

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Carboplatin Pfizer, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 10 mg karboplatyny (*Carboplatinum*).

Fiolka 5 ml zawiera 50 mg karboplatyny.

Fiolka 15 ml zawiera 150 mg karboplatyny.

Fiolka 45 ml zawiera 450 mg karboplatyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty roztwór, bezbarwny do jasnożółtego.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- zaawansowany rak jajnika (w tym leczenie drugiego rzutu u pacjentek, które wcześniej otrzymywały schematy leczenia zawierające cisplatynę),
- drobnokomórkowy rak płuca.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Droga podania: dożylna.

Karboplatynę można podawać w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.

Zalecana dawka dla uprzednio nieleczonych dorosłych pacjentów (z prawidłową czynnością nerek) wynosi 400 mg/m<sup>2</sup> w pojedynczym podaniu w formie wlewu dożylnego trwającego od 15 do 60 minut. Kolejne kursy leczenia nie powinny być podawane przed upływem czterech tygodni.

U pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak uprzednie leczenie o działaniu mielosupresyjnym i (lub) radioterapia, zaawansowany wiek lub znacznie obniżony stopień sprawności, zaleca się zredukowanie podstawowej dawki o 20–25%.

Należy cotygodniowo monitorować parametry hematologiczne, aby ustalić czas wystąpienia największej supresji (nadir) czynności szpiku i w razie potrzeby zmodyfikować dawkowanie produktu.

Karboplatynę, roztwór do wstrzykiwań 10 mg/ml, można rozcieńczać bezpośrednio przed podaniem w wodzie do wstrzykiwań, w 0,9% roztworze chlorku sodu lub w 5% roztworze glukozy w celu sporządzenia roztworu do **krótkotrwałego wlewu dożylnego** o końcowych stężeniach tak niskich jak

0,5 mg/ml.

**Zaleca się, aby nie rozcieńczać karboplatyny w 0,9% roztworze chlorku sodu w przypadku długotrwałego wlewu dożylnego (patrz punkt 6.6).**

**Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:** ze względu na to, że karboplatyna jest wydzielana przez nerki i ma działanie nefrotoksyczne, optymalne dawkowanie powinno być ustalone na podstawie częstych kontroli parametrów hematologicznych i parametrów czynności nerek.

Zalecane dawkowanie u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek jest uzależnione od wartości klirensu kreatyniny i powinno być obliczane według wzoru Calverta.

Początkowa dawka karboplatyny jest obliczana przy pomocy wzoru Calverta, opartego na wyjściowej ocenie czynności nerek i docelowym AUC:

Dawka (mg) = docelowy AUC (mg/ml) x [GFR(ml/min) +25]

| Docelowy AUC  | Planowana chemioterapia      | Stan pacjenta        |
|---------------|------------------------------|----------------------|
| 5-7 mg/ml min | monoterapia karboplatyną     | wcześniej nieleczony |
| 4-6 mg/ml min | monoterapia karboplatyną     | wcześniej nieleczony |
| 4-6 mg/ml min | karboplatyna + cyklofosfamid | wcześniej nieleczony |

**Uwaga:** Dawka obliczana przy pomocy wzoru Calverta jest podana w mg, a nie w mg/m<sup>2</sup>.

**Dawkowanie u pacjentów z zahamowaną czynnością szpiku:** w celu dostosowania dawki zaleca się określanie największego spadku parametrów hematologicznych podczas leczenia karboplatyną. W przypadku pacjentów, u których liczba płytek i neutrofilów pozostaje odpowiednio powyżej 100 000 i 2000/mm<sup>3</sup>, dawkę karboplatyny można zwiększyć o 25%. Nie zaleca się jednak stosowania dawek przekraczających 125% dawki początkowej. W przypadku pacjentów, u których liczba płytek i neutrofilów wynosi odpowiednio od 100 000 do 50 000 oraz od 2 000 do 500/mm<sup>3</sup>, korygowanie dawki nie jest konieczne. W przypadku pacjentów, u których wystąpi umiarkowana lub nasilona toksyczność hematologiczna (tzn. liczba płytek i neutrofilów spadnie odpowiednio poniżej 50 000 i 500/mm<sup>3</sup>), należy rozważyć zredukowanie dawki o 25% lub przerwanie leczenia – zarówno w monoterapii, jak i w schematach leczenia skojarzonego.

**Zastosowanie u dzieci:** Nie ma dostatecznej ilości danych, aby ustalić bezpieczny zakres dawek u dzieci.

**Leczenie skojarzone:** karboplatyna jest stosowana w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w dawkowaniu zależnym od wybranego schematu leczenia. Dawkowanie należy modyfikować w zależności od przyjętego schematu leczenia oraz wyników badań laboratoryjnych krwi. Sposób podawania oraz sposób postępowania w razie przypadkowego wylania produktu patrz punkt 6.6.

### 4.3 Przeciwwskazania

Leczenie produktem Carboplatin Pfizer jest przeciwwskazane:

- u pacjentów z nadwrażliwością na karboplatynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 oraz inne związki zawierające platynę,
- u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek rozpoznaną przed rozpoczęciem terapii,
- u pacjentów ze znaczną mielosupresją,
- u pacjentów z krwawieniem istotnym klinicznie,
- u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie produktem Carboplatin Pfizer powinno być prowadzone w wyspecjalizowanych ośrodkach posiadających odpowiednie wyposażenie pozwalające na leczenie/profilaktykę ewentualnych powikłań. Karboplatyna powinna być podawana jedynie pod stałym nadzorem lekarzy doświadczonych w dziedzinie

chemioterapii oraz jedynie wtedy, gdy spodziewane korzyści z leczenia przeważają potencjalne ryzyko.

Specjalne środki ostrożności dotyczą następujących sytuacji.

**Mielosupresja:** nasilenie mielosupresji związanej ze stosowaniem karboplatyny jest ściśle uzależnione od czynności nerek. A zatem, pacjenci z upośledzoną czynnością nerek są bardziej narażeni na wystąpienie mielosupresji. Co więcej, mielosupresja, a zwłaszcza trombocytopenia (spadek liczby płytek krwi), ma cięższy przebieg u pacjentów jednocześnie leczonych innymi produktami o działaniu nefrotoksycznym, takimi jak antybiotyki aminoglikozydowe. U pacjentów uprzednio otrzymujących chemioterapię, u osób starszych i osłabionych istnieje zwiększone ryzyko, że działania toksyczne produktu Carboplatin Pfizer będą się dłużej utrzymywać i będą miały cięższy przebieg. W tych przypadkach może być konieczna redukcja dawki leku.

Nadir liczby płytek we krwi występuje zwykle pomiędzy 14 a 21 dniem od rozpoczęcia leczenia, nadir poziomu białych krwinek przypada na dni między 14. a 28. Jeśli liczba płytek spadnie poniżej 50,000/mm<sup>3</sup>, a liczba białych krwinek poniżej 2,000/mm<sup>3</sup>, należy rozważyć redukcję dawki o 25% lub przerwać leczenie aż do czasu, gdy parametry powrócą do wartości prawidłowych, co następuje zwykle po 5–6 tygodniach. W ciężkich przypadkach może być konieczne leczenie wspomagające transfuzjami preparatów krwi.

Z tego względu, istotne jest, aby badania czynności nerek oraz parametrów krwi (włącznie z liczbą płytek krwi, białych krwinek oraz poziomem hemoglobiny) były wykonywane przed leczeniem karboplatyną, w jego trakcie i po nim. W typowych przypadkach należy podawać kursy karboplatyny nie częściej niż raz w miesiącu.

W przypadku wystąpienia ciężkiej toksyczności hematologicznej można zastosować leczenie podtrzymujące, leki przeciwważące przeciw zakażeniom będącym powikłaniami występujących zaburzeń, przetoczenia produktów krwiopochodnych, autologiczne przeszczepienie szpiku, przeszczep obwodowych komórek macierzystych oraz leki hematopoetyczne.

**Nefrotoksyczność:** karboplatyna jest wydalana głównie z moczem, w związku z czym, u pacjentów otrzymujących produkt należy monitorować czynność nerek. Mimo działania nefrotoksycznego na ogół nie jest konieczne zmniejszenie dawki. W przeciwieństwie do terapii cisplatyną, nie jest wymagane stosowanie nawadniania przed leczeniem i po leczeniu, chociaż u niektórych pacjentów może wystąpić spadek klirensu kreatyniny. W grupie pacjentów z uszkodzeniem nerek w wyniku wcześniejszej chemioterapii częściej zdarzają się zaburzenia czynności nerek po karboplatynie.

**Neurotoksyczność:** w trakcie oraz po zakończeniu leczenia karboplatyną należy przeprowadzać regularne badania neurologiczne oraz badania słuchu, szczególnie u pacjentów wcześniej leczonych cisplatyną oraz u pacjentów powyżej 65. roku życia.

**Ototoksyczność:** jest zależna od dawki skumulowanej. Częstość oraz nasilenie zaburzeń słuchu rośnie wraz z podawaniem coraz większych i(lub) powtarzanych dawek karboplatyny lub w następstwie leczenia innym lekiem o działaniu ototoksycznym, cisplatyną. Zaleca się wykonywanie badań słuchu w trakcie leczenia. Istotne pogorszenie słuchu może wymagać modyfikacji dawek lub odstawienia produktu.

**Mutagenność i karcynogenność:** badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że karboplatyna ma działanie mutagenne i teratogenne. Nie potwierdzono natomiast karcynogennego wpływu karboplatyny, jednakże związki o podobnym mechanizmie działania do karboplatyny wykazują ten wpływ.

**Reakcje nadwrażliwości:** podobnie jak w przypadku innych związków mających postać kompleksu platyny, opisywano reakcje alergiczne na karboplatynę. Pacjentów otrzymujących karboplatynę należy monitorować w kierunku potencjalnych reakcji rzekomoanafilaktycznych, jak też powinny być łatwo dostępne urządzenia i leki do leczenia takich reakcji (np. leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy,

epinefryna, tlen).

**Działania na przewód pokarmowy:** karboplatyna może powodować wymioty. Częstość występowania i stopień nasilenia wymiotów można zredukować poprzez premedykację z zastosowaniem leków przeciwwymiotnych lub podanie karboplatyny w ciągłym wlewie dożylnym w okresie 24 godzin bądź podawanie tego leku dożylnie w dawkach podzielonych przez 5 kolejnych dni zamiast jednego wlewu dożylnego. Szczególnie skutecznymi lekami przeciwwymiotnymi mogą być selektywne inhibitory receptorów serotoninowych typu 3 (5-HT<sub>3</sub>) (np. ondansetron), a także podstawione benzamidy (np. metoklopramid); a u pacjentów z nasilonymi lub nawracającymi wymiotami można rozważyć leczenie skojarzone.

Podawanie karboplatyny w dawkach wyższych niż zalecane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może, w rzadkich przypadkach, prowadzić do zaburzeń widzenia, włącznie z całkowitą utratą wzroku. Zwykle kilka tygodni po odstawieniu leczenia następuje całkowite odzyskanie wzroku. W trakcie leczenia i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia karboplatyną kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczną antykoncepcję. W wyniku leczenia karboplatyną prawdopodobne jest wystąpienie nieodwracalnej niepłodności, o czym należy poinformować pacjentów.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Łączne stosowanie karboplatyny oraz innych leków upośledzających czynność szpiku kostnego może spowodować konieczność modyfikacji dawki w celu ograniczenia kumulacyjnego efektu toksycznego. Ponieważ karboplatyna może powodować zaburzenia czynności nerek, zaleca się unikać jej jednoczesnego stosowania wraz z antybiotykami aminoglikozydowymi lub innymi lekami o działaniu nefrotoksycznym.

Karboplatyna wchodzi w interakcję z aluminium, co przejawia się strącaniem czarnego osadu. Z tego względu igły, strzykawki, cewniki i inne elementy zestawów do wlewów dożylnych zawierające aluminium nie powinny być używane do podawania karboplatyny.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Istnieją dowody, że karboplatyna ma działanie embriotoksyczne i mutagenne, dlatego nie należy jej stosować u kobiet w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie metody antykoncepcji w trakcie leczenia oraz odpowiednio długo po zakończeniu leczenia karboplatyną. Jeśli leczenie karboplatyną jest prowadzone u kobiety ciężarnej lub jeśli ciąża rozpoczęła się w trakcie leczenia, pacjentkę należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Ponieważ nie ustalono, czy karboplatyna przenika do mleka matki, w czasie leczenia powinno się przerwać karmienie piersią.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Brak dostępnych danych. Jednakże, działania niepożądane związane z podawaniem karboplatyny, a zwłaszcza wymioty i mielosupresja, zwykle nie pozwalają pacjentom na prowadzenie normalnego życia społecznego lub pracę w trakcie leczenia i mogą zaburzać koncentrację i zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Wielu działań niepożądanych po zastosowaniu karboplatyny nie da się uniknąć ze względu na działania farmakologiczne produktu. Zazwyczaj są one odwracalne, jeżeli zostaną wcześniej wykryte.

Oslabienie czynności szpiku kostnego to reakcja toksyczna na karboplatynę, wymagająca zredukowania dawki produktu lub odroczenia podania kolejnego cyklu chemioterapii. Mielosupresja jest zazwyczaj

odwracalna i nie ulega kumulacji, gdy karboplatyna stosowana jest w monoterapii, z zalecaną częstością podawania.

Działania niepożądane uporządkowano według klasyfikacji układów-narządów.

Częstości występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1000$ ), bardzo rzadko ( $<1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

|                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><u>Zaburzenia serca</u></b><br><u>Często</u><br><br><u>Niezbyt często</u><br><br><u>Bardzo rzadko</u><br><br><u>Częstość nieznana</u>               | Zaburzenia sercowo-naczyniowe<br><br>Niewydolność serca (prowadząca do zgonu)<br><br>Zaburzenia rytmu serca<br><br>Zaburzenia niedokrwienne serca (np. zawał mięśnia sercowego, zatrzymanie czynności serca, dławica piersiowa, niedokrwienie mięśnia sercowego)       |
| <b><u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u></b><br><u>Bardzo często</u><br><br><br><u>Często</u><br><br><u>Rzadko</u><br><br><u>Częstość nieznana</u> | Zahamowanie czynności szpiku kostnego (leukopenia, neutropenia i małopłytkowość), niedokrwistość (około 26% wymagało przetoczenia krwi)<br><br>Krwawienie (prowadzące do zgonu $<1\%$ przypadków)<br><br>Zespół hemolityczno-mocznicowy<br><br>Gorączka neutropeniczna |
| <b><u>Zaburzenia układu nerwowego</u></b><br><u>Często</u><br><br><br><u>Niezbyt często</u>                                                            | Neuropatia obwodowa (głównie przeczulica), objawy ze strony OUN, inne zaburzenia czuciowe (np. zaburzenia smaku)<br><br>Udar mózgu (prowadzący do zgonu)                                                                                                               |
| <b><u>Zaburzenia oka</u></b><br><u>Często</u><br><br><u>Niezbyt często</u><br><br><u>Bardzo rzadko</u>                                                 | Zaburzenia widzenia<br><br>Przejęściowa utrata wzroku<br><br>Ślepotą korową                                                                                                                                                                                            |
| <b><u>Zaburzenia ucha i błędnika</u></b><br><u>Bardzo często</u><br><br><u>Często</u>                                                                  | Subkliniczny spadek ostrości słuchu w zakresie wysokich częstotliwości (4000–8000 Hz)<br><br>Ototosycyzność (szum w uszach, utrata słuchu)                                                                                                                             |
| <b><u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u></b><br><u>Często</u>                                                          | Zaburzenia oddechowe                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b><u>Zaburzenia żołądka i jelit</u></b><br><u>Bardzo często</u><br><br><u>Często</u>                                                                  | Nudności, wymioty, ból i skurcze brzucha<br><br>Biegunka, zaparcia, zapalenie błon śluzowych, zapalenie przełyku, zapalenie jamy ustnej                                                                                                                                |

|                                                                                    |                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u></b>                                    |                                                                                                                                                        |
| <u>Bardzo często</u>                                                               | Wzrost stężenia azotu mocznikowego we krwi, spadek klirensu kreatyniny, wzrost stężenia kwasu moczowego w osoczu                                       |
| <u>Często</u>                                                                      | Wzrost stężenia kreatyniny w osoczu, zaburzenia układu moczowo-płciowego                                                                               |
| <u>Bardzo rzadko</u>                                                               | Ostra niewydolność nerek                                                                                                                               |
| <b><u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u></b>                                 |                                                                                                                                                        |
| <u>Bardzo często</u>                                                               | Łysienie                                                                                                                                               |
| <u>Często</u>                                                                      | Odczyny skórne                                                                                                                                         |
| <b><u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u></b>                    |                                                                                                                                                        |
| <u>Bardzo często</u>                                                               | Ból mięśni                                                                                                                                             |
| <u>Często</u>                                                                      | Ból stawów                                                                                                                                             |
| <b><u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u></b>                                  |                                                                                                                                                        |
| <u>Bardzo często</u>                                                               | Zaburzenia elektrolitowe (hipokalemia, hipokalcemia, hiponatremia, hipomagnezemia)                                                                     |
| <u>Rzadko</u>                                                                      | Jadłowstręt                                                                                                                                            |
| <u>Częstość nieznana</u>                                                           | Odwodnienie                                                                                                                                            |
| <b><u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u></b>                                   |                                                                                                                                                        |
| <u>Często</u>                                                                      | Zakażenia (prowadzące do zgonu <1% przypadków)                                                                                                         |
| <u>Bardzo rzadko</u>                                                               | Posocznica                                                                                                                                             |
| <b><u>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</u></b> |                                                                                                                                                        |
| <u>Bardzo rzadko</u>                                                               | Wtórne nowotwory złośliwe związane z leczeniem                                                                                                         |
| <b><u>Zaburzenia naczyniowe</u></b>                                                |                                                                                                                                                        |
| <u>Niezbyt często</u>                                                              | Zator (prowadzący do zgonu)                                                                                                                            |
| <u>Częstość nieznana</u>                                                           | Nadciśnienie tętnicze                                                                                                                                  |
| <b><u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u></b>                          |                                                                                                                                                        |
| <u>Bardzo często</u>                                                               | Astenia, ból                                                                                                                                           |
| <u>Często</u>                                                                      | Gorączka i dreszcze                                                                                                                                    |
| <u>Niezbyt często</u>                                                              | Odczyny w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie, obrzęk i ból), zespół grypopodobny                                                                   |
| <u>Bardzo rzadko</u>                                                               | Martwica związana z wynaczynieniem leku                                                                                                                |
| <u>Częstość nieznana</u>                                                           | Uczucie rozbicia                                                                                                                                       |
| <b><u>Zaburzenia układu immunologicznego</u></b>                                   |                                                                                                                                                        |
| <u>Często</u>                                                                      | Reakcje alergiczne (reakcje rzekomoanafilaktyczne, skurcz oskrzeli, hipotonia, gorączka bez przyczyny (gorączka polekowa), pokrzywka, wysypka, rumień, |

|                                                                            |                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
|                                                                            | świad)                                                               |
| <b><u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u></b><br><u>Bardzo często</u> | Wzrost aktywności enzymów wątrobowych (fosfatazy alkalicznej, AspAT) |
| <u>Często</u>                                                              | Wzrost stężenia bilirubiny, zaburzenia czynności wątroby             |

#### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego:*

Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest głównym działaniem niepożądanym karboplatyny, ograniczającym dawkę produktu. Małopłytkowość (liczba płytek krwi poniżej  $50 \times 10^9/l$ ) występuje u 25% pacjentów, którym podawano karboplatynę jako jedyny produkt cytostatyczny, w najwyższej zalecanej dawce. Najniższą liczbę płytek obserwowano między 14. a 21. dniem po podaniu produktu. Liczba płytek odbudowuje się zazwyczaj po 35 dniach od zakończenia leczenia. Leukopenia (liczba leukocytów poniżej  $2 \times 10^9/l$ ) występuje u 14% pacjentów. Najniższą liczbę leukocytów zazwyczaj obserwuje się między 14. a 21. dniem po podaniu produktu. Liczba leukocytów zazwyczaj ulega normalizacji w ciągu około 28 dni lub do 42 dni. U 18% pacjentów występuje neutropenia (liczba granulocytów obojętnochłonnych poniżej  $1 \times 10^9/l$ ). Jednoczesne stosowanie karboplatyny i innych leków mielosupresyjnych może nasilać zahamowanie czynności szpiku.

Niedokrwistość ze stężeniem hemoglobiny poniżej 11 g/dl występuje u 71% pacjentów z prawidłowym wyjściowym stężeniem hemoglobiny. Wzrost liczby przypadków występowania niedokrwistości koreluje z ekspozycją na karboplatynę. Toksyczne działanie na szpik kostny jest silniejsze u wcześniej leczonych pacjentów, szczególnie u pacjentów leczonych cisplatyną i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Podwyższone ryzyko wystąpienia leukopenii i małopłytkowości występuje u pacjentów ze złym stanem czynnościowym. U około 25% pacjentów konieczne było zastosowanie leczenia objawowego z przetoczeniem krwi.

#### *Zaburzenia układu nerwowego:*

W trakcie leczenia karboplatyną przeczulica, wywołana przez cisplatynę lub występująca przed rozpoczęciem leczenia, może się utrzymywać lub ulegać nasileniu. Wydaje się, że przeczulica występuje częściej u pacjentów powyżej 65 roku życia, leczonych wcześniej cisplatyną oraz u pacjentów długotrwale leczonych karboplatyną. W trakcie leczenia karboplatyną, u 50% pacjentów z występującą wcześniej neurotoksycznością, wywołaną przez cisplatynę, nie zaobserwowano cech dodatkowego nasilenia objawów. Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. senność, lęk i depresja) są opisywane u 5% pacjentów; wydaje się, że te objawy są związane ze stosowaniem leków przeciwwymiotnych. U pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone, obejmujące karboplatynę, częściej występują neurologiczne działania niepożądane. Może być to związane z dłuższym całkowitym okresem wchłaniania produktu.

#### *Zaburzenia oka:*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, leczonych wysoką dawką karboplatyny, może dojść do zaburzeń widzenia i przejściowej utraty wzroku.

#### *Zaburzenia ucha i błędnika:*

W trakcie leczenia karboplatyną może dojść do utrzymywania się lub nasilenia utraty słuchu spowodowanej wcześniejszym leczeniem cisplatyną. Klinicznie istotną utratę słuchu opisywano u dzieci otrzymujących karboplatynę w dawkach wyższych od zalecanych dawek, w skojarzeniu z innymi lekami ototoksycznymi.

#### *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:*

Bardzo rzadko opisywano zwłóknienie płuc, objawiające się uciskiem w klatce piersiowej i dusznością. Należy wziąć pod uwagę tę możliwość po wykluczeniu nadwrażliwości płuc (patrz punkt *Zaburzenia układu immunologicznego*).

#### *Zaburzenia żołądka i jelit:*

Wymioty opisywano u 65% pacjentów przyjmujących karboplatinę, przy czym były one ciężkie u 1/3 pacjentów. Wydaje się, że predysponowani do wystąpienia wymiotów są pacjenci wcześniej leczeni cytostatykami w wysokim stopniu emetogennymi (szczególnie pacjenci leczeni cisplatyną). Zazwyczaj objawy występują w ciągu 6–12 godzin od podania karboplatyny i zazwyczaj ustępują przed upływem 24 godzin od podania produktu. Premedykacja lekami przeciwwymiotnymi może zmniejszać nasilenie objawów. Podawanie karboplatyny w postaci długotrwałego wlewu dotętniczego, ciągłego wlewu dożylnego lub podawania dożylnego produktu w dawkach podzielonych w ciągu 5 kolejnych dni może zmniejszać ryzyko wystąpienia wymiotów. Prawdopodobieństwo wystąpienia wymiotów rośnie, gdy karboplatyna podawana jest jednocześnie z innymi lekami o działaniu wymiotnym.

#### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych:*

Toksyczność nerkowa zazwyczaj nie ogranicza dawki produktu. W przeciwieństwie do podawania cisplatyny, w przypadku podawania karboplatyny nawadnianie pacjenta przed leczeniem i po nim nie jest konieczne. Jednakże u około 6% pacjentów obserwuje się wzrost klirensu kreatyniny, a obserwowano także wzrost stężenia kreatyniny w osoczu krwi oraz azotu mocznikowego we krwi. U około połowy pacjentów ten wzrost jest zazwyczaj łagodny i ustępuje samoistnie. W trakcie leczenia karboplatiną, u 27% pacjentów, u których przed rozpoczęciem leczenia karboplatiną klirens kreatyniny wynosił  $\geq 60$  ml/min, dochodzi do spadku klirensu kreatyniny. Działanie nefrotoksyczne jest silniej wyrażone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w wywiadzie.

#### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:*

Obserwowano spadek stężenia sodu, magnezu, potasu i wapnia w osoczu, ale bez towarzyszących objawów klinicznych. Wraz z karboplatiną nie uzupełniano elektrolitów. Chemioterapia skojarzona nie zwiększyła częstotliwości występowania zaburzeń elektrolitowych. Otrzymano spontaniczne zgłoszenia przypadków wczesnej hiponatremii. Chociaż nie ustalono, czy hiponatremia jest zależna od karboplatyny, czy od innych czynników (diureza, zaburzenia oddechowe, nowotwór itp.), w przypadku leczenia karboplatiną należy wziąć pod uwagę możliwość jej wystąpienia, szczególnie u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka, np. jednoczesnym leczeniem lekami moczopędnymi. Zazwyczaj hiponatremia ustępowała po uzupełnieniu soli lub ograniczeniu podaży wody.

#### *Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy):*

W powiązaniu z terapią wielolekową opisywano występowanie innych pierwotnych nowotworów złośliwych; ich związek przyczynowy z karboplatiną jest niepewny.

#### *Zaburzenia układu immunologicznego:*

Opisywano reakcje alergiczne na karboplatinę, podobne do występujących po leczeniu innymi związkami zawierającymi platynę. W ciągu kilku minut po podaniu produktu występowały reakcje nadwrażliwości. Częstotliwość występowania reakcji alergicznych może rosnąć w przypadku wcześniejszego stosowania związków platyny, aczkolwiek obserwowano reakcje alergiczne po pierwszym podaniu karboplatyny. Skuteczne postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji alergicznych polegało na podawaniu standardowego zestawu: adrenaliny, glikokortykoidów i leków przeciwhistaminowych.

#### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:*

Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby opisywano u pacjentów z prawidłowymi wyjściowymi wynikami tych badań, w tym podwyższone stężenie bilirubiny w osoczu (5% pacjentów), AspAT (15% pacjentów) i fosfatazy zasadowej w osoczu (24% pacjentów). Zmiany te były zazwyczaj łagodne i ustępowały samoistnie u około 50% pacjentów. W trakcie leczenia podwyższone wyniki badań czynnościowych wątroby zazwyczaj ulegają normalizacji. Znaczne nieprawidłowości w wynikach badań

czynnościowych wątroby opisywano u pacjentów leczonych wysokimi dawkami karboplatyny i po autologicznym przeszczepieniu szpiku kostnego.

#### *Inne działania niepożądane:*

U 1% pacjentów odnotowano zgon w powiązaniu ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (niewydolnością serca, zatorami, udarem mózgu). Nie wiadomo, czy te zdarzenia były związane z leczeniem cytostatycznym, czy z chorobą podstawową.

U pacjentów leczonych terapią skojarzoną obejmującą karboplatynę, zdarzenia niepożądane mogą występować częściej.

### **4.9 Przedawkowanie**

Nie jest znane antidotum, jakie można zastosować po przedawkowaniu karboplatyny. Ostre przedawkowanie karboplatyny może spowodować nasilenie jej spodziewanych objawów toksyczności (np. ciężką supresję szpiku, oporne na leczenie nudności i wymioty, ciężkie działania toksyczne na układ nerwowy i narządy zmysłów, niewydolność wątroby, niewydolność nerek itp.). W wyniku tych zaburzeń może nastąpić zgon. Hemodializa jest skuteczna jedynie w okresie do 3 godzin po podaniu leku ze względu na szybkie i znacznego stopnia wiązanie się platyny z białkami osocza. Odpowiednia interwencja terapeutyczna może być konieczna w przypadku wystąpienia powikłań, takich jak mielosupresja oraz niewydolność nerek i wątroby. Może pojawić się biegunka i wypadanie włosów. Ponieważ stosowanie karboplatyny w dawkach wyższych niż zalecane było związane z utratą wzroku, dokładność przy obliczaniu dawkowania jest niezwykle istotna (patrz również punkt 4.4).

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA02.

Karboplatyna jest nieorganicznym kompleksem metalu ciężkiego, zawierającym centralny atom platyny. Karboplatyna jest pochodną cisplatyny drugiej generacji, o potwierdzonej aktywności przeciwnowotworowej. Karboplatyna posiada podobne właściwości biochemiczne do cisplatyny, polegające głównie na indukcji wytwarzania wiązań krzyżowych między obydwojema niciami DNA, które modyfikują strukturę i zaburzają syntezę DNA.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Eliminacja: po podaniu dożylnym pojedynczej dawki we wlewie trwającym jedną godzinę, stężenie całkowitej platyny oraz wolnej platyny w osoczu obniża się dwufazowo, według reguł kinetyki reakcji pierwszego rzędu. Dla wolnej platyny, czas półtrwania w pierwszej fazie ( $t_{1/2\alpha}$ ) wynosi około 90 minut, a w drugiej fazie ( $t_{1/2\beta}$ ) – około 6 godzin. Eliminacja platyny całkowitej zachodzi z podobnym czasem półtrwania w pierwszej fazie, z kolei w drugiej fazie czas półtrwania platyny całkowitej może przekroczyć 24 godziny.

Karboplatyna jest wydalana głównie przez nerki. Większa część leku jest wydalana w trakcie pierwszych sześciu godzin po podaniu, a około 59–70% podanej karboplatyny może być odzyskane z moczu w ciągu 24 godzin. 32% podanego leku jest wydalane w postaci niezmienionej. Zaleca się redukcję dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Karboplatyna wiąże się z białkami w mniejszym stopniu niż cisplatyna. Z początku, wiązanie z białkami jest słabe – około 29% karboplatyny wiąże się z białkami w pierwszych 4 godzinach po podaniu. Po upływie 24 godzin odsetek procentowy związanego leku wynosi 85–89%.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dawka LD<sub>50</sub> karboplatyny podawana dożylnie lub dootrzewnowo u myszy wahała się między 131 a 170 mg/kg, z kolei przy podawaniu dożylnym u szczurów wynosiła ona od 61 do 85 mg/kg. Badania prowadzone na zwierzętach wykazały, że karboplatyna ma działanie mutagenne i teratogenne. Nie potwierdzono natomiast rakotwórczego potencjału karboplatyny, jednakże związki o podobnym mechanizmie działania wykazują ten wpływ.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Karboplatyna wchodzi w interakcję z aluminium, powodując strącanie czarnego osadu. Nie donoszono o występowaniu innych niezgodności.

Igły, strzykawki, cewniki i inne elementy zestawów do wlewów dożylnych zawierające aluminium nie powinny być używane do podawania karboplatyny.

### 6.3 Okres ważności

2 lata

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, chronić od światła.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka polipropylenowa, zamknięta halobutyłowym korkiem z aluminiowym kapslem typu flip-off w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę po 5 ml lub 15 ml lub 45 ml roztworu.

### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Po rozcieńczeniu można przechowywać do 8 godzin w temperaturze poniżej 25°C lub do 24 godzin w lodówce.

#### Specjalne środki ostrożności w przypadku długotrwałego wlewu dożylnego

Produkt Carboplatin Pfizer rozcieńczony w 0,9% roztworze chlorku sodu i przechowywany w temperaturze 25°C ulega w ciągu 24 godzin degradacji w około 5% w porównaniu ze stężeniem pierwotnym.

Uznaje się ponadto, że 0,9% roztwory chlorku sodu nie są odpowiednie do wlewu z karboplatyny, nie tylko ze względu na straty substancji czynnej, ale także na możliwość przekształcenia w cisplastyne, co grozi zwiększoną toksycznością.

**Zaleca się zatem, aby nie rozcieńczać karboplatyny w 0,9% roztworze chlorku sodu w przypadku długotrwałego wlewu dożylnego.**

#### Sposób podawania

Karboplatyna jest lekiem cytostatycznym, zaleca się więc zachowanie odpowiednich środków bezpieczeństwa w trakcie stosowania.

Karboplatynę, roztwór do wstrzykiwań 10 mg/ml, można rozcieńczać bezpośrednio przed podaniem w wodzie do wstrzykiwań, w 0,9% roztworze chlorku sodu lub w 5% roztworze glukozy w celu sporządzenia roztworu do **krótkotrwałego wlewu dożylnego** o końcowych stężeniach tak niskich jak 0,5 mg/ml. W celu zmniejszenia niebezpieczeństwa skażenia mikrobiologicznego zaleca się, aby dalszego rozcieńczania dokonywać bezpośrednio przed użyciem i rozpoczynać wlew jak najszybciej po otrzymaniu roztworu gotowego do użycia. Przeprowadzanie wlewu należy zakończyć w ciągu 24 godzin od przygotowania roztworu, a wszelkie pozostałości usunąć.

Tak jak wszystkie inne leki przeciwnowotworowe, Carboplatin Pfizer może być przygotowywany do podania jedynie przez wyszkolony personel, w miejscu wydzielonym specjalnie w tym celu (najlepiej w kabinie z laminarnym systemem przepływu powietrza, przystosowanej do przygotowywania produktów cytostatycznych).

Personel powinien nosić rękawiczki ochronne. W przypadku zetknięcia się produktu z powierzchnią skóry lub błon śluzowych należy natychmiast przemyć taką powierzchnię dużą ilością wody z mydłem.

Zaleca się, aby kobiety ciężarne należące do personelu unikały jakiegokolwiek kontaktu z produktami cytostatycznymi, takimi jak karboplatyna.

Zaleca się stosowanie strzykawek z przyłączami typu Luer-Lock. Należy stosować igły o dużej średnicy w celu minimalizacji różnicy ciśnień oraz zapobiegania wytrącaniu się pęcherzyków gazu.

Wszystkie przyrządy używane do sporządzania roztworów Carboplatin Pfizer lub używane do pobierania ludzkich wydalin powinny być usuwane w polietylenowych torbach z możliwością podwójnego zamknięcia i spopielone w temperaturze 1100°C.

#### Sposób postępowania w razie przypadkowego wylania produktu

W razie wylania roztworu produktu, istotne jest, aby ograniczyć dostęp do miejsca zdarzenia. Personel powinien założyć dwie pary rękawiczek (z gumy lateksowej), maski do oddychania oraz fartuchy i okulary ochronne. Rozprzestrzenianie się wylanego płynu należy zatamować przy pomocy materiału absorbującego, na przykład papieru, trocin lub żwirku absorpcyjnego (wyściółki dla zwierząt). Można również użyć: 3-molowego kwasu siarkowego, 0,3-molowego nadmanganianu potasu (2:1) lub 5% podchlorynu sodowego. Używany materiał absorpcyjny i wszystkie pozostałe usuwane materiały należy zebrać, włożyć do plastikowych pojemników, szczelnie zamknąć i odpowiednio oznaczyć. Odpady zawierające cytostatyki są traktowane jako niebezpieczne lub toksyczne i powinny być wyraźnie oznakowane etykietą o następującej treści: „ODPADY ZAWIERAJĄ CYTOSTATYKI. SPOPIELIĆ W 1100°C”. Odpady należy zutylizować w temperaturze 1100°C przez co najmniej jedną sekundę. Miejsce, gdzie rozlano produkt, należy umyć z wykorzystaniem dużej ilości wody.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pfizer Europe MA EEIG  
Ramsgate Road  
Sandwich, Kent CT13 9NJ  
Wielka Brytania

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

4774

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/  
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

31.12.1999r./22.03.2005r./08.02.2006r./17.12.2008r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**