

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Platosin 0,5 mg/ml, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
Platosin 1 mg/ml, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το Platosin 0,5 mg/ml, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 0,5 mg/ml σισπλατίνης.

Το Platosin 1 mg/ml, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 1 mg/ml σισπλατίνης.

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 3,5 mg νατρίου. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.  
Διαυγές, ελαφρώς κίτρινο διάλυμα ελεύθερο ορατών σωματιδίων

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Platosin ενδείκνυται στη θεραπεία του:  
προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου όρχεων  
προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου ωοθηκών  
προχωρημένου ή μεταστατικού καρκινώματος ουροδόχου κύστης  
προχωρημένου ή μεταστατικού καρκινώματος από πλακώδες επιθήλιο κεφαλής και τραχήλου  
προχωρημένου ή μεταστατικού μη μικροκυτταρικού καρκινώματος πνεύμονα  
προχωρημένου ή μεταστατικού μικροκυτταρικού καρκινώματος πνεύμονα.

Η σισπλατίνη ενδείκνυται σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία στη θεραπεία του καρκινώματος τραχήλου μήτρας.

Η σισπλατίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία και σε θεραπεία συνδυασμού.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Platosin 0,5 & 1 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να αραιωθεί πριν τη χορήγηση. Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του προϊόντος πριν τη χορήγηση βλέπε παράγραφο 6.6.

Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χορηγηθεί μόνο ενδοφλέβια μέσω έγχυσης (βλέπε παρακάτω). Για τη χορήγηση, πρέπει να αποφεύγεται οποιαδήποτε συσκευή περιέχει αλουμίνιο που μπορεί να έρθει σε επαφή με σισπλατίνη (σετ για ενδοφλέβια έγχυση, βελόνες, καθετήρες, σύριγγες) (βλέπε παράγραφο 6.2).

### Ενήλικες και παιδιά:

Η δοσολογία σισπλατίνης εξαρτάται από την πρωτοπαθή νόσο, την αναμενόμενη αντίδραση και από το εάν η σισπλατίνη χρησιμοποιείται για μονοθεραπεία ή ως συστατικό χημειοθεραπείας συνδυασμού. Οι οδηγίες δοσολογίας ισχύουν για αμφότερους τους ενήλικες και τα παιδιά.

Για τη μονοθεραπεία, συνιστώνται τα ακόλουθα δύο δοσολογικά σχήματα:

- Εφάπαξ δόση των 50 έως 120 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος κάθε 3 έως 4 εβδομάδες·
- 15 έως 20 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα επί πέντε ημέρες, κάθε 3 έως 4 εβδομάδες.

Εάν η σισπλατίνη χρησιμοποιείται σε χημειοθεραπεία συνδυασμού, η δόση της σισπλατίνης πρέπει να μειωθεί. Μία τυπική δόση είναι 20 mg/m<sup>2</sup> ή παραπάνω άπαξ κάθε 3 έως 4 εβδομάδες.

Για τη θεραπεία του καρκίνου τραχήλου μήτρας η σισπλατίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία. Μία τυπική δόση είναι 40 mg/m<sup>2</sup> εβδομαδιαία επί 6 εβδομάδες.

Για τις προειδοποιήσεις και προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν πριν την έναρξη του επόμενου κύκλου θεραπείας, βλέπε παράγραφο 4.4.

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή καταστολή του μυελού των οστών, η δόση πρέπει να μειωθεί επαρκώς.

Το διάλυμα σισπλατίνης για έγχυση που παρασκευάζεται σύμφωνα με τις οδηγίες (βλέπε παράγραφο 6.6) πρέπει να χορηγηθεί μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης στη διάρκεια μίας περιόδου 6 έως 8 ωρών.

Πρέπει να διατηρηθεί επαρκής ενυδάτωση από 2 έως 12 ώρες πριν τη χορήγηση μέχρι το ελάχιστο 6 ώρες μετά τη χορήγηση σισπλατίνης. Η ενυδάτωση είναι απαραίτητη για να επιφέρει επαρκή διούρηση κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με σισπλατίνη. Πραγματοποιείται μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης ενός από τα ακόλουθα διαλύματα:

διάλυμα γλωριούχου νατρίου 0,9%·

μίγμα διαλύματος γλωριούχου νατρίου 0,9% και διαλύματος γλυκόζης 5% (1:1).

Ενυδάτωση πριν τη θεραπεία με σισπλατίνη:

Ενδοφλέβια έγχυση 100 έως 200 ml/ώρα για μία περίοδο 6 έως 12 ωρών, με συνολική ποσότητα τουλάχιστον 1 L.

Ενυδάτωση μετά τη λήξη της χορήγησης σισπλατίνης:

Ενδοφλέβια έγχυση άλλων 2 λίτρων με ρυθμό 100 έως 200 ml ανά ώρα για μία περίοδο 6 έως 12 ωρών.

Μπορεί να απαιτηθεί αναγκαστική διούρηση, εάν η έκκριση ούρων είναι μικρότερη από 100 έως 200 ml/ώρα μετά την ενυδάτωση. Η αναγκαστική διούρηση μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω ενδοφλέβιας χορήγησης 37,5 g μαννιτόλης ως διάλυμα 10% (375 ml διαλύματος μαννιτόλης 10%) ή με χορήγηση ενός διουρητικού, εάν οι νεφρικές λειτουργίες είναι φυσιολογικές. Η χορήγηση μαννιτόλης ή διουρητικού απαιτείται επίσης, όταν η χορηγούμενη δόση σισπλατίνης είναι υψηλότερη από 60 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος.

Είναι αναγκαίο ο ασθενής να πίνει μεγάλες ποσότητες υγρών για 24 ώρες μετά την έγχυση σισπλατίνης, για να διασφαλιστεί η επαρκής έκκριση ούρων.

### 4.3 Αντενδείξεις

Η σισπλατίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς

- με υπερευαισθησία στη σισπλατίνη ή σε άλλες ενώσεις λευκοχρύσου ή σε κάποιο από τα έκδοχα·
- με νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min)·
- σε αφυδατωμένη κατάσταση (προ- και μετά- ενυδάτωση απαιτείται για την πρόληψη σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας)·
- με μυελοκαταστολή·
- με έκπτωση της ακουστικής οξύτητας·
- με νευροπάθεια προκαλούμενη από τη σισπλατίνη·
- που θηλάζουν (βλέπε παράγραφο 4.6)
- σε συνδυασμό με εμβόλιο κατά του κίτρινου πυρετού και φαινοτοΐνη σε προφυλακτική χρήση (Βλέπε παράγραφο 4.5).

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η σισπλατίνη μπορεί να χορηγηθεί μόνο υπό την επίβλεψη γιατρού εξειδικευμένου στην ογκολογία

με εμπειρία στη χρήση αντινεοπλασματικής χημειοθεραπείας.

Η σισπλατίνη αποδείχθηκε ότι είναι αθροιστικά ωτοτοξική, νεφροτοξική και νευροτοξική. Η τοξικότητα που προκαλείται από τη σισπλατίνη μπορεί να ενισχυθεί από τη συνδυασμένη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία είναι τοξικά για τα ίδια όργανα ή συστήματα.

Πρέπει να διεξαχθούν ακουογράμματα πριν την έναρξη της θεραπείας με σισπλατίνη και πάντα πριν την έναρξη άλλου κύκλου θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η νεφροτοξικότητα μπορεί να προληφθεί, διατηρώντας επαρκή ενυδάτωση πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την ενδοφλέβια έγχυση σισπλατίνης.

Η αναγκαστική διούρηση με ενυδάτωση ή με ενυδάτωση και κατάλληλα διουρητικά πριν και μετά τη χορήγηση σισπλατίνης μειώνει τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας. Η υπερουριχαιμία και η υπερπρωτεϊναιμία μπορεί να προδιαθέτουν για νεφροτοξικότητα επαγόμενη από σισπλατίνη.

Πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη χορήγηση σισπλατίνης, οι ακόλουθες παράμετροι σε σχέση με τις οργανικές λειτουργίες πρέπει να καθοριστούν:

- νεφρική λειτουργία·
- ηπατική λειτουργία·
- λειτουργίες αιματοποίησης (αριθμός ερυθροκυττάρων και λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων)·
- ηλεκτρολύτες ορού (ασβέστιο, νάτριο, κάλιο, μαγνήσιο).

Οι εξετάσεις αυτές πρέπει να επαναλαμβάνονται κάθε εβδομάδα σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας με σισπλατίνη.

Η επανάληψη της χορήγησης σισπλατίνης πρέπει να αναβληθεί μέχρι να επιτευχθούν φυσιολογικές τιμές για τις ακόλουθες παραμέτρους:

- Κρεατινίνη ορού  $\leq 130$   $\mu\text{mol/l}$  αντιστοιχούντα με 1,5 mg/dl
- Ουρία  $< 25$  mg/dl
- Λευκοκύτταρα  $> 4.000/\mu\text{l}$  αντιστοιχούντα με  $> 4,0 \times 10^9/\text{l}$
- Αιμοπετάλια  $> 100.000/\mu\text{l}$  αντιστοιχούντα με  $> 100 \times 10^9/\text{l}$
- Ακουογράμμα: αποτελέσματα εντός του φυσιολογικού εύρους.

*Έχουν παρατηρηθεί αντιδράσεις στη σισπλατίνη που μοιάζουν με αναφυλακτικές. Οι αντιδράσεις αυτές μπορούν να ελεγχθούν με τη χορήγηση αντιισταμινικών, αδρεναλίνης και/ή γλυκοκορτικοειδών.*

*Έχει αναφερθεί νευροτοξικότητα δευτερευόντως της χορήγησης σισπλατίνης και συνεπώς συνιστώνται νευρολογικές εξετάσεις.*

Πρέπει να επιδεικνύεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια που δεν έχει προκληθεί από σισπλατίνη.

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με οξείες βακτηριακές ή ιογενείς λοιμώξεις.

Σε περιπτώσεις εξαγγείωσης:

- σταματήστε αμέσως την έγχυση σισπλατίνης·
- μην απομακρύνετε τη βελόνα, αναρροφήστε την ποσότητα που έχει εξαγγειωθεί από τον ιστό και ξεπλύνετε με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% (εάν χρησιμοποιήθηκαν διαλύματα με συγκεντρώσεις σισπλατίνης υψηλότερες από τις συνιστώμενες· βλέπε παράγραφο 6.6).

Ναυτία, έμετος και διάρροια παρατηρούνται συχνά μετά τη χορήγηση σισπλατίνης (βλέπε παράγραφο 4.8). Αυτά τα συμπτώματα εξαφανίζονται στους περισσότερους ασθενείς μετά από 24 ώρες. Η λιγότερη σοβαρή ναυτία και η ανορεξία μπορεί να συνεχιστούν έως επτά ημέρες μετά τη θεραπεία.

Η προφυλακτική χορήγηση ενός αντιεμετικού μπορεί να είναι αποτελεσματική στην ύφεση ή στην πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου.

Η απώλεια υγρών που προκαλείται από τον έμετο και τη διάρροια πρέπει να αντισταθμιστεί.

*Η σισπλατίνη αποδείχθηκε ότι είναι μεταλλαξιογόνος. Μπορεί να έχει επίσης και αρνητική επίδραση στη γονιμότητα. Άλλες αντινεοπλασματικές ουσίες έχει αποδειχθεί ότι είναι καρκινογόνες και η πιθανότητα αυτή πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν στη μακροχρόνια χρήση σισπλατίνης.*

Άνδρες και γυναίκες ασθενείς κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη θεραπεία με σισπλατίνη: βλέπε παράγραφο 4.6.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η ταυτόχρονη χρήση μυελοκατασταλτικών ή ακτινοβολίας θα ενισχύσει τη μυελοκατασταλτική δραστηριότητα της σισπλατίνης.

Η συχνότητα εμφάνισης νεφροτοξικότητας που προκαλείται από τη σισπλατίνη μπορεί να ενταθεί από την ταυτόχρονη θεραπεία με αντιυπερτασικά που περιέχουν φουροσεμίδη, υδραλαζίνη, διαζοξίδη και προπρανολόλη.

Η ταυτόχρονη χορήγηση νεφροτοξικών (π.χ. κεφαλοσπορίνες, αμινογλυκοσίδες ή Αμφοτερικίνη Β ή σκιαγραφικά μέσα) ή ωτοτοξικών (π.χ. αμινογλυκοσίδες) φαρμακευτικών προϊόντων θα ενισχύσει την τοξική δράση της σισπλατίνης στα όργανα αυτά. Κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με σισπλατίνη, συνιστάται προσοχή με ουσίες που απομακρύνονται κυρίως νεφρικά, π.χ. κυτταροστατικοί παράγοντες όπως η μπλεομυκίνη και η μεθοτρεξάτη, λόγω δυνητικά μειωμένης νεφρικής απομάκρυνσης.

Μπορεί να απαιτηθεί η προσαρμογή της δοσολογίας της αλλοπουρινόλης, της κολχικίνης, της προβενεσίδης ή της sulfipyrazone, εάν χρησιμοποιούνται μαζί με σισπλατίνη, καθώς η σισπλατίνη προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος στον ορό.

Με εξαίρεση τους ασθενείς που λαμβάνουν δόσεις σισπλατίνης που υπερβαίνουν τα 60 mg/m<sup>2</sup>, των οποίων η έκκριση ούρων είναι μικρότερη από 1000 ml ανά 24 ώρες, δεν πρέπει να εφαρμόζεται αναγκαστική διούρηση με διουρητικά αγκύλης λόγω πιθανής βλάβης του νεφρικού συστήματος και ωτοτοξικότητας.

Η ταυτόχρονη χρήση αντισταμινικών, buclizine, cyclizine, loxapine, μεκλοζίνης, φαινοθειαζινών, θειοξανθινών ή trimethobenzamides μπορεί να συγκαλύψει τα συμπτώματα ωτοτοξικότητας (όπως ζάλη και εμβοές).

Η ταυτόχρονη χρήση ιφωσφαμίδης επιφέρει αυξημένη απέκκριση πρωτεΐνης.

Η ωτοτοξικότητα της σισπλατίνης αναφέρθηκε να ενισχύεται από την ταυτόχρονη χρήση ιφωσφαμίδης, ενός παράγοντα, ο οποίος δεν είναι ωτοτοξικός όταν χορηγείται μόνος του.

Σε μία τυχαίοποιημένη δοκιμή σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα ωοθηκών, η απόκριση στη θεραπεία επηρεάστηκε αρνητικά από την ταυτόχρονη χορήγηση πυριδοζίνης και hexamethylmelamine.

Η σισπλατίνη χορηγούμενη σε συνδυασμό με μπλεομυκίνη και βινβλαστίνη μπορεί να οδηγήσει σε φαινόμενο Raynaud.

Έχουν διαπιστωθεί ενδείξεις ότι η θεραπεία με σισπλατίνη πριν από την έγχυση με πακλιταξέλη μπορεί να μειώσει την κάθαρση της πακλιταξέλης κατά 70-75% και συνεπώς μπορεί να ενισχύσει τη νευροτοξικότητα (στο 70% των ασθενών ή παραπάνω).

Σε μία μελέτη καρκινοπαθών με μεταστατικούς ή προχωρημένους όγκους, η ντοσεταξέλη σε συνδυασμό με σισπλατίνη επέφερε σοβαρότερες νευροτοξικές δράσεις (σχετικές με τη δόση και αισθητήριες) από ότι το κάθε φάρμακο ως μόνος παράγοντας σε παρόμοιες δόσεις.

Παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων λιθίου αίματος σε λίγες περιπτώσεις μετά τη θεραπεία με σισπλατίνη σε συνδυασμό με μπλεομυκίνη και ετοποσίδη. Συνεπώς, συνιστάται η παρακολούθηση των τιμών λιθίου.

Η σισπλατίνη μπορεί να μειώσει την απορρόφηση της φαινυτοΐνης, με αποτέλεσμα το μειωμένο έλεγχο της επιληψίας, όταν η φαινυτοΐνη χορηγείται ως ταυτόχρονη θεραπεία. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σισπλατίνη, αντενδείκνυται αυστηρά η έναρξη νέας αντισπασμωδικής θεραπείας με φαινυτοΐνη (βλέπε παράγραφο 4.3).

Οι χηλικοί παράγοντες όπως η πενικιλλαμίνη μπορεί να ελαττώσουν την αποτελεσματικότητα της σισπλατίνης.

Η υψηλή ενδο-ατομική διακύμανση της πηκτικότητας κατά τη διάρκεια των ασθενειών και η πιθανότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ των αντιπηκτικών από του στόματος και της αντικαρκινικής χημειοθεραπείας απαιτούν αυξημένη συχνότητα παρακολούθησης της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης, INR (χρόνος προθρομβίνης).

Στην ταυτόχρονη χρήση σισπλατίνης και κυκλοσπορίνης πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η υπερβολική μυελοκαταστολή με κίνδυνο λεμφοϋπερπλασίας.

Η χρήση εμβολίων ζώντων ιών δεν συνιστάται να χορηγείται μέσα σε τρεις μήνες μετά το τέλος της θεραπείας με σισπλατίνη.

Τα εμβόλια κατά του κίτρινου πυρετού αντενδεικνύονται αυστηρά λόγω του κινδύνου θανατηφόρας συστηματικής ασθένειας σε σχέση με τον εμβολιασμό (βλέπε παράγραφο 4.3.).

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

##### *Κύηση*

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της σισπλατίνης σε έγκυες γυναίκες. Ωστόσο, με βάση τις φαρμακολογικές ιδιότητες, υπάρχουν υπόνοιες ότι η σισπλατίνη προκαλεί σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα και διαπλακούντια καρκινογένεση (βλέπε παράγραφο 5.3). Η σισπλατίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Οι γυναίκες με ικανότητα τεκνοποίησης και οι άνδρες ασθενείς πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 6 μήνες μετά από αυτή. Συνιστάται η λήψη συμβουλής πριν τη σύλληψη, όταν οι ασθενείς επιθυμούν να αποκτήσουν παιδί μετά τη θεραπεία με σισπλατίνη. Η σισπλατίνη μπορεί να προκαλέσει προσωρινή ή μόνιμη στειρότητα. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο της κρυοσυντήρησης σπέρματος (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

##### *Γαλουχία*

Η σισπλατίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σισπλατίνη.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Ωστόσο, το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών (κεντρικό νευρικό σύστημα και ειδικές αισθήσεις) μπορεί να οδηγήσει σε μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανών. Οι ασθενείς που εμφανίζουν αυτές τις επιδράσεις (π.χ. υπνηλία ή έμετος) πρέπει να αποφύγουν την οδήγηση και τη λειτουργία μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες εξαρτώνται από τη χρησιμοποιούμενη δόση και μπορεί να έχουν αθροιστικές επιδράσεις.

Τα πλέον συχνά αναφερόμενα ανεπιθύμητα συμβάματα (>10%) της σισπλατίνης ήταν αιματολογικά (λευκοπενία, θρομβοπενία και αναιμία), γαστρεντερικά (ανορεξία, ναυτία, έμετος και διάρροια), διαταραχές του ωτός (έκπτωση της ακουστικής οξύτητας), διαταραχές των νεφρών (νεφρική ανεπάρκεια, νεφροτοξικότητα, υπερουριχαιμία) και πυρετός.

Έχουν αναφερθεί σοβαρές τοξικές δράσεις στους νεφρούς, στο μυελό των οστών και στα όατα, έως το ένα τρίτο περίπου των ασθενών, στους οποίους χορηγήθηκε εφάπαξ δόση σισπλατίνης· οι δράσεις είναι γενικά σχετιζόμενες με τη δόση και αθροιστικές. Η ωτοτοξικότητα μπορεί να είναι σοβαρότερη σε παιδιά.

Οι συχνότητες ορίζονται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση:

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

### **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις**

*Συχνές:*

Λοιμώξεις, Σηψαιμία.

### **Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)**

*Σπάνιες:*

Η σισπλατίνη αυξάνει τον κίνδυνο δευτεροπαθούς λευχαιμίας. Ο κίνδυνος δευτεροπαθούς λευχαιμίας είναι δόσοεξαρτώμενος και μη εξαρτώμενος από την ηλικία και το φύλο.

Η καρκινογένεση είναι θεωρητικά πιθανή (με βάση το μηχανισμό δράσης της σισπλατίνης).

### **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος**

*Πολύ συχνές:*

Δοσοεξαρτώμενη, αθροιστική και κυρίως αναστρέψιμη λευκοπενία, θρομβοπενία και αναιμία παρατηρούνται στο 25-30% των ασθενών υπό θεραπεία με σισπλατίνη.

*Συχνές:*

Συχνά λαμβάνει χώρα σημαντική μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων περίπου 14 ημέρες μετά τη χρήση (λιγότερο από  $1,5 \times 10^9/l$  στο 5% των ασθενών). Παρατηρείται μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων μετά από περίπου 21 ημέρες (λιγότερο από 10% των ασθενών εμφάνισαν σύνολο μικρότερο από  $50 \times 10^9/l$ ) (η περίοδος αποκατάστασης είναι περίπου 39 ημέρες). Αναιμία (μειώσεις μεγαλύτερες από 2 g αιμοσφαιρίνης) εμφανίζεται με την ίδια περίπου συχνότητα, αλλά γενικά με πιο όψιμη έναρξη από τη λευκοπενία και τη θρομβοπενία.

*Σπάνιες:*

Αναφέρθηκε Coombs θετική αιμολυτική αναιμία και ήταν αναστρέψιμη, εάν η χρήση της σισπλατίνης σταματούσε. Έχει δημοσιευτεί βιβλιογραφία σχετικά με την αιμόλυση που πιθανόν προκαλείται από τη σισπλατίνη. Μπορεί να εμφανιστεί σοβαρή ανεπάρκεια του μυελού των οστών (συμπεριλαμβανομένων ακοκκιοκυτταραιμίας και/ή απλαστικής αναιμίας) έπειτα από υψηλές δόσεις σισπλατίνης.

*Πολύ σπάνιες:*

Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια σε συνδυασμό με ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο.

### **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος**

*Όχι συχνές:*

Μπορεί να εμφανιστεί υπερευαισθησία ως εξάνθημα, κνίδωση, ερύθημα ή αλλεργικός κνησμός.

*Σπάνιες:*

Έχουν αναφερθεί αναφυλακτικές αντιδράσεις· έχουν αναφερθεί υπόταση, ταχυκαρδία, δύσπνοια, βρογχόσπασμος, οίδημα προσώπου και πυρετός.

Μπορεί να απαιτηθεί θεραπεία με αντισταμινικά, επινεφρίνη (αδρεναλίνη) και στεροειδή.

Έχει καταγραφεί ανοσοκαταστολή.

### **Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος**

*Πολύ σπάνιες:*

Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης.

### **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης**

#### *Σπάνιες:*

Υπομαγνησιαίμια, υπασβεστιαίμια, υπονατριαίμια, υποφωσφοραιμία και υποκαλσιαιμία με μυϊκούς σπασμούς και/ή μεταβολές ηλεκτροκαρδιογραφήματος, εμφανίζονται ως αποτέλεσμα βλάβης των νεφρών που προκαλείται από τη σισπλατίνη, μειώνοντας έτσι τη σωληναριακή επαναρρόφιση των κατιόντων.

Υπερχοληστερολαιμία.

Αυξημένη αμυλάση αίματος.

#### *Πολύ σπάνιες:*

Αυξημένος σίδηρος αίματος.

### **Διαταραχές του νευρικού συστήματος**

#### *Συχνές:*

Η νευροτοξικότητα που προκαλείται από τη σισπλατίνη χαρακτηρίζεται από περιφερική νευροπάθεια (τυπικά αμφοτερόπλευρη και αισθητηριακή) και σπάνια από απώλεια της γεύσης ή της απτικής λειτουργίας ή από οπτική οπισθοβολβική νευρίτιδα με μειωμένη οπτική οξύτητα και δυσλειτουργία εγκεφάλου (σύγχυση, δυσαρθρία, μεμονωμένες περιπτώσεις φλοιώδους τύφλωσης, απώλεια μνήμης, παράλυση). Έχουν αναφερθεί σημεία Lhermitte, αυτόνομη νευροπάθεια και μυελοπάθεια του νωτιαίου μυελού.

#### *Σπάνιες:*

Εγκεφαλικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένων οξείων αγγειοεγκεφαλικών επιπλοκών, αρτηρίτιδας του εγκεφάλου, απόφραξης καρωτίδων και εγκεφαλοπάθειας).

#### *Πολύ σπάνιες:*

Σπασμοί.

Η χρήση της σισπλατίνης πρέπει να διακοπεί αμέσως, εάν εμφανιστεί ένα από τα προαναφερθέντα εγκεφαλικά συμπτώματα. Η νευροτοξικότητα που προκαλείται από τη σισπλατίνη μπορεί να είναι αναστρέψιμη. Ωστόσο, η διεργασία είναι αναστρέψιμη για το 30-50% των ασθενών, ακόμα και μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η νευροτοξικότητα μπορεί να εμφανιστεί μετά την πρώτη δόση της σισπλατίνης ή μετά από μακροχρόνια θεραπεία. Μπορεί να εμφανιστεί σοβαρή νευροτοξικότητα σε ασθενείς, οι οποίοι έχουν λάβει σισπλατίνη σε υψηλές συγκεντρώσεις ή για παρατεταμένη περίοδο.

### **Οφθαλμικές διαταραχές**

#### *Σπάνιες:*

Τύφλωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνδυασμού με σισπλατίνη. Έπειτα από εφαρμογή υψηλής δόσης σισπλατίνης, έχουν αναφερθεί διαταραχές της οπτικής αντίληψης χρωμάτων και της κινητικότητας του οφθαλμού.

#### *Πολύ σπάνιες:*

Οίδημα της οπτικής θηλής, οπτική νευρίτιδα και φλοιώδης τύφλωση έχουν αναφερθεί έπειτα από τη θεραπεία με σισπλατίνη. Έχει αναφερθεί μία περίπτωση ετερόπλευρης οπτικής οπισθοβολβικής νευρίτιδας με μειωμένη οπτική οξύτητα μετά τη χημειοθεραπεία συνδυασμού ακολουθούμενη από θεραπεία σισπλατίνης.

### **Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου**

#### *Πολύ συχνές:*

Έχει καταγραφεί έκπτωση της ακουστικής οξύτητας σε περίπου 31% των ασθενών υπό θεραπεία με 50 mg/m<sup>2</sup> σισπλατίνης. Το έλλειμμα είναι αθροιστικό, μπορεί να είναι αναστρέψιμο και ορισμένες φορές περιορίζεται στο ένα αυτί. Η ωτοτοξικότητα εκδηλώνεται ως εμβοές και/ή έκπτωση της ακουστικής οξύτητας στις υψηλότερες συχνότητες (4.000-8.000 Hz). Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας σε συχνότητες των 250-2.000 Hz (φυσιολογικό εύρος ακοής) παρατηρήθηκε στο 10 έως 15% των ασθενών.

#### *Συχνές:*

Μπορεί να εμφανιστεί κώφωση και αιθουσαία τοξικότητα σε συνδυασμό με ίλιγγο. Η προηγούμενη ή ταυτόχρονη κρανιακή ακτινοβολία αυξάνει τον κίνδυνο απώλειας της ακοής.

#### *Σπάνιες:*

Οι ασθενείς μπορεί να μην είναι ικανοί να διεξάγουν μία φυσιολογική συζήτηση. Η έκπτωση της

ακουστικής οξύτητας που επάγεται από τη σισπλατίνη μπορεί να είναι σοβαρή στα παιδιά και στους ηλικιωμένους ασθενείς. (Βλέπε παράγραφο 4.4)

### **Καρδιακές διαταραχές**

*Συχνές:*

Έχει παρατηρηθεί αρρυθμία, συμπεριλαμβανομένων βραδυκαρδίας, ταχυκαρδίας και άλλων μεταβολών ηλεκτροκαρδιογραφήματος, π.χ. μεταβολές διαστήματος ST, σημείων ισχαιμίας του μυοκαρδίου, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με άλλα κυτταροτοξικά.

*Σπάνιες:*

Μπορεί να εμφανιστούν υπέρταση και έμφραγμα του μυοκαρδίου, ακόμα και μερικά χρόνια μετά τη χημειοθεραπεία. Σοβαρή στεφανιαία νόσος.

*Πολύ σπάνιες:*

Έχει αναφερθεί καρδιακή ανακοπή μετά τη θεραπεία με σισπλατίνη σε συνδυασμό με άλλα κυτταροτοξικά.

### **Αγγειακές διαταραχές**

*Συχνές:*

Μπορεί να εμφανιστεί φλεβίτιδα στην περιοχή της ένεσης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.

*Πολύ σπάνιες:*

Αγγειακές διαταραχές (εγκεφαλική ισχαιμία ή ισχαιμία του μυοκαρδίου, διαταραχή της περιφερικής κυκλοφορίας σχετιζόμενη με σύνδρομο Raynaud) συνδέθηκαν με τη χημειοθεραπεία σισπλατίνης.

### **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου**

*Συχνές:*

Δύσπνοια, πνευμονία και αναπνευστική ανεπάρκεια.

### **Διαταραχές του γαστρεντερικού**

*Πολύ συχνές:*

Ανορεξία, ναυτία, έμετος και διάρροια εμφανίζονται μεταξύ 1 και 4 ωρών μετά τη χρήση σισπλατίνης (Βλέπε παράγραφο 4.4).

*Όχι συχνές:*

Επικάθιση μετάλλων στα ούλα.

*Σπάνιες:*

Στοματίτιδα, διάρροια.

### **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων**

*Συχνές:*

Η μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία με αυξημένες τρανσαμινάσες και χολερυθρίνη αίματος είναι αναστρέψιμη.

*Σπάνιες:*

Παρατηρήθηκαν μειωμένα επίπεδα λευκοματίνης αίματος και μπορεί να συνδέονται με τη θεραπεία με σισπλατίνη.

### **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού**

*Συχνές:*

Μπορεί να εμφανιστεί ερύθημα και δερματικό έλκος στην περιοχή της ένεσης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.

*Όχι συχνές:*

Αλωπεκία.

### **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών**

*Πολύ συχνές:*

Νεφρική ανεπάρκεια μετά από εφάπαξ ή πολλαπλές δόσεις σισπλατίνης. Μπορεί να παρατηρηθεί ήπια, αναστρέψιμη νεφρική δυσλειτουργία μετά από εφάπαξ ενδιάμεση δόση σισπλατίνης (20 mg/m<sup>2</sup> έως < 50 mg/m<sup>2</sup>). Η χρήση εφάπαξ υψηλής δόσης (50-120 mg/m<sup>2</sup>) ή η επαναλαμβανόμενη ημερήσια χρήση σισπλατίνης μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια με σωληναριακή νεφρική νέκρωση που εμφανίζεται ως ουραμία ή ανουρία. Η νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη.

Η νεφροτοξικότητα είναι αθροιστική και μπορεί να εμφανιστεί 2-3 ημέρες ή δύο εβδομάδες μετά την πρώτη δόση σισπλατίνης. Οι συγκεντρώσεις της κρεατινίνης και της ουρίας στον ορό μπορεί να αυξηθούν. Η νεφροτοξικότητα παρατηρήθηκε στο 28-36% των ασθενών χωρίς επαρκή ενυδάτωση μετά από εφάπαξ δόση σισπλατίνης 50 mg/m<sup>2</sup>. (Βλέπε παράγραφο 4.4).

Η υπερουριχαιμία εμφανίζεται ασυμπτωματικά ή ως ουρική αρθρίτιδα. Υπερουριχαιμία αναφέρθηκε στο 25-30% των ασθενών σχετιζόμενη με νεφροτοξικότητα. Η υπερουριχαιμία και η υπερπρωτεϊναιμία μπορεί να προδιαθέτουν για νεφροτοξικότητα επαγόμενη από σισπλατίνη.

#### **Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού**

*Όχι συχνές:*

Μη φυσιολογική σπερματογένεση και ωορρηξία και επώδυνη γυναικομαστία.

#### **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης**

*Πολύ συχνές:*

Πυρετός.

*Συχνές:*

Μπορεί να εμφανιστεί εντοπισμένο οίδημα και άλγος στην περιοχή της ένεσης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.

*Όχι συχνές:*

Λόξυγκας, εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας.

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας περιλαμβάνουν τις προαναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες σε υπερβολικό βαθμό. Η αποτελεσματική ενυδάτωση και η οσμωτική διούρηση μπορεί να βοηθήσουν στη μείωση της τοξικότητας, υπό την προϋπόθεση ότι εφαρμόζονται αμέσως μετά την υπερδοσολογία.

Στην περίπτωση υπερδοσολογίας ( $\geq 200$  mg/m<sup>2</sup>), είναι πιθανές άμεσες δράσεις στο αναπνευστικό κέντρο, οι οποίες ενδέχεται να έχουν ως αποτέλεσμα απειλητικές για τη ζωή αναπνευστικές διαταραχές και διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας λόγω διόδου από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, Ενώσεις λευκοχρύσου, κωδικός ATC: L01XA01

Η σισπλατίνη είναι μία ανόργανη ένωση, η οποία περιέχει ένα βαρύ μέταλλο [cis-diamminedichloridoplatinum(II)]. Αναστέλλει τη σύνθεση του DNA με το σχηματισμό διασυνδέσεων με το DNA. Η σύνθεση πρωτεϊνών και RNA αναστέλλεται σε μικρότερο βαθμό.

Αν και ο σημαντικότερος μηχανισμός δράσης φαίνεται να είναι η αναστολή της σύνθεσης του DNA, άλλοι μηχανισμοί ενδεχομένως να συμβάλλουν επίσης στην αντινεοπλασματική δραστηριότητα της σισπλατίνης, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης της ανοσογονικότητας του όγκου. Οι ογκολυτικές ιδιότητες της σισπλατίνης είναι συγκρίσιμες με των αλκυλιωτικών παραγόντων. Η σισπλατίνη έχει επίσης ανοσοκατασταλτικές, ακτινοευαίσθητοποιικές και αντιβακτηριακές ιδιότητες. Η σισπλατίνη φαίνεται να είναι μη ειδική ως προς τον κυτταρικό κύκλο. Η κυτταροτοξική δράση της σισπλατίνης προκαλείται από τη σύνδεση σε όλες τις βάσεις του DNA με μία προτίμηση για τη θέση N-7 της γουανίνης και της αδενοσίνης.

### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση, η σισπλατίνη κατανέμεται γρήγορα σε όλους τους ιστούς· η

σισπλατίνη διεισδύει σε μικρό βαθμό στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις επιτυγχάνονται στο ήπαρ, στους νεφρούς, στην ουροδόχο κύστη, στο μυϊκό ιστό, στο δέρμα, στους όρχεις, στον προστάτη, στο πάγκρεας και στο σπλήνα.

Έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση, η απομάκρυνση της διηθημένης, μη συνδεδεμένης στις πρωτεΐνες σισπλατίνης είναι διφασική με αρχικό και τελικό χρόνο ημίσειας ζωής των 10-20 λεπτών και 32-53 λεπτών, αντίστοιχα. Η απομάκρυνση της συνολικής ποσότητας του λευκοχρύσου είναι τριφασική με χρόνους ημίσειας ζωής των 14 λεπτών και 274 λεπτών και 53 ημερών, αντίστοιχα.

Η σισπλατίνη συνδέεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά 90%.

Η απέκκριση γίνεται κυρίως μέσω των ούρων: 27-43% της χορηγούμενης δόσης ανακτάται στα ούρα τις πρώτες πέντε ημέρες μετά τη θεραπεία. Ο λευκόχρυσος απεκκρίνεται επίσης στη χολή.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### ***Χρόνια τοξικότητα***

Σε μοντέλα χρόνιας τοξικότητας παρατηρήθηκαν ενδείξεις νεφρικής βλάβης, καταστολής του μυελού των οστών, γαστρεντερικών διαταραχών και ωτοτοξικότητας.

#### ***Μεταλλαξιγένεση και καρκινογένεση***

Η σισπλατίνη είναι μεταλλαξιογόνος σε πολλές in vitro και in vivo δοκιμασίες (συστήματα βακτηριακών δοκιμασιών, χρωμοσωμικές διαταραχές σε κύτταρα ζώων και σε καλιέργειες ιστών). Σε μακροχρόνιες μελέτες καταδείχθηκε ότι είναι καρκινογόνος σε ποντικούς και αρουραίους.

#### ***Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα***

Γοναδική καταστολή, με αποτέλεσμα αμηνόρροια ή αζωοσπερμία, παρατηρήθηκε σε ποντικούς, η οποία μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη και να οδηγήσει σε στειρότητα. Σε θήλειες αρουραίου η σισπλατίνη επέφερε μορφολογικές μεταβολές στις ωοθήκες, προκαλώντας μερική και αναστρέψιμη στειρότητα.

Μελέτες σε αρουραίους έδειξαν ότι η έκθεση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να προκαλέσει όγκους σε ενήλικες απογόνους.

Η σισπλατίνη είναι εμβρυοτοξική σε ποντικούς και αρουραίους και σε αμφότερα τα είδη αναφέρθηκαν δυσμορφίες.

Η σισπλατίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Υδωρ για ενέσιμα

Νάτριο χλωριούχο

Υδροχλωρικό οξύ για τη ρύθμιση του pH

Νατρίου υδροξείδιο για τη ρύθμιση του pH

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Μη φέρετε σε επαφή με αλουμίνιο. Η σισπλατίνη αντιδρά με το μέταλλο αλουμίνιο για να σχηματίσει ένα μαύρο ίζημα λευκοχρύσου. Πρέπει να αποφεύγονται όλα τα σετ ενδοφλέβιας χορήγησης, βελόνες, καθετήρες και σύριγγες που περιέχουν αλουμίνιο. Η σισπλατίνη αποικοδομείται με διάλυμα σε μέσα με χαμηλό περιεχόμενο σε χλώριο· η συγκέντρωση του χλωρίου πρέπει να είναι τουλάχιστον ισοδύναμη με 0,45% του χλωριούχου νατρίου.

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Τα αντιοξειδωτικά (όπως μεταδιθειώδες νάτριο), τα όξινα ανθρακικά (νάτριο ανθρακικό όξινο), τα θειικά, η φθοριοουρακίλη και η πακλιταξέλη μπορεί να αδρανοποιήσουν τη σισπλατίνη σε συστήματα έγχυσης.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

#### *Πριν το άνοιγμα*

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση 0,5 mg/ml:

- 20 ml: 2 χρόνια
- 50 ml: 2 χρόνια
- 100 ml: 3 χρόνια

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση 1,0 mg/ml:

- 10 ml: 18 μήνες
- 50 ml: 3 χρόνια
- 100 ml: 3 χρόνια

#### *Μετά την αραιώση*

Μετά την αραιώση με τα υγρά έγχυσης που περιγράφονται στην παράγραφο 6.6, το προϊόν μπορεί να φυλαχτεί για 14 ημέρες το μέγιστο σε θερμοκρασία δωματίου (15–25 °C) υπό προστασία από το φως. Η έκθεση στο φυσικό φως πρέπει να περιοριστεί στις 6 ώρες το μέγιστο. Εάν γίνει υπέρβαση των 6 ωρών, οι σάκκοι πρέπει να περιτυλιχθούν προσεκτικά μέσα σε φύλλο αλουμινίου, με σκοπό την προστασία του περιεχομένου από το φυσικό φως.

Το αραιωμένο διάλυμα, από μικροβιολογικής άποψης, πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρήστης είναι υπεύθυνος για το χρόνο διατήρησης κατά τη χρήση και τις συνθήκες που προηγούνται της χρήσης και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες στους 2 έως 8°C, εκτός εάν η αραιώση έλαβε χώρα σε ελεγχόμενες και πιστοποιημένα άσηπτες συνθήκες.

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

#### **Platosin 0,5 mg/ml, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση:**

*Μη αραιωμένο διάλυμα:* Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Μην ψύχετε ή καταψύχετε. Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί για να προστατευτεί από το φως.

#### **Platosin 1 mg/ml, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση:**

*Μη αραιωμένο διάλυμα:* Φυλάσσετε σε θερμοκρασία 15-25°C. Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί για να προστατευτεί από το φως. Εάν το διάλυμα δεν είναι διαυγές ή σχηματίζεται αδιάλυτο ίζημα, δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί.

Για τις συνθήκες διατήρησης του διαλυθέντος φαρμακευτικού προϊόντος βλ. παράγραφο 6.3. Μη φυλάσσετε τα αραιωμένα διαλύματα στο ψυγείο ή στην κατάψυξη.

### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Platosin 0,5 mg/ml, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Καφέ, γυάλινα φιαλίδια τύπου I των 20, 50 και 100 ml με πώμα εισχώρησης από βουτυλικό καουτσούκ, με σφράγιση αλουμινίου και πλαστικό κουμπωτό πώμα.

Platosin 1 mg/ml, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Καφέ, γυάλινα φιαλίδια τύπου I των 10, 50 και 100 ml με πώμα εισχώρησης από βουτυλικό καουτσούκ, με σφράγιση αλουμινίου και πλαστικό κουμπωτό πώμα.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

#### **Προετοιμασία και χειρισμός του προϊόντος**

Όπως με όλα τα αντινεοπλασματικά προϊόντα, χρειάζεται προσοχή με το χειρισμό της σισπλατίνης. Η αραιώση πρέπει να λαμβάνει χώρα υπό άσηπτες συνθήκες από εκπαιδευμένο προσωπικό σε περιοχή που προορίζεται ειδικά για αυτό. Για το σκοπό αυτό, πρέπει να φορεθούν προστατευτικά γάντια. Πρέπει να ληφθούν προφυλάξεις για την αποφυγή της επαφής με το δέρμα και τους βλεννογόνους

υμένες. Εάν έλαβε χώρα επαφή με το δέρμα παρόλα αυτά, το δέρμα πρέπει να ξεπλυθεί αμέσως με σαπούνι και νερό. Έχουν παρατηρηθεί μυρμηγκιασμα, αίσθημα καύσου και ερυθρότητα με την επαφή με το δέρμα. Σε περίπτωση επαφής με τους βλεννογόνιους υμένες, πρέπει να ξεπλυθούν με άφθονες ποσότητες νερού. Έπειτα από εισπνοή, έχουν αναφερθεί δύσπνοια, πόνος στο θώρακα, ερεθισμός του λαιμού και ναυτία.

Οι έγκυες γυναίκες πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με κυτταροστατικά φάρμακα.

Τα σωματικά απεκκρίματα και ο έμετος πρέπει να απορρίπτονται με προσοχή.

Εάν το διάλυμα είναι θολό ή παρατηρηθεί ίζημα που δεν διαλύεται, το φιαλίδιο πρέπει να απορριφθεί.

Ένα κατεστραμμένο φιαλίδιο πρέπει να αντιμετωπίζεται και ο χειρισμός του να πραγματοποιείται με τις ίδιες προφυλάξεις όπως ένα επιμολυσμένο προϊόν απόρριψης.

Τα επιμολυσμένα προϊόντα απόρριψης πρέπει να φυλάσσονται σε περιέκτες απορριμμάτων που φέρουν ειδική σήμανση για το σκοπό αυτό. Βλέπε παράγραφο “Απόρριψη”.

### **Προετοιμασία της ενδοφλέβιας χορήγησης**

Πάρτε την ποσότητα διαλύματος που χρειάζεται από το φιαλίδιο και αραιώστε την με τουλάχιστον 1 λίτρο από τα ακόλουθα διαλύματα:

- χλωριούχο νάτριο 0,9%
- μίγμα χλωριούχου νατρίου 0,9%/γλυκόζης 5% (1:1), (τελικές συγκεντρώσεις: χλωριούχο νάτριο 0,45%, γλυκόζη 2,5%)
- χλωριούχο νάτριο 0,9% και 1,875% μαννιτόλη για ενέσιμα
- χλωριούχο νάτριο 0,45%, γλυκόζη 2,5% και 1,875% μαννιτόλη για ενέσιμα

Να ελέγχετε πάντα την ένεση πριν τη χρήση. Πρέπει να χορηγείται μόνο διαυγές διάλυμα ελεύθερο σωματιδίων.

ΜΗ φέρετε σε επαφή με υλικό για ένεση που περιέχει αλουμίνιο.

ΜΗ χορηγείτε χωρίς αραιώση.

Σχετικά με τη μικροβιολογική, χημική και φυσική σταθερότητα για τη χρήση των μη αραιωμένων διαλυμάτων βλέπε παράγραφο 6.3.

### **Απόρριψη**

Όλα τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν στην προετοιμασία και χορήγηση ή ήρθαν σε επαφή με τη σισπλατίνη με οποιοδήποτε τρόπο πρέπει να απορριφθούν σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις για τα κυτταροτοξικά. Τα υπολείμματα των φαρμακευτικών προϊόντων καθώς επίσης και όλα τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν για την αραιώση και χορήγηση πρέπει να καταστραφούν σύμφωνα με τις πρότυπες νοσοκομειακές διαδικασίες που εφαρμόζονται για τους κυτταροτοξικούς παράγοντες και να απορριφθούν σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις αναφορικά με την απόρριψη των επικίνδυνων απορριμμάτων.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

CHEMIPHARM - Σ.Γ. ΝΤΕΤΣΑΒΕΣ & ΣΙΑ Ε.Ε.

Καποδιστρίου 42,

10432 Αθήνα, Ελλάδα

Τηλέφωνο: 210 52 24 115

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

0,5 mg/ml: 68894/29-09-2009 (Ορθή επανάληψη 18-11-09)

1 mg/ml: 68895/29-09-2009 (Ορθή επανάληψη 18-11-09)

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**  
Πρώτη έγκριση: 29-09-2009

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**  
29-09-2009