσταση συνήθως παρατηρείται μετά τη διακοπή της Σισπλατίνης. Χρησιμοποιήθηκαν στεροειδή με ή χωρίς μαννιτόλη. Ωστόσο η αποτελεσματικότητά τους δεν έχει αποδειχθεί.
Θάμβος της όρασης και αλλοίωση της αντίληψης των χρωμάτων αναφέρθηκαν μετά τη χρήση θεραπευτικών σχημάτων με υψηλότερες δόσεις Σισπλατίνης ή με συχνότερη χορήγηση δόσεων από εκείνη που συνιστάται.

Αναφυλακτικού τύπου αντιδράσεις
Αναφυλακτικού τύπου αντιδράσεις αναφέρθηκαν ενίοτε σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως εκτεθεί στη Σισπλατίνη. Οι αντιδράσεις συνίσταντο σε οίδημα προσώπου, συρίττοντες, ταχυκαρδία και υπόταση λίγα λεπτά μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Οι αντιδράσεις μπορούν να ελεγχθούν με την ενδοφλέβια χορήγηση αδρεναλίνης, κορτικοστεροειδών και αντιϊσταμινικών. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Σισπλατίνη πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για πιθανές αναφυλακτικού τύπου αντιδράσεις.

Ηπατικές εκδηλώσεις
Παροδικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων και της χολερυθρίνης μπορούν να παρατηρηθούν κατά τη χορήγηση της Σισπλατίνης στις συνιστώμενες δόσεις.

Άλλες τοξικές εκδηλώσεις
Αγγειακές τοξικές εκδηλώσεις που συμπίπτουν με τη χρήση της Σισπλατίνης σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα αναφέρθηκαν σπάνια. Τα συμβάματα είναι κλινικά ετερογενή και μπορεί να περιλαμβάνουν έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο, θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο) ή εγκεφαλική αρτηρίτιδα.
Για τις αγγειακές αυτές επιπλοκές προτάθηκαν διάφοροι μηχανισμοί. Αναφέρθηκαν επίσης περιπτώσεις φαινομένου του Raynaud που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με τον συνδυασμό βλεομυκίνης, βινβλαστίνης με ή χωρίς Σισπλατίνη. Προτάθηκε ότι η υπογνησιαιμία που αναπτύσσεται ταυτόχρονα με τη χρήση της Σισπλατίνης μπορεί να αποτελεί επιπρόσθετο, μολονότι όχι απαραίτητο παράγοντα που συνδέεται με το σύμβαμα αυτό. Ωστόσο, είναι άγνωστο σήμερα εάν το αίτιο του φαινομένου του Raynaud στις περιπτώσεις αυτές είναι η νόσος, η υποκείμενη αγγειακή διαταραχή, η βλεομυκίνη, η βινβλαστίνη, η υπομαγνησιαιμία ή ο συνδυασμός κάποιων από τους παράγοντες αυτούς.

Άλλες τοξικές εκδηλώσεις που αναφέρθηκε ότι παρατηρούνται σπάνια είναι καρδιακές ανωμαλίες, λόξυγγας, αύξηση της αμυλάσης του ορού και εξάνθημα. Αλωπεκία έχει επίσης αναφερθεί.

Τοπικές τοξικές εκδηλώσεις των μαλακών μορίων αναφέρθηκαν σπάνια ύστερα από εξαγγείωση της Σισπλατίνης. Διήθηση των ιστών με Σισπλατίνη μπορεί να επιφέρει φλέγμονα, ίνωση και νέκρωση του ιστού.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών
Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: http://www.eof.gr

4.9 Υπερδοσολογία

ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΔΙΝΕΤΑΙ ΠΡΟΣΟΧΗ, ΩΣΤΕ ΝΑ ΑΠΟΦΕΥΓΕΤΑΙ Η ΑΚΟΥΣΙΑ ΥΠΕΡΒΑΣΗ ΤΗΣ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΣΙΣΠΛΑΤΙΝΗΣ.

Η οξεία υπέρβαση της δοσολογίας του φαρμάκου αυτού, μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, κώφωση, οφθαλμικές τοξικές εκδηλώσεις (περιλαμβανομένης αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς), σημαντική μυελοκαταστολή, ακατάσχετη ναυτία και έμετο και/ή νευρίτιδα. Επιπλέον, θάνατος μπορεί να επέλθει ύστερα από υπέρβαση δοσολογίας.

Δεν υπάρχουν ειδικά αντίδοτα για την υπέρβαση δοσολογίας της Σισπλατίνης. Η αιμοκάθαρση, ακόμη και όταν αρχίζει 4 ώρες μετά την υπέρβαση της δοσολογίας, φαίνεται ότι ασκεί μικρή επίδραση στην απομάκρυνση της πλατίνης από τον οργανισμό λόγω της ταχείας και μεγάλου βαθμού πρωτεϊνικής σύνδεσης της Σισπλατίνης. Η αγωγή σε υπέρβαση της δοσολογίας πρέπει να περιλαμβάνει γενικά μέτρα υποστήριξης του ασθενούς κατά την περίοδο των τοξικών εκδηλώσεων που μπορούν να παρατηρηθούν.

ΤΗΛΕΦΩΝΟ ΚΕΝΤΡΟΥ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ ΑΘΗΝΑΣ: 210 7793 777

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες
Η Σισπλατίνη (cis-διαμινοδιχλωροπλατίνη), είναι μία σύμπλοκος ένωση βαρέος μετάλλου που περιέχει ένα κεντρικό άτομο λευκοχρύσου (πλατίνης) που περιβάλλεται από δύο άτομα χλωρίου και δύο μόρια αμμωνίας σε θέση CIS.
Η Σισπλατίνη είναι αλκυλιωτικός παράγοντας που δημιουργεί εγκάρσιους δεσμούς μεταξύ των σπειρών της ίδιας έλικος όσο και μεταξύ των ελίκων του DNA. Δρα προφανώς μη εξειδικευμένα στον κυτταρικό κύκλο.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από ενδοφλέβια ένεση ή ενδοφλέβια έγχυση ο χρόνος ημιζωής της Σισπλατίνης στο πλάσμα είναι περίπου 30 λεπτά. Οι σχέσεις της Σισπλατίνης προς την ολική, ελεύθερη (υπερδιηθητή) πλατίνη του πλάσματος κυμαίνεται από 0,5 μέχρι 1,1 ύστερα από τη χορήγηση δόσης 100 mg/m^2.

Η Σισπλατίνη δεν υφίσταται στιγμιαία και αμφίδρομη πρωτεϊνική σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος που είναι χαρακτηριστική της κανονικής πρωτεϊνικής σύνδεσης στο πλάσμα. Όμως ο λευκόχρυσος (πλατίνη) από τη Σισπλατίνη, αλλά όχι το σύνολο του μορίου συνδέεται σε πρωτεΐνες του πλάσματος όπως η αλβουμίνη, τρανσφερίνη και γαμμα-γλοβουλίνη. Τρεις ώρες μετά ενδοφλέβια στιγμιαία ένεση και 2 ώρες μετά από το τέλος τριώρου εγχύσεως, το 90% της πλατίνης στο πλάσμα είναι συνδεδεμένο με τις πρωτεΐνες. Τα σύμπλοκα μεταξύ αλβουμίνης και του λευκοχρύσου από τη Σισπλατίνη δεν διίστανται σε σημαντικό βαθμό και απομακρύνονται αργά με χρόνο ημίσειας ζωής 5 ημέρες ή και περισσότερο.

Μετά από ένα φάσμα δόσεων, περίπου 10 έως 40% της πλατίνης που χορηγήθηκε αποβάλλεται με τα ούρα σε 24 ώρες. Παρόμοιες μέσες τιμές ανεύρεσης της πλατίνης στα ούρα ανευρίσκονται μετά από καθημερινή χορήγηση επί πέντε συνεχείς ημέρες. Το μεγαλύτερο μέρος της πλατίνης που απεκκρίνεται στα ούρα μέσα σε μία ώρα μετά από τη χορήγηση, αποτελείται από αυτούσια Σισπλατίνη. Η νεφρική κάθαρση της Σισπλατίνης υπερβαίνει την κάθαρση της κρεατινίνης. Η νεφρική κάθαρση της ελεύθερης πλατίνης επίσης υπερβαίνει την κάθαρση της κρεατινίνης, δεν είναι γραμμική και εξαρτάται από τη δόση, την ταχύτητα ροής των ούρων και τις ιδιαιτερότητες του ατόμου όσον αφορά τη σωληναριακή απέκκριση και επαναρρόφηση. Δεν υφίσταται στενή συσχέτιση μεταξύ νεφρικής κάθαρσης, τόσο της ελεύθερης πλατίνης, όσο και της Σισπλατίνης και της κάθαρσης της κρεατινίνης.

Η απέκκριση της πλατίνης με τα κόπρανα φαίνεται ότι είναι ασήμαντη.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Η Σισπλατίνη είναι μεταλλαξιογόνος στα βακτήρια και προκαλεί χρωμοσωμικές μεταβολές σε ζωικά κύτταρα ιστοκαλλιεργειών. Στους ποντικούς η Σισπλατίνη είναι τερατογόνος και εμβρυοτοξική.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Sodium Chloride
Hydrochloric Acid
Water for Injection

6.2 Ασυμβατότητες

Να αποφεύγεται η σύγχρονη ενδοφλέβια χορήγηση άλλων φαρμάκων, διότι δεν είναι δυνατός ο έλεγχος ασυμβατότητας για κάθε ουσία.

Δεδομένου ότι το cis-platinum διασπάται παρουσία αργιλίου, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται συσκευές και βελόνες από αλουμίνιο.

6.3 Χρόνος ζωής

<u>10mg/20ml Vial:</u> 24 μήνες σε θερμοκρασία δωματίου
<u>50mg/100ml Vial:</u> 36 μήνες σε θερμοκρασία δωματίου

Τα φιαλίδια του διαλύματος Σισπλατίνης 0,5 mg/ml που δεν έχουν ανοιχθεί όταν φυλάσσονται σε θερμοκρασία άνω του σημείου ψύξεως και κάτω των 25°C και προστατεύονται από το φως, παραμένουν σταθερά μέχρι την ημερομηνία λήξεως που αναγράφεται στη συσκευασία.

Το διάλυμα της σισπλατίνης που αραιώνεται στα ακόλουθα διαλύματα έγχυσης παραμένει σταθερό για 6 έως 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου:
0,9% χλωριούχο νάτριο
5% δεξτρόζη και 0,9% χλωριούχο νάτριο
5% δεξτρόζη και 0,45% χλωριούχο νάτριο
5% δεξτρόζη και 0,9% χλωριούχο νάτριο με μαννιτόλη
5% δεξτρόζη και 0,45% χλωριούχο νάτριο με μαννιτόλη
5% δεξτρόζη και 0,3% χλωριούχο νάτριο με μαννιτόλη

Εάν το αραιωμένο διάλυμα για έγχυση δεν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 6 ώρες πρέπει να προστατεύεται από το φως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

Κλειστό φιαλίδιο: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Μην ψύχετε ή καταψύχετε. Να προστατεύεται από το φως, καλά προφυλαγμένο στην αρχική συσκευασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

- Γυάλινο φιαλίδιο (borosilicate) χρώματος καραμελέ
  Type I - Ph. Eur.
- Ελαστικό πώμα (butyl) (DIN 58367, part 1)
- Πώμα εξ' αλουμινίου με πλαστικό πώμα ασφαλείας

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Όπως και με άλλα ενδεχομένως τοξικά φάρμακα, πρέπει να καταβάλλεται προσοχή στον χειρισμό του διαλύματος της Σισπλατίνης. Δερματικές αντιδράσεις μπορεί να παρατηρηθούν μετά από τυχαία έκθεση στη Σισπλατίνη. Συνιστάται η χρήση γαντιών. Εάν το διάλυμα της Σισπλατίνης έρθει σε επαφή με το δέρμα ή τους βλεννογόνους, πρέπει αμέσως να πλυθεί καλά το δέρμα ή οι βλεννογόνοι με σαπούνι και νερό.

Πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα για τον χειρισμό και την απόρριψη των αντικαρκινικών φαρμάκων. Για το θέμα αυτό έχουν εκδοθεί διάφορες οδηγίες. Δεν υπάρχει ομοφωνία ότι τα μέτρα που συνιστώνται στις οδηγίες είναι όλα απαραίτητα ή κατάλληλα.

7. Κάτοχος της αδείας κυκλοφορίας

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Λ. Μεσογείων 243
154 51 Ν. Ψυχικό, Αθήνα,
Τηλ: 210 6785800

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

10 mg/20 ml: 44389/09/05-02-2010
50 mg/100 ml: 44394/09/05-02-2010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

28-03-1989 / 05-02-2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Απρίλιος 2015