

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΙΔΙΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ CISPLATIN/HOSPIRA

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ 1 ml διαλύματος περιέχει 1 mg σισπλατίνης.

Ένα φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 10 mg σισπλατίνης.

Ένα φιαλίδιο των 50 ml περιέχει 50 mg σισπλατίνης.

Ένα φιαλίδιο των 100 ml περιέχει 100 mg σισπλατίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ Ενέσιμο διάλυμα για έγχυση

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 κύστης: 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 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, μόνη 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 αναλυτικά στη δοσολογία.

Επειδή οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, πρέπει να δίδεται προσοχή στην επιλογή της δόσης, και η νεφρική λειτουργία να παρακολουθείται (βλέπε παράγραφο 4.4)

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

Δοσολογία

Μεταστικός 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/m² 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/m² ενδοφλεβίως μία φορά κάθε 3-4 εβδομάδες για τουλάχιστον 4 κύκλους.

Ως μονοθεραπεία η σισπλατίνη πρέπει να χορηγείται σε δόση 100 mg/m² ενδοφλεβίως μία φορά κάθε 4 εβδομάδες.

Προχωρημένος καρκίνος της ουροδόχου κύστης: Η σισπλατίνη πρέπει να χορηγείται ως μονοθεραπεία με σε δόση 50-70 mg/m² 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/m² 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/m² 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/m² ενδοφλεβίως μία φορά κάθε 3-4 εβδομάδες.

Καρκίνος του προστάτη: Η σισπλατίνη, όταν χρησιμοποιείται μόνη της πρέπει να χορηγείται σε δόση 100 mg/m² 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/m² ενδοφλεβίως. Οι κύκλοι επαναλαμβάνονται κάθε 3-4 εβδομάδες.
2. 20 mg/m² 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 2500 ml/m²/24ωρο). 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 μετά-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 συνδυαστεί με διαταραχές του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών περιλαμβανόμενης συμπτωματικής υπομαγνησaiμίας. 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/100ml και/ή η ουρία του αίματος κάτω από 25 mg/100ml. Ο επόμενος κύκλος δεν πρέπει να χορηγηθεί μέχρις ότου τα έμμορφα στοιχεία του περιφερικού αίματος επανέλθουν σε αποδεκτό επίπεδο (αιμοπετάλια $\geq 100.000/\text{mm}^3$, λευκά αιμοσφαίρια $\geq 4.000/\text{mm}^3$). Οι επόμενες δόσεις της σισπλατίνης δεν πρέπει να χορηγηθούν μέχρις ότου η ακοομετρική ανάλυση δείξει ότι η ακουστική οξύτητα ευρίσκεται μέσα στα φυσιολογικά όρια.

Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση, όταν το διάλυμα και ο περιέκτης το επιτρέπουν.

4.3. Αντενδείξεις

Η σισπλατίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική και ακουστική βλάβη καθώς επίσης και σε ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια, 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 ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων στη σισπλατίνη ή σε άλλα σκευάσματα που περιέχουν πλατίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα του ιδιοσκευάσματος. Επίσης αντενδείκνυται στην εγκυμοσύνη.

4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

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 μετριοούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας και πριν από κάθε επακόλουθο συνεδρία. Στη συνιστώμενη δοσολογία, η σισπλατίνη δεν πρέπει να χορηγείται συχνότερα από μία φορά κάθε 3 έως 4 εβδομάδες (βλέπε παράγραφο 4.8).

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 αντανεκλαστικών 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 παράγραφο 4.8).

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 αντισταμινικών.

Η σισπλατίνη μπορεί να προκαλέσει βλάβη του εμβρύου κατά τη χορήγηση σε έγκυο γυναίκα. Στις ασθενείς 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 έμβryo.

Η σισπλατίνη ευρέθηκε 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.

ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ

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 παράγραφο 4.8).

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.

Γηριατρική χρήση

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να είναι περισσότερο ευπαθείς σε μυελοκαταστολή, επιπλοκές λοιμώξεων και νεφροτοξικότητα από τους νεότερους ασθενείς. Επειδή οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, πρέπει να δίδεται προσοχή στην επιλογή της δόσης και η νεφρική λειτουργία να παρακολουθείται (βλέπε παράγραφο 4.2).

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεις

Οι στάθμες των αντιεπιληπτικών στο πλάσμα μπορεί να γίνουν υποθεραπευτικές κατά τη θεραπεία με τη σισπλατίνη. Σε μία 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 παράγραφο 4.4).

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 ως και αθροιστική νεφρική υπολειτουργία περιλαμβανόμενης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, αποτελεί την κύρια τοξική εκδήλωση που περιορίζει τη δόση της σισπλατίνης. Έχει παρατηρηθεί νεφρική τοξικότητα στο 28 έως 36% των ασθενών που έλαβαν μία μόνο δόση 50 mg/m². Εμφανίζεται κατ' αρχήν κατά τη διάρκεια της δεύτερης εβδομάδας μετά από μία δόση και 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 πάρα τη χρησιμοποίηση των παραπάνω μεθόδων.

Ωτοτοξικότητα

Ωτοτοξικότητα παρατηρήθηκε μέχρι και στο 31% των ασθενών που έλαβαν μία μόνο δόση σισπλατίνης 50 mg/m² και εκδηλώνεται με εμβοές και/ή απώλεια της ακοής στα όρια των υψηλών συχνοτήτων (4000-8000 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. Τα ναδίρ των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων του περιφερικού αίματος παρατηρούνται μεταξύ 18^{ης} και 23^{ης} ημέρας (εύρος 7,5 έως 45) και οι περισσότεροι ασθενείς επανέρχονται μέχρι την 39^η ημέρα (εύρος 13 έως 62). Η λευκοπενία και η θρομβοπενία είναι εντονότερες σε υψηλότερες δόσεις (>50 mg/m²). Η αναιμία (ελάττωση 2 g αιμοσφαιρίνης/100ml) παρατηρείται με την ίδια περίπτωση συχνότητα και στον ίδιο χρόνο με την λευκοπενία και τη θρομβοπενία. Η μυελοκαταστολή μπορεί να καταστήσει τον ασθενή που λαμβάνει σισπλατίνη πιο ευπαθή σε λοιμώξεις και πυρεξία. Επιπλοκές λοιμώξεων έχουν οδηγήσει στο θάνατο ορισμένων ασθενείς. Η σισπλατίνη αποδείχθηκε ότι ευαισθητοποιεί τα ερυθρά αιμοσφαίρια με αποτέλεσμα μερικές φορές μία 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 χορηγήτο 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 να 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

Υπομαγνησισαιμία, υπασβεστιαϊμία, υπονατριαιμία, υποκαλιαϊμία και υποφωσφαταιμία αναφέρθηκαν ότι παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με τη σισπλατίνη και πιθανόν να σχετίζονται με βλάβη των νεφρικών σωληναρίων. Ενίοτε αναφέρθηκε τετανία στους ασθενείς με υπασβεστιαϊμία και υπομαγνησισαιμία. Γενικά, φυσιολογικές στάθμες των ηλεκτρολυτών του ορού αποκαθίστανται με τη χορήγηση

ηλεκτρολυτών και τη διακοπή της σισπλατίνης.

Αναφέρθηκε επίσης σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης.

Υπερουριχαιμία

Αναφέρθηκε ότι παρατηρήθηκε υπερουριχαιμία στην ίδια περίπτωση συχνότητα με την αύξηση της ουρίας του αίματος και της κρεατινίνης του ορού. Είναι εντονότερη μετά από δόσεις μεγαλύτερες από 50mg/m² 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 στις στάθμες του ουρικού οξέος.

Νευροτοξικότητα

(βλέπε παράγραφο 4.4)

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 μετά τη διακοπή της θεραπείας. Αναφέρθηκαν επίσης σημείο του Lhermitte, μυελοπάθεια της οπίσθιας 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. Η αλλοίωση της αντίληψης των χρωμάτων εκδηλώνεται ως απώλεια της χρωματικής διάκρισης, ιδιαίτερα στον άξονα μπλε-κίτρινου.

Το μόνο εύρημα βυθομετρικής εξέτασης είναι μη-φυσιολογική μελάχρωση του αμφιβληστροειδούς στην περιοχή της ωχράς κηλίδος.

Αναφυλακτικού τύπου αντιδράσεις

Αναφυλακτικού τύπου αντιδράσεις αναφέρθηκαν ενίοτε σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως εκτεθεί στη σισπλατίνη. Οι αντιδράσεις συνίσταντο σε οίδημα προσώπου, αναπνευστικό συριγμό, ταχυκαρδία και υπόταση λίγα λεπτά μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Οι αντιδράσεις μπορούν να ελεγχθούν με την ενδοφλέβια χορήγηση αδρεναλίνης, κορτικοστεροειδών και αντιισταμινικών.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν σισπλατίνη πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για πιθανές αναφυλακτικού τύπου αντιδράσεις και υποστηρικτικά μέσα καθώς και φαρμακευτική αγωγή πρέπει να βρίσκονται διαθέσιμα για την αντιμετώπιση τέτοιων επιπλοκών.

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 μικροαγγεοπάθεια (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 υποβάλλονται σε θεραπεία με τον συνδυασμό βλεομυκίνης, βινβλαστίνης με ή χωρίς σισπλατίνη. Προτάθηκε ότι η υπομαγνησισαιμία 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, υποκείμενη αγγειακή διαταραχή, η βλεομυκίνη, η βινβλαστίνη, υπομαγνησισαιμία ή 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, εξασθένηση, αίσθημα κακουχίας και αφυδάτωση έχουν επίσης αναφερθεί κατά τη μετά την κυκλοφορία παρακολούθηση.

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.

Γηριατρική χρήση

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να είναι περισσότερο ευπαθείς σε νεφροτοξικότητα, μυελοκαταστολή και περιφερική νευροπάθεια (βλέπε παράγραφο 4.2)

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. Επί πλέον, 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) 7793777

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Το φάρμακο περιέχει σισπλατίνη (cis-διαμινοδιχλωροπλατίνη), μία σύμπλοκο ένωση βαρέος μετάλλου που περιέχει ένα άτομο λευκοχρυσού (πλατίνης). Το δραστικό συστατικό είναι η σισπλατίνη, μία κίτρινη έως πορτοκαλί σκόνη με μοριακό τύπο $PtCl_2H_6N_2$ και μοριακό βάρος 300,1 με τον ακόλουθο συντακτικό τύπο:

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/m².

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 την σισπλατίνη αλλά όχι το σύνολο του μορίου συνδέεται σε πρωτεΐνες του πλάσματος όπως η αλβουμίνη, τρανσφερίνη και γαμμαγλοβουλίνη. Τρεις ώρες μετά από ενδοφλέβια στιγμιαία ένεση και 2 ώρες μετά από το τέλος τρίωρου εγχύσεως, το 90% της πλατίνης στο πλάσμα είναι συνδεδεμένο με τις πρωτεΐνες. Τα σύμπλοκα μεταξύ αλβουμίνης και του λευκόχρυσου από την σισπλατίνη δεν δίστανται 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 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 βακτηρίδια και προκαλεί χρωμοσωματικές μεταβολές σε ζωικά κύτταρα ιστοκαλλιιεργειών. Στους ποντικούς η σισπλατίνη είναι τερατογόνος και εβρουτοξική.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. Κατάλογος με τα έκδοχα

Χλωριούχο νάτριο
Μαννιτόλη
Ύδωρ για ενέσιμα

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 (αλουμινίου), δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται συσκευές και βελόνες από αλουμίνιο.

6.3. Χρόνος ζωής

Διάρκεια ζωής: 24 μήνες

Αφού ανοιχθεί η συσκευασία, η διάρκεια ζωής είναι 20 ώρες.

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

6.4. Ειδικές προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

Τα φιαλίδια που δεν έχουν ανοιχθεί είναι σταθερά για τη χρονική περίοδο που αναγράφεται στη συσκευασία όταν φυλάσσονται σε θερμοκρασία μεταξύ των 15-25°C και προστατεύονται από το φως.

Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση, όταν το διάλυμα και ο περιέκτης το επιτρέπουν.

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

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδια των 10mg/10ml, 50mg/50ml και 100mg/100ml.

Το Cisplatin/Hospira 10mg/10ml, 50mg/50ml και 100mg/100ml διατίθεται σε συσκευασία του ενός φιαλιδίου.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6. Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Όπως και με άλλα ενδεχομένως τοξικά φάρμακα, πρέπει να καταβάλλεται προσοχή στο χειρισμό του διαλύματος της σισπλατίνης. Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η δερματική έκθεση κατά το χειρισμό του φιαλιδίου CISPLATIN/HOSPIRA, φοράτε πάντα αδιαπέραστα γάντια. Αυτό περιλαμβάνει όλους τους χειρισμούς στην κλινική πράξη, στο φαρμακείο, στις αποθήκες και στην κατ' οίκο χρήση, περιλαμβανομένων των χειρισμών αποσυσκευασίας και ελέγχου, μεταφοράς εντός των ιδίων εγκαταστάσεων και προετοιμασίας δόσης για χορήγηση.

Εάν το διάλυμα της σισπλατίνης έλθει 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 το 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. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Hospira UK Limited

Queensway, Royal Leamington Spa

Warwickshire CV31 3RW

Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Cisplatin/Hospira 10mg/10ml: 36932/8-6-2010

Cisplatin/Hospira 50mg/50ml: 36933/8-6-2010

Cisplatin/Hospira 100mg/100ml: 36935/8-6-2010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

17-5-1990

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

30-6-2008