

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΤΗ

1 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

1.1 ΜΕΓΑΡΛΑΤΙΝ

Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση 150mg/15ml

1.2 Σύνθεση

Δραστική ουσία: Carboplatin

Έκδοχα: Water bidistilled arirogen (Water for injection) q.s.

1.3 Φαρμακοτεχνική μορφή

Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

1.4 Περιεκτικότητα σε δραστική ουσία

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 15ml διαλύματος που περιέχει 150mg Carboplatin

1.5 Περιγραφή-Συσκευασία

Το ΜΕΓΑΡΛΑΤΙΝ είναι ενέσιμο διάλυμα, άχρωμο έως ελαφρά υποκίτρινο και περιέχεται σε φιαλίδιο των 15ml

1.6 Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία

Κυτταροστατικό

1.7 Υπεύθυνος Κυκλοφορίας

GENEPHARM A.E.

18ο Χιλ. Λεωφ. Μαραθώνος

153 51 Παλλήνη

Αττική

1.8 Παρασκευαστής

GENEPHARM A.E.

18ο Χιλ. Λεωφ. Μαραθώνος

153 51 Παλλήνη

Αττική

Εναλλακτικός Παρασκευαστής

WASSERMANN S.A.

SPAIN

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕ Ο ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΑΣ

2.1 Γενικές πληροφορίες

Το ΜΕΓΑΡΛΑΤΙΝ περιέχει Carboplatin, που είναι ένα αντινεοπλασματικό φάρμακο. Δρα στον κυτταρικό κυκλο παρεμπιδίζοντας την αναπαραγωγή του DNA.

2.2 Ενδείξεις

Το Megarlatin ενδείκνυται στη θεραπεία των εξής νεοπλασμάτων:

- Προχωρημένου καρκινώματος των ωθηκών επιθηλιακής προελεύσεως.
- Μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονος
- Μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονος
- Επιδερμογενούς καρκίνου της κεφαλής και τραχήλου

- Καρκίνου της ουροδόχου κύστεως από μεταβατικό επιθήλιο (σε συνδυασμό με άλλα κυτταροστατικά).

Σημαντικές ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν όταν η καρβοπλατίνη χρησιμοποιήθηκε στη θεραπεία του καρκινώματος του τραχήλου της μήτρας.

2.3 Αντενδείξεις

Το MEGAPLATIN αντενδείκνυται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα βαριά νεφρική ανεπάρκεια (βλ. Δοσολογία και Τρόπος χορήγησης).

Το MEGAPLATIN δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με βαριά μυελοκαταστολή και/ή σε ασθενείς που εμφανίζουν νεοπλασματικές εντοπίσεις που αιμορραγούν. Το MEGAPLATIN αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων στην καρβοπλατίνη, άλλες ενώσεις που περιέχουν πλατίνη.

2.4 Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση

2.4.1 Γενικά

Το MEGAPLATIN είναι ένα κυτταροστατικό φάρμακο και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από γιατρούς με πείρα στα αντικαρκινικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Πρέπει να γίνεται τακτικά αιματολογικός έλεγχος καθώς και έλεγχος της νεφρικής ηπατικής λειτουργίας. Το φάρμακο διακόπτεται εάν παρατηρηθεί παθολογική καταστολή του μυελού των οστών ή παθολογική μεταβολή της νεφρικής ή της ηπατικής λειτουργίας.

Η καταστολή του μυελού (λευκοπενία, ουδετεροπενία και θρομβοκυτοπενία) εξαρτάται από το ύψος της δόσης και περιορίζει την δόση. Οι μετρήσεις των έμμορφων στοιχείων του περιφερικού αίματος πρέπει να γίνονται συχνά κατά την διάρκεια της θεραπείας με το MEGAPLATIN και, σε περίπτωση τοξικής επίδρασης, μέχρις ότου αναλάβει ο ασθενής. Ο μέσος όρος ημερών του ναδύρ είναι η 21η ημέρα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μονοθεραπεία με καρβοπλατίνη και η 15η ημέρα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνδυασμένη θεραπεία με το MEGAPLATIN και άλλα χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Γενικά τα περιοδικά θεραπευτικά σχήματα με MEGAPLATIN δεν πρέπει να επαναλαμβάνονται μέχρις ότου ο αριθμός των λευκοκυττάρων, των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων επανέλθει στο φυσιολογικό.

Υποστήριξη με μεταγγίσεις απαιτείται συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MEGAPLATIN, ιδιαίτερα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε παρατεταμένη θεραπεία, επειδή η αναιμία είναι συχνή και αθροιστική. Η μυελοκαταστολή αυξάνεται σε ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία (ιδιαίτερα με σισπλατίνη) ή και με εκπτώση της νεφρικής λειτουργίας. Οι αρχικές δόσεις του MEGAPLATIN στις παραπάνω ομάδες ασθενών πρέπει να ελαττώνονται κατάλληλα (βλ. παραγραφο 2.6) και να παρακολουθούνται προσεκτικά οι επιδράσεις με συχνές εξετάσεις του περιφερικού αίματος μεταξύ των κύκλων θεραπείας.

Η συνδυασμένη θεραπεία με MEGAPLATIN και άλλες μυελοκατασταλτικές μορφές θεραπείας πρέπει να σχεδιασθεί με μεγάλη προσοχή όσον αφορά τις δόσεις και τον χρόνο χορήγησης τους, με σκοπό την ελαχιστοποίηση των αθροιστικών επιδράσεων.

Μολονότι το MEGAPLATIN έχει περιορισμένο νεφροτοξικό δυναμικό, η σύγχρονη χορήγηση με τις αμινογλυκοσίδες οδήγησε σε επεισόδια αυξημένης νεφρο- και ωτοτοξικότητας. Έχει αναφερθεί κλινικώς σημαντική απώλεια της ακοής σε παιδιατρικούς ασθενείς που ελαβαν υψηλότερες από τις συνιστωμένες δόσεις σε συνδυασμο με άλλα ωτοτοξικά φάρμακα.

Το MEGAPLATIN μπορεί να προκαλέσει ναυτία και έμετο, που μπορεί να είναι εντονότερα σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί στο παρελθόν σε θεραπεία (ιδιαίτερα

με σισπλατίνη). Η προληπτική χορήγηση αντιεμετικών και η παράταση του χρόνου χορήγησης του MEGAPLATIN (με συνεχή στάγδην έγχυση ή μέσα σε 5 συνεχείς ημέρες) αναφέρθηκαν σαν χρήσιμα μέτρα για την ελάττωση της συχνότητας και της έντασης της παραπάνω παρενέργειας.

Μολονότι η τοξικότητα στα περιφερικά νεύρα είναι γενικά σπάνια και ήπια, η συχνότητά της αυξάνεται σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών και/ή ασθενείς που έχουν ήδη υποβληθεί σε θεραπεία με σισπλατίνη. Η σταθεροποίηση ή η βελτίωση προϋπαρχόντων νευροτοξικών φαινομένων που προκλήθηκαν από την σισπλατίνη σημειώνεται σε περίπου το μισό των ασθενών που υποβάλλονται σε δευτερογενή θεραπεία με MEGAPLATIN.

Όπως συμβαίνει και με άλλες σύμπλοκες ενώσεις της πλατίνης, αναφέρθηκαν αλλεργικές αντιδράσεις με το MEGAPLATIN. Αυτές μπορούν να συμβούν μέσα σε λίγα λεπτά από τη χορήγηση και πρέπει να αντιμετωπισθούν με την κατάλληλη θεραπεία υποστήριξης. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αλλεργικών αντιδράσεων, περιλαμβανομένης της αναφυλαξίας, σε ασθενείς που έχουν ήδη δεχθεί θεραπεία με πλατίνη (βλεπε παραγραφους 2.3 και 2.8).

Σε ασθενείς με νεφρική βλάβη και μετά από χρήση του MEGAPLATIN σε δόσεις μεγαλύτερες από τις συνιστώμενες, αναφέρθηκαν σπάνιες περιπτώσεις οπτικών διαταραχών περιλαμβανομένης και απώλειας οράσεως.

Η όραση αποκαθίσταται πλήρως ή σε μεγάλο βαθμό εντός εβδομάδων από τη διακοπή των υψηλών δόσεων.

Πολύ υψηλές δόσεις MEGAPLATIN (μέχρι ύψους πενταπλάσιου από τη συνιστώμενη δόση του φαρμάκου σε μονοθεραπεία) οδήγησαν σε σοβαρές ανωμαλίες της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας.

2.4.2 Ηλικιωμένοι

Σε μελέτες που περιλάμβαναν θεραπεία συνδυασμού με καρβοπλατίνη και κυκλοφωσφαμίδη, οι ηλικιωμένοι ασθενείς που έλαβαν καρβοπλατίνη ήταν πιθανότερο να αναπτύξουν θρομβοπενία από ότι νεότεροι ασθενείς. Σε μελέτες μονοθεραπείας με καρβοπλατίνη για διάφορους τύπους όγκων, τα συμβάματα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια μεταξύ νέων και ηλικιωμένων. Ωστόσο, μεγαλύτερη ευαισθησία των ηλικιωμένων ατόμων δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Επειδή η νεφρική λειτουργία είναι συχνά μειωμένη στους ηλικιωμένους, θα πρέπει αυτή να λαμβάνεται υπόψη όταν καθορίζεται η δοσολογία.

2.4.3 Κύηση

Το MEGAPLATIN μπορεί να προκαλέσει βλάβη του εμβρύου, όταν χορηγηθεί στην έγκυο γυναίκα. Το MEGAPLATIN αποδείχθηκε ότι ασκεί εμβρυοτοξική και τερατογόνο δράση στους αρουραίους. Δεν έχουν διεξαχθεί ελεγχμένες μελέτες στις εγκύους γυναίκες. Εάν το φάρμακο αυτό πρόκειται να χρησιμοποιηθεί κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης ή εάν η ασθενής καταστεί έγκυος κατά την διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου αυτού, πρέπει να ενημερωθεί η ασθενής για το ενδεχόμενο βλαπτικής επίδρασης στο έμβρυο. Οι γυναίκες που είναι δυνατό να καταστούν έγκυες πρέπει να αποτρέπονται από μια ενδεχόμενη εγκυμοσύνη όταν τους χορηγείται MEGAPLATIN.

2.4.4 Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό κατά πόσον το φάρμακο απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Επειδή πολλά φάρμακα απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα και λόγω του πρόκλησης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από την καρβοπλατίνη στο βρέφος που θηλάζει, πρέπει να διακόπτεται η γαλουχία ή να διακόπτεται η θεραπεία αφού ληφθεί υπόψη η σημασία της χορήγησης του φαρμάκου στην μητέρα

2.4.5 Παιδιά

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στα παιδιά δεν έχουν τεκμηριωθεί.

2.4.6 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχει αναφερθεί καμία επίδραση. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η δυνατότητα οφθαλμικής και ακουστικής τοξικότητας καθώς επίσης και η φυσική κατάσταση του ασθενούς.

2.4.7 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις για τα περιεχόμενα έκδοχα.

Καμιά

2.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή ουσίες

Δεν συνιστάται η χρήση του MEGAPLATIN με άλλα νεφροτοξικά φάρμακα.

2.6 Δοσολογία

Το MEGAPLATIN χορηγείται ενδοφλέβια μόνο.

Σε ενήλικες ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία που δεν έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία, η συνιστώμενη δόση είναι 400mg/m² επιφανείας σώματος εφάπαξ που χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση (διάρκεια 15 έως 60 λεπτών).

Η θεραπεία δεν πρέπει να επαναλαμβάνεται πριν περάσουν τέσσερις εβδομάδες από την προηγούμενη θεραπεία με καρβοπλατίνη, ή και εφόσον τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια είναι κάτω από 2.000 και 100.000 ανά mm² αντίστοιχα. Ελάττωση της αρχικής δόσης κατά 20-25% συνιστάται σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες όπως είναι προηγούμενη μυελοκατασταλτική θεραπεία και όχι καλή κατάσταση λειτουργίας (Performance status κλίμακα ECOG-Zubrod 2-4 ή Karnofsky κάτω από 80). Σε ασθενείς ηλικίας πάνω από 65 ετών ρύθμιση της δοσολογίας, της αρχικής ή επόμενης, μπορεί να είναι αναγκαία ανάλογα με την φυσική κατάσταση του ασθενούς.

Προσδιορισμός του αιματολογικού ναδίρ εβδομαδιαία κατά τους πρώτους κύκλους θεραπείας με MEGAPLATIN είναι απαραίτητος για να καθοριστεί η επόμενη δοσολογία.

Εκπτώση της νεφρικής λειτουργίας:

Οι ασθενείς με τιμές κάθαρσης κρεατινίνης κάτω των 60ml/min διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο βαριάς μυελοκαταστολής. Η συχνότητα βαριάς λευκοπενίας, ουδετεροπενίας ή θρομβοκυτοπενίας διατηρήθηκε σε επίπεδα περίπου 25% με τα ακόλουθα δασολογικά σχήματα:

- 250mg/m² καρβοπλατίνη ενδοφλέβια την 1η ημέρα σε ασθενείς με αρχικές τιμές κάθαρσης κρεατινίνης μεταξύ 41-59 ml/min.
- 200mg/m² καρβοπλατίνη ενδοφλέβια την 1η ημέρα σε ασθενείς με αρχικές τιμές κάθαρσης κρεατινίνης μεταξύ 16-40 ml/min.

Εκτός από τον ανωτέρω εμπειρικό τρόπο υπολογισμού της αρχικής δόσεως, η αρχική δόση μπορεί να υπολογισθεί και με μαθηματικό τύπο, τον οποίο προτείνει ο Calvert. Ο τύπος αυτός είναι:

$$\text{Dose (mg)} = (\text{target AUC})^* \times \text{GFR} + 25$$

GFR: Ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης (ml / min)

AUC: Προβλεπόμενες τιμές κάτω από την καμπύλη των συγκεντρώσεων της καρβοπλατίνης σε σχέση με το χρόνο.

Σημείωση: Με τον ανωτέρω τύπο, η ολική δόση σε καρβοπλατίνη υπολογίζεται σε mg και όχι σε mg/m²

<u>*TARGET AUC</u>	<u>Τρόπος θεραπείας</u>	<u>Κατάσταση ασθενούς</u>
5-7mg/ml.min	Μονοθεραπεία με καρβοπλατίνη	Δεν έχει πάρει θεραπεία στο παρελθόν
4-6mg/ml.min	Μονοθεραπεία με καρβοπλατίνη	Έχει πάρει θεραπεία στο παρελθόν
4-6mg/ml.min	Θεραπεία με καρβοπλατίνη σε συνδυασμό με Cyclophosphamide	Δεν έχει πάρει θεραπεία στο παρελθόν

Για τους ασθενείς που στο παρελθόν έχουν πάρει εντατική ** θεραπεία και στους οποίους χορηγείται μονοθεραπεία με καρβοπλατίνη, όταν ο στόχος είναι να επιτευχθεί ένα συγκεκριμένο ναδίρ αιμοπεταλίων, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο τύπος Egorin: Dose (mg/m²) = 86+

Dose (mg/m²) = 86 +

$$+0.091 \frac{\text{Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)}}{\text{Επιφάνεια σώματος(m}^2\text{)}} \times \frac{\text{Αριθ.αιμοπεταλίων πριν την θεραπεία} - \text{Επιθυμητό ναδίρ αιμοπεταλίων}}{\text{αριθμός αιμοπεταλίων πριν τη θεραπεία}} \times 100 - 17$$

** Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εντατική θεραπεία στο παρελθόν είναι εκείνοι στους οποίους χορηγήθηκε: mitomycin C, nitrosouria, συνδυασμένη χημειοθεραπεία με 5 διαφορετικές ουσίες ή ακτινοθεραπεία ≥ 4500 rads σε πεδίο ακτινοβολήσεως 20x20cm ή περισσότερο από ένα πεδίο θεραπείας.

Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση της καρβοπλατίνης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15ml/min ή λιγότερο.

Όλες οι παραπάνω δοσολογικές συστάσεις ισχύουν για την αρχική σειρά της θεραπείας. Η δοσολογία που θα επακολουθήσει θα πρέπει να προσαρμοσθεί (προς τα άνω ή προς τα κάτω) σύμφωνα με την ανοχή του ασθενούς και το επιθυμητό επίπεδο μυελοκαταστολής.

Συνδυασμένη θεραπεία: Όταν το Megarlatin χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα μυελοκατασταλτικά φάρμακα, πρέπει να γίνονται ρυθμίσεις της δοσολογίας ανάλογα με την θεραπευτική αγωγή και το σχήμα που εφαρμόζεται.

Παιδιατρικοί ασθενείς: τα στοιχεία είναι ανεπαρκή για την τεκμηρίωση δοσολογικών συστάσεων στον παιδιατρικό πληθυσμό.

2.7 Υπερδοσολογία-Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία του MEGAPLATIN. Οι αναμενόμενες επιπλοκές της υπέρβασης της δοσολογίας αφορούν την μυελοκαταστολή καθώς και τη βλάβη της ηπατικής λειτουργίας.

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων: 7793777

Χρήση δόσεων μεγαλύτερων των συνιστώμενων σε περιπτώσεις με νεφρική βλάβη, έχει συνδεθεί με απώλεια οράσεως (Βλ. παράγραφο 2.4).

2.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω βασίζεται στα συνολικά δεδομένα από 1893 ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε MEGAPLATIN σαν μονοθεραπεία, και στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Αιματολογικές:

Η μυελοκαταστολή αποτελεί την περιοριστική για τη δοσολογία τοξική επίδραση του MEGAPLATIN. Σε ασθενείς με φυσιολογικές αρχικές τιμές, θρομβοκυτοπενία με αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο από 50.000/mm³ παρατηρείται στο 25% των ασθενών και λευκοπενία με αριθμό λευκοκυττάρων μικρότερο από 2.000/mm³ στο 14% των ασθενών. Το ναδίρ παρατηρείται συνήθως την 21η ημέρα (ή την 15η ημέρα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνδυασμένη θεραπεία με το MEGAPLATIN και άλλα αντινεοπλασματικά φάρμακα). Ήδη μέχρι την 28η ημέρα παρατηρείται αποκατάσταση του αριθμού των αιμοπεταλίων πάνω από 100.000/mm³ στο 90%, των ουδετερόφιλων πάνω από 2.000/mm³ στο 74% και των λευκοκυττάρων πάνω από 4.000/mm³ στο 67% των ασθενών. Η θρομβοπενία, η ουδετεροπενία και η λευκοπενία είναι βαρύτερες σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί και προηγούμενα σε θεραπεία (ιδιαίτερα με σισπλατίνη) και σε ασθενείς με βλάβη της νεφρικής λειτουργίας. Ασθενείς σε όχι καλή γενική κατάσταση εμφανίζουν επίσης σε μεγαλύτερο βαθμό λευκοπενία και θρομβοπενία. Οι παραπάνω δράσεις, μολονότι συνήθως αναστρέψιμες, οδηγούν σε λοιμογόνες και σε αιμορραγικές επιπλοκές στο 4% και 5% των ασθενών, στους οποίους χορηγείται το MEGAPLATIN, αντίστοιχα. Οι παραπάνω επιπλοκές οδήγησαν σε θάνατο από τοξικότητα σε ποσοστό λιγότερο από 1% των ασθενών. Αναιμία με τιμές αιμοσφαιρίνης κάτω των 11g/100ml παρατηρήθηκε στο 71% των ασθενών με φυσιολογικές αρχικές τιμές. Η συχνότητα αναιμίας είναι μεγαλύτερη όσο περισσότερο εκτίθεται ο οργανισμός στο MEGAPLATIN. Υποστήριξη με μεταγγίσεις εφαρμόστηκε στα 26% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε το MEGAPLATIN. Η μυελοκαταστολή μπορεί να επιδεινωθεί με τον συνδυασμό του MEGAPLATIN με άλλες μυελοκατασταλτικές ουσίες ή μορφές θεραπείας.

Γαστρεντερικές:

Έμετος παρατηρείται στο 65% των ασθενών. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών αυτών εμφανίζει έντονους εμέτους. Ναυτία παρατηρείται σε 15% των ασθενών. Οι ασθενείς στους οποίους έχει στο παρελθόν γίνει θεραπεία (ιδιαίτερα με σισπλατίνη) εμφανίζουν μεγαλύτερη τάση προς έμετο. Η ναυτία και/ή ο έμετος υποχωρούν συνήθως μέσα σε 24 ώρες μετά από την χορήγηση και συνήθως ανταποκρίνονται στην χορήγηση αντιεμετικών φαρμάκων ή προλαμβάνονται με αυτή. Φαίνεται ότι η παρατεταμένη χορήγηση του MEGAPLATIN (με συνεχή στάγδην ενδοφλέβια έγχυση ή μέσα σε 5 συνεχείς ημέρες) μπορεί να προκαλέσει λιγότερο έμετο από το απλό επαναλαμβανόμενο θεραπευτικό σχήμα. Ο έμετος αυξάνει όταν το MEGAPLATIN χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα εμετογόνα φάρμακα. Άλλες γαστρεντερικές παρενέργειες ήταν πόνος σε 17% των ασθενών, διάρροια σε 6% και δυσκοιλιότητα επίσης σε 6% των ασθενών. Η πραγματική συμμετοχή του MEGAPLATIN στα παραπάνω φαινόμενα δεν είναι σαφής.

Νευρολογικές:

Περιφερική νευροπάθεια σημειώθηκε στο 4% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε το MEGAPLATIN, και εκδηλώθηκε κυρίως με παραισθησίες. Οι ασθενείς

άνω των 65 ετών και εκείνοι που είχαν στο παρελθόν υποβληθεί σε θεραπεία με τη σισπλατίνη, καθώς και εκείνοι που υποβλήθηκαν σε παρατεταμένη θεραπεία με MEGAPLATIN φαίνεται ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης περιφερικής νευροπάθειας. Περαιτέρω επιδείνωση των συμπτωμάτων δεν παρατηρείται στους μισούς από τους ασθενείς που είχαν ήδη εκδηλώσει περιφερική νευροτοξικότητα λόγω χορήγησης σισπλατίνης πριν από την έναρξη της θεραπείας με MEGAPLATIN. Κλινική ωτοτοξικότητα και άλλες αισθητηριακές διαταραχές (όπως οπτικές διαταραχές και μεταβολές της γεύσης) προσβάλλουν μόνο το 1% των ασθενών. Συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα αναφέρθηκαν στο 5% των ασθενών και φαίνεται ότι συχνά σχετίζονται με την χρήση αντιεμετικών.

Αν και η συνολική εμφάνιση νευρολογικών παρενεργειών φαίνεται να αυξάνει σε ασθενείς που παίρνουν MEGAPLATIN σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, αυτό μπορεί και να σχετίζεται με την μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας στους ασθενείς στους οποίους έχουν γίνει οι παρατηρήσεις αυτές.

Νεφρικές:

Μεταβολή της νεφρικής λειτουργίας σε χορήγηση συνήθων δόσεων, υπήρξε ασυνήθης παρά το γεγονός ότι το MEGAPLATIN χορηγήθηκε χωρίς ενυδάτωση με μεγάλο όγκο υγρών και/ή ενίσχυση της διούρησης. Αύξηση της κρεατινίνης του ορού σημειώθηκε σε 6%, της ουρίας του αίματος σε 14% και του ουρικού οξέος σε 5% των ασθενών και υπήρξε συνήθως ήπια. Η κάθαρση της κρεατινίνης αποδείχθηκε η περισσότερο ευαίσθητη παράμετρος της νεφρικής λειτουργίας στους ασθενείς που χορηγείται το MEGAPLATIN και η χρησιμότερη όσον αφορά την εμφάνιση της σχέσεως που υπάρχει μεταξύ κάθαρσης του φαρμάκου και μυελοκαταστολής. Το 27% των ασθενών με αρχική τιμή μεγαλύτερη ή ίση από 60ml/min εμφάνισαν ελάττωση κάτω από την τιμή αυτή κατά την διάρκεια της θεραπείας με MEGAPLATIN.

Ηλεκτρολυτικές:

Μειώσεις της στάθμης των ηλεκτρολυτών του ορού σημειώθηκαν για το νάτριο στο 29%, το ασβέστιο στο 22% και το μαγνήσιο στο 29% των ασθενών. Συνήθως καμία πρόσθετη χορήγηση ηλεκτρολυτών δεν έγινε μαζί με το MEGAPLATIN. Η συνδυασμένη χημειοθεραπεία δεν αύξησε την συχνότητα των μεταβολών των εργαστηριακών παραμέτρων.

Αναφέρθηκαν αρκετές μορφές πρώιμης υπονατριαιμίας. Ενώ η συμβολή του MEGAPLATIN δεν είναι σαφής αν ληφθούν υπόψη άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν (διούρηση, αναπνευστική δυσχέρεια, κακοήθεια κ.α.), η δυνατότητα προκλήσεως υπονατριαιμίας πρέπει να απασχολήσει ιδιαίτερα σε ασθενείς με άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες, όπως η σύγχρονη θεραπεία με διουρητικά. Η χορήγηση νατρίου ή ο περιορισμός του νερού ανέστρεψε γενικά την υπονατριαιμία.

Ηπατικές:

Οι μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας συνίστατο σε αύξηση της ολικής χολερυθρίνης στο 5%, της SGOT στο 15% και της αλκαλικής φωσφατάσης στο 24% των ασθενών με φυσιολογικές αρχικές τιμές. Ο ρόλος της επέκτασης του όγκου στο ήπαρ των ασθενών αυτών ήταν ασαφής.

Σε περιορισμένη σειρά ασθενών στους οποίους χορηγήθηκαν πολύ υψηλές δόσεις MEGAPLATIN και έγινε μεταμόσχευση αυτόλογου μοσχεύματος μυελού των οστών, σημειώθηκε μεγάλη αύξηση των τιμών των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας.

Αλλεργικές αντιδράσεις:

Υπερευαισθησία στο MEGAPLATIN αναφέρθηκε στο 2% των ασθενών, και συνέβη μέσα σε λίγα λεπτά από τη χορήγηση. Οι αλλεργικές αυτές αντιδράσεις, ανάλογες στα γνωρίσματα και την έκβαση με όσα έχουν αναφερθεί στην περίπτωση των άλλων ενώσεων που περιέχουν πλατίνη (εξάνθημα, κνίδωση, ερύθημα, κνησμός, σπάνια βρογχοσπασμός και υπόταση) αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με επιτυχία με την συνήθη θεραπεία με αδρεναλίνη, κορτικοστεροειδή και αντισταμινικά.

Άλλα σπάνια συμβάντα:

Παρενέργειες του αναπνευστικού, του κυκλοφορικού, των βλεννογόνων του ουροποιογεννητικού του δέρματος και του μυοσκελετικού συστήματος σημειώθηκαν στο 5% ή λιγότερο των ασθενών. Μολονότι σημειώθηκε θάνατος λόγω κυκλοφορικών ανωμαλιών (καρδιακή ανεπάρκεια, εμβολή, εγκεφαλικό επεισόδιο) σε λιγότερο από το 1% των ασθενών, είναι ασαφές το κατά πόσο αυτός οφειλόταν στην χημειοθεραπεία ή στην γενική παθολογική κατάσταση του ασθενούς.

Μεταξύ των διαφόρων παρενεργειών, συχνότερες υπήρξαν η αδυναμία (8%) και η αλωπεκία (3%). Η συχνότητά τους εμφανιζόταν πολύ αυξημένη σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με το MEGAPLATIN σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα.

Σπάνια αναφέρθηκε αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο. Αίσθημα κακουχίας, αφυδάτωση, στοματίτιδα καθώς επίσης αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, που περιλαμβάνουν ερυθρότητα, οίδημα και πόνο έχουν αναφερθεί μετά την έγκριση και κυκλοφορία του φαρμάκου. Επίσης νέκρωση που σχετίζεται με εξαγγείωση.

2.9 Τι πρέπει να γνωρίζετε στην περίπτωση που παραλείψατε να πάρετε κάποια δόση

Δεν εφαρμόζεται

2.10 Ημερομηνία λήξεως του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φτάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείται το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και το φιαλίδιο. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται

2.11 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

Τα φιαλίδια που δεν έχουν ανοιχθεί είναι σταθερά έως την ημερομηνία που αναγράφεται στην συσκευασία όταν φυλάσσονται σε θερμοκρασία 15-25°C προστατευμένα από το φως. Το προϊόν μπορεί να αραιωθεί με 5% διάλυμα δεξτρόζης ή 0,9% διάλυμα Χλωριούχου Νατρίου, σε συγκεντρώσεις 0.5 mg/ml. Τα διαλύματα που παρασκευάζονται με αυτόν τον τρόπο παραμένουν σταθερά τουλάχιστον για 8 ώρες σε 15-25°C ή για 24 ώρες στο ψυγείο (2-8° C).

2.12 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Κατά την παρασκευή ή την χορήγηση δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται βελόνες ή ενδοφλέβιες συσκευές που μέρη τους αποτελούνται από αλουμίνιο που μπορεί να έρθει σε επαφή με την καρβοπλατίνη. Το αλουμίνιο αντιδρά με την καρβοπλατίνη προκαλώντας σχηματισμό ιζήματος και ή απώλεια ισχύος.

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι διαδικασίες για την σωστή χρησιμοποίηση και απόρριψη των αντικαρκινικών φαρμάκων. Αρκετές οδηγίες έχουν δημοσιευθεί επί του θέματος. Δεν υπάρχει συμφωνία ότι οι συνιστώμενοι κανόνες είναι όλοι απαραίτητοι ή γενικεύομενοι.

Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η δερματική έκθεση κατά τον χειρισμό του φιαλιδίου, φοράτε πάντα αδιαπέραστα γάντια. Αυτό περιλαμβάνει όλους τους χειρισμούς στην κλινική πράξη, στο φαρμακείο στις αποθήκες και στην κατά οίκο χρήση, περιλαμβανομένων των χειρισμών αποσυσκευασίας και ελέγχου, μεταφοράς εντός των ίδιων εγκαταστάσεων και προετοιμασίας δόσης για χορήγηση.

2.13 Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών 30-6-2008

3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δεν θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευθεί το γιατρό σας.
- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανισθεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν το φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεσθε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.
- Για την ασφάλειά σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Να μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, διότι η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να το καταστήσουν επιβλαβές για την υγεία σας.
- Να μην κρατάτε φάρμακα που δεν τα χρειάζεστε πλέον ή που ήδη έχουν λήξει.
- Για μεγαλύτερη ασφάλεια κρατάτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

4. ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΧΡΗΣΗ