

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Carbomedac, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml zawiera 10 mg karboplatyny (*Carboplatinum*).

1 fiolka z 5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg karboplatyny.

1 fiolka z 15 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 150 mg karboplatyny.

1 fiolka z 45 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 450 mg karboplatyny.

1 fiolka z 60 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 600 mg karboplatyny.

1 fiolka ze 100 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 1 000 mg karboplatyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Carbomedac 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest przezroczystym, bezbarwnym lub jasno żółtym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Carbomedac koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, jest wskazany w leczeniu następujących nowotworów złośliwych:

- zaawansowany rak jajnika pochodzenia nabłonkowego
 - a. leczenie pierwszego rzutu
 - b. leczenie drugiego rzutu, po niepowodzeniu leczenia innymi lekami.
- drobnokomórkowy rak płuca

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Karboplatinę należy stosować wyłącznie dożylnie. Zalecana dawka karboplatyny u wcześniej nie leczonych pacjentów dorosłych z prawidłową czynnością nerek wynosi 400 mg/m² pc., jako pojedyncza dawka podawana w infuzji dożylniej przez 15 - 60 minut. Alternatywnie, patrz wzór Calverta poniżej:

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

Docelowa wartość AUC	Planowana chemioterapia	Status leczenia pacjenta
5 – 7 mg/ml x min.	monoterapia karboplatiną	wcześniej nie leczony
4 – 6 mg/ml x min.	monoterapia karboplatiną	wcześniej leczony
4 – 6 mg/ml x min.	karboplatyna plus cyklofosfamid	wcześniej nie leczony

Uwaga: Całkowita dawka karboplatyny, za pomocą wzoru Calverta, obliczona jest w mg, nie w mg/m² pc.

Nie wolno stosować wzoru Calverta u pacjentów, którzy wcześniej leczeni byli następującymi schematami leczenia:

- mitomycyna C,
- nitrozomocznik,
- leczenie skojarzone doksorubicyną/cyklofosfamidem/cisplatiną,
- leczenie skojarzone 5. lub więcej lekami,
- radioterapia ≥ 4500 radów, zogniskowana w polu o wymiarach 20 x 20 cm lub więcej niż jednym polu.

Leczenie karboplatiną należy przerwać w przypadku guza nie odpowiadającego na leczenie, progresji choroby i (lub) wystąpienia nie tolerowanych działań niepożądanych.

Leczenia nie należy powtarzać przed upływem czterech tygodni od poprzedniego kursu karboplatyny i (lub) zanim liczba neutrofilów wyniesie co najmniej 2 000 komórek/mm³, a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm³.

Zaleca się zmniejszenie początkowej dawki o 20 – 25 % w przypadku tych pacjentów, u których występują czynniki ryzyka, takie jak wcześniejsze leczenie powodujące mielosupresję i niski stopień stanu sprawności pacjenta (skala ECOG-Zubrod 2 – 4 lub Karnofsky’ego poniżej 80).

W celu dostosowania dawki w przyszłości, zaleca się określenie hematologicznego nadiru za pomocą cotygodniowych badań obrazu krwi podczas początkowych kursów leczenia karboplatiną.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 60 ml/min. istnieje większe ryzyko mielosupresji. Optymalne stosowanie karboplatyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wymaga odpowiedniego dostosowania dawkowania i częstego monitorowania zarówno nadiru hematologicznego jak i czynności nerek. W przypadku wskaźnika przesączania kłębuszkowego < 30 ml/min, karboplatyny nie należy podawać w ogóle.

Leczenie skojarzone

Optymalne stosowanie karboplatyny w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu mielosupresyjnym wymaga dostosowania dawkowania zależnie od obranych zasad leczenia i schematu leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie można podać zaleceń dawkowania ze względu na niewystarczające doświadczenie dotyczące stosowania karboplatyny u dzieci.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawkowania na początku lub w późniejszym okresie leczenia może być konieczne w zależności od stanu fizycznego pacjenta.

Rozcieńczenie i odtwarzanie

Patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nie wolno stosować karboplatyny:

- u pacjentów z nadwrażliwością na karboplatinę i (lub) inne związki zawierające platynę
- podczas laktacji (patrz punkt 4.6)
- u pacjentów z istniejącymi wcześniej ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min.)
- u pacjentów z ciężką mielosupresją
- u pacjentów z krwawiącymi guzami

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Karboplatinę powinny podawać osoby mające doświadczenie w stosowaniu leczenia przeciwnowotworowego.

Mielosupresja spowodowana karboplatiną jest ściśle związana z klirensem nerkowym leku. U pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek lub otrzymujących jednocześnie inne leki potencjalnie nefrotoksyczne wystąpienie cięższej i dłuższej trwającej mielotoksyczności jest bardziej prawdopodobne. W związku z tym przed leczeniem i w trakcie leczenia należy dokładnie ocenić parametry czynności nerek. W normalnych warunkach nie należy powtarzać kursów karboplatyny częściej niż co miesiąc. Po podaniu karboplatyny występuje małopłytkowość, leukopenia i niedokrwistość. Zaleca się częstą kontrolę morfologii krwi obwodowej podczas leczenia i po zakończeniu leczenia karboplatiną. Leczenie karboplatiną w skojarzeniu z innymi lekami mielosupresyjnymi należy bardzo dokładnie zaplanować w odniesieniu do dawkowania i czasu w celu zminimalizowania działań addytywnych. U pacjentów z ciężką mielosupresją może być wymagane wspomagające leczenie transfuzją krwi.

Karboplatyna może powodować nudności i wymioty. Istnieją doniesienia o użyteczności premedykacji lekami przeciwwymiotnymi w zmniejszaniu częstości występowania i nasilenia tych działań. Karboplatyna może powodować zaburzenia czynności nerek i wątroby.

Bardzo duże dawki karboplatyny (> 5-krotność dawki zalecanej w monoterapii) powodowały ciężkie zaburzenia czynności nerek i wątroby. Chociaż nie zebrano dowodów klinicznych na złożoną nefrotoksyczność, to jednak zaleca się nie łączyć karboplatyny z aminoglikozydami lub innymi lekami o działaniu nefrotoksycznym.

Niezbyt często zgłaszano reakcje uczuleniowe na karboplatinę, np. wysypkę rumieniową, gorączkę bez określonej przyczyny lub świąd. Rzadko występowała anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy i reakcje rzekomoanafilaktyczne obejmujące skurcz oskrzeli, pokrzywkę i obrzęk twarzy. Takie reakcje są podobne do reakcji obserwowanych po podaniu innych leków zawierających platynę i mogą wystąpić w ciągu kilku minut. Częstość występowania reakcji alergicznych może się zwiększyć w przypadku wcześniejszej ekspozycji na lek zawierający platynę, jednak reakcje uczuleniowe obserwowano także już po pierwotnej ekspozycji na karboplatinę. Pacjentów należy objąć ścisłą obserwacją możliwych reakcji uczuleniowych i stosować odpowiednie leczenie wspomagające.

Nie badano możliwości działania rakotwórczego karboplatyny, ale zgłaszano działanie rakotwórcze w przypadku związków o podobnym mechanizmie działania i podobnej mutagenności.

Dzieci i młodzież

Nie udowodniono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności podawania karboplatyny u dzieci.

Środki ostrożności

Należy ściśle kontrolować morfologię krwi obwodowej oraz wykonywać badania czynności nerek i wątroby. Zaleca się badania liczby krwinek na początku leczenia i raz w tygodniu podczas leczenia, aby ocenić nadciśnienie, hematologiczny w celu dostosowania następnej dawki.

Ponadto należy regularnie dokonywać oceny neurologicznej pacjenta.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U pacjentów otrzymujących równocześnie inne leki nefrotoksyczne istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia cięższej i dłuższej trwającej nefrotoksyczności. Nie zaleca się stosowania karboplatyny z aminoglikozydami lub innymi lekami o działaniu nefrotoksycznym.

Należy unikać równoczesnego podawania karboplatyny i środków chelatujących, ponieważ może teoretycznie prowadzić do zmniejszenia działania przeciwnowotworowego karboplatyny. Jednak sole dietylo-ditiokarbaminianu w doświadczeniach na zwierzętach i w klinicznym stosowaniu nie wpływały na działanie przeciwnowotworowe karboplatyny.

Zmniejszenie stężenia fenytoiny w surowicy obserwowano w przypadku równoczesnego podawania karboplatyny i fenytoiny. Może to prowadzić do ponownego wystąpienia napadów padaczkowych i może wymagać zwiększenia dawki fenytoiny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania karboplatyny w okresie ciąży: wykazano embriotoksyczne i teratogenne działanie karboplatyny u szczurów. Jeśli karboplatyna jest stosowana w okresie ciąży, należy uprzedzić pacjentkę o potencjalnym zagrożeniu dla płodu. Należy zalecić kobietom w wieku rozrodczym stosowanie środków antykoncepcyjnych w celu uniknięcia ciąży.

Wykazano mutagenne działanie karboplatyny *in vivo* i *in vitro*. W przypadku kobiet, które są w ciąży lub zaszły w ciążę podczas leczenia, należy zapewnić konsultacje genetyczne.

Laktacja

Nie wiadomo, czy karboplatyna jest wydzielana do mleka kobiet karmiących. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia karboplatyną.

Płodność

Karboplatyna jest genotoksyczna. Dlatego też wskazane jest, aby mężczyźni leczeni karboplatyną wstrzymali się z prokreacją podczas leczenia i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia oraz zwrócili się o poradę w sprawie zamrożenia spermy, w związku z możliwością nieodwracalnej bezpłodności związanej z leczeniem karboplatyną.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Karboplatyna może powodować nudności i wymioty pośrednio zaburzając zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych przedstawionych poniżej podano na podstawie zbiorczych danych uzyskanych w dużej grupie pacjentów z różnymi czynnikami rokowniczymi przed leczeniem.

Zastosowano następujące częstości:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

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

Niezbyt często: Po podaniu karboplatyny w monoterapii lub w terapii skojarzonej zgłaszano wtórne nowotwory (nie ustalono związku przyczynowego).

Bardzo rzadko: Zgłaszano wystąpienie ostrej białaczki promielocytowej 6 lat po stosowaniu karboplatyny w monoterapii i wcześniejszej radioterapii.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: Mielosupresja jest działaniem toksycznym karboplatyny ograniczającym wielkość dawki. Mielosupresja może mieć cięższą postać i utrzymywać się dłużej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, intensywnie wcześniej leczonych, w złym stanie ogólnym i w wieku ponad 65 lat. Mielosupresja pogarsza się podczas równoczesnego stosowania karboplatyny z innymi lekami o działaniu mielosupresyjnym. Mielosupresja jest zwykle odwracalna i nie ulega kumulacji w przypadku stosowania karboplatyny w monoterapii i w zalecanej dawce i częstości podawania. Przy podawaniu maksymalnej tolerowanej dawki karboplatyny w monoterapii, małopłytkowość z nadirem liczby płytek poniżej $50 \times 10^9/l$ występuje u około jednej trzeciej pacjentów. Nadir zwykle występuje pomiędzy 14. i 21. dniem, z poprawą w ciągu 35 dni od rozpoczęcia leczenia. Leukopenia występuje u około 20 % pacjentów, ale poprawa od dnia wystąpienia nadiru (14. – 28. dzień) może być wolniejsza i zwykle występuje w ciągu 42 dni od rozpoczęcia leczenia. Neutropenia z liczbą granulocytów mniejszą niż $1 \times 10^9/l$ występuje u około jednej piątej pacjentów. Wartości hemoglobiny mniejszą niż 9,5 mg/100 ml obserwowano u 48 % pacjentów z prawidłowymi wartościami przed rozpoczęciem leczenia. Niedokrwistość występuje często i może się kumulować.

Często: Ponadto zgłaszano powikłania krwotoczne, zwykle małe.

Niezbyt często: Czasami zgłaszano infekcyjne powikłania.

Rzadko: Zgłaszano przypadki neutropenii z gorączką. Występowały pojedyncze przypadki zagrażających życiu zakażeń i krwawień.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo często: Toksyczne działanie na nerki nie jest zwykle przyczyną ograniczającą wielkość dawki u pacjentów otrzymujących karboplatynę, ani nie wymaga działań zapobiegawczych takich jak nawadnianie dużymi ilościami płynów lub wymuszona diureza. Niemniej jednak może wystąpić wzrost stężenia mocznika we krwi lub kreatyniny w surowicy krwi.

Często: Mogą wystąpić zaburzenia czynności nerek objawiające się spadkiem klirensu kreatyniny poniżej 60 ml/min. Częstość występowania i nasilenie nefrotoksyczności może zwiększać się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia karboplatyną. Nie wiadomo, czy odpowiedni program nawodnienia może wyeliminować takie działanie, ale zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia jest wymagane w przypadku umiarkowanych zmian czynności nerek (klirens kreatyniny 30 – 59 ml/min.). Karboplatyna jest przeciwwskazana u pacjentów z klirensem kreatyniny < 30 ml/min.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: Obniżenie stężenia elektrolitów w surowicy (sód, magnez, potas i wapń) zgłaszano po leczeniu karboplatiną. Spadki stężeń nie były na tyle istotne, aby spowodować wystąpienie objawów klinicznych.

Rzadko: Zgłaszano przypadki hiponatremii.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: Nudności bez wymiotów występują u około jednej czwartej pacjentów otrzymujących karboplatinę, wymioty zgłaszano u ponad połowy pacjentów, a u około jednej trzeciej występują ciężkie wymioty. Nudności i wymioty zwykle ustępują w ciągu 24 godzin po leczeniu i zwykle można je łagodzić (i im przeciwdziałać) stosując leki przeciwwymiotne. U jednej czwartej pacjentów nie występują żadne nudności ani wymioty. Wymioty, których nie można kontrolować za pomocą leków obserwowano tylko u 1 % pacjentów. Wydaje się, że wymioty występują częściej u pacjentów wcześniej leczonych, szczególnie u pacjentów wcześniej leczonych cisplatyną. Bolesne zaburzenia żołądkowo-jelitowe występowały u 17 % pacjentów.

Często: Biegunka (6 %), zaparcie (4 %), zapalenie błon śluzowych.

Rzadko: Zmiany smaku. Zgłaszano przypadki jadłowstrętu.

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: Zgłaszano reakcje uczuleniowe na karboplatinę u mniej niż 2 % pacjentów np. wysypka skórna, pokrzywka, rumień, gorączka bez określonej przyczyny lub świąd.

Rzadko: Występowała anafilaksja, wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy lub reakcje rzekomoanafilaktyczne obejmujące skurcz oskrzeli, pokrzywkę i obrzęk twarzy (patrz ostrzeżenia).

Zaburzenia ucha i błędnika

Bardzo często: Podkliniczne obniżenie ostrości słuchu, obejmujące ubytek słuchu w zakresie wysokich częstotliwości (4000 – 8000 Hz) określony za pomocą audiogramu zgłaszano u 15 % pacjentów leczonych karboplatiną.

Często: Tylko u 1 % pacjentów obserwowano objawy kliniczne, w większości jako szумы w uszach. U pacjentów leczonych wcześniej cisplatyną, u których występował ubytek słuchu związany z tym leczeniem, zaburzenia słuchu były trwałe lub ulegały pogorszeniu. W przypadku podawania dawek karboplatyny większych niż zalecane w skojarzeniu z innymi ototoksycznymi lekami zgłaszano klinicznie istotną utratę słuchu u pacjentów pediatrycznych.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Częstość występowania neuropatii obwodowych po leczeniu karboplatiną wynosi 6 %. U większości pacjentów neurotoksyczność jest ograniczona do parestezji i zmniejszenia głębokich odruchów ścięgniastych. Częstość i nasilenie tych działań niepożądanych wzrasta u pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów leczonych wcześniej cisplatyną. Parestezje występujące przed rozpoczęciem leczenia karboplatiną, szczególnie, jeśli związane są z wcześniejszym leczeniem cisplatyną, mogą utrzymywać się lub nasilać podczas leczenia karboplatiną.

Niezbędnie często: Zgłaszano objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, jednak często wydają się one związane z jednoczesnym leczeniem przeciwwymiotnym.

Zaburzenia oka

Rzadko: Zgłaszano przemijające zaburzenia wzroku, czasami obejmujące przemijającą utratę wzroku, w związku z leczeniem platyną. Zwykle wiąże się to z dużą dawką leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: Zdarzenia sercowo-naczyniowe (niewydolność serca, zatorowość) oraz zdarzenia mózgowo-naczyniowe (udar mózgu) zgłaszano w pojedynczych przypadkach (nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego z karboplatiną). Zgłaszano pojedyncze przypadki nadciśnienia.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często: Nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby (zwykle łagodne lub umiarkowane) zgłaszano w związku z karboplatiną u około jednej trzeciej pacjentów z prawidłowymi wartościami przed rozpoczęciem leczenia. Częściej zwiększona jest aktywność fosfatazy alkalicznej niż ALAT, AspT lub stężenie całkowitej bilirubiny. Większość takich nieprawidłowości ustępuje samoistnie podczas kursu leczenia.

Rzadko: Ciężką niewydolność wątroby (w tym ostrą martwicę wątroby) zgłaszano po podaniu większych niż zalecane dawek karboplatyny.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: Łysienie.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Hiperurikemia jest obserwowana u około jednej czwartej pacjentów. Stężenia kwasu moczowego w surowicy mogą być obniżone przez allopurynol. Astenia.

Często: Zmęczenie.

Niezbyt często: Gorączka i dreszcze bez stwierdzonego zakażenia; reakcje w miejscu podania, takie jak: ból, rumień, obrzęk, pokrzywka i martwica.

Rzadko: Zespół hemolityczno-mocznicowy.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Karboplatinę podawano w badaniach I fazy w dawce do 1600 mg/m² pc. dożylnie na kurs leczenia. Po tych dawkach obserwowano zagrażające życiu niepożądane działania hematologiczne z granulocytopenią, małopłytkowością i niedokrwistością. Nadir granulocytów, trombocytów i hemoglobiny obserwowano pomiędzy 9. – 25. dniem (mediana: 12. – 17. dzień). Granulocyty osiągały wartości $\geq 500/\mu\text{l}$ po 8 – 14 dniach (mediana: 11), a wartość trombocytów wynosiła $\geq 25\,000/\mu\text{l}$ po 3 – 8 dniach (mediana: 7). Ponadto występowały także następujące niehematologiczne działania niepożądane: zaburzenia czynności nerek z obniżeniem o 50 % wskaźnika przesączania kłębuszkowego, neuropatia, ototoksyczność, utrata wzroku, hiperbilirubinemia, zapalenie błon śluzowych, biegunka, nudności i wymioty z bólem głowy, rumień i ciężkie zakażenie. W większości przypadków zaburzenia słuchu były przemijające i odwracalne.

Leczenie przedawkowania

Brak antidotum po przedawkowaniu karboplatyny. Spodziewane powikłania wskutek przedawkowania powinny być związane z mielosupresją oraz zaburzeniem czynności wątroby i nerek. Przeszczep szpiku i przetoczenia (trombocytów, krwi) mogą stanowić skuteczne metody leczenia niepożądanych działań hematologicznych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Związki platyny, kod ATC: L01X A02.

Karboplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym. Jej działanie wykazano przeciwko kilku mysim i ludzkim liniom komórek.

Karboplatyna ma biochemiczne właściwości podobne do cisplatyny, w związku z tym tworzy głównie wewnątrzłańcuchowe i międzylańcuchowe wiązania poprzeczne z DNA. Karboplatyna wykazuje działanie porównywalne do cisplatyny przeciwko różnym guzom niezależnie od ich umiejscowienia. Metody elucji alkalicznej i badania wiązań DNA wykazały jakościowo podobne mechanizmy działania karboplatyny i cisplatyny. Karboplatyna podobnie jak cisplatyna indukuje zmiany w nadspiralnej konformacji DNA, co jest zgodne z „działaniem skracającym DNA”.

Dzieci

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu karboplatyny u człowieka występuje liniowy związek pomiędzy dawką i stężeniem w osoczu całkowitej i wolnej ultrafiltrowanej platyny.

Pole pod krzywą stężenia całkowitego platyny w osoczu, zależnego od czasu, również wykazuje związek liniowy z dawką leku w przypadku klirensu kreatyniny ≥ 60 ml/min.

Ponowne podawanie podczas czterech kolejnych dni nie powodowało kumulacji platyny w osoczu. Po podaniu karboplatyny wartości dla końcowych okresów półtrwania eliminacji wolnej ultraprzesączalnej platyny i karboplatyny u człowieka wynoszą odpowiednio około 6 godzin i 1,5 godziny. Podczas fazy początkowej większość ultraprzesączalnej platyny występuje w postaci karboplatyny. Końcowy okres półtrwania dla całkowitej platyny w osoczu wynosi 24 godziny. Około 87 % platyny w osoczu wiąże się z białkami w ciągu 24 godzin po podaniu. Karboplatyna jest wydalana głównie z moczem, z odzyskiem około 70 % podanej platyny w ciągu 24 godzin. Większość leku jest wydalana w ciągu pierwszych 6 godzin.

Klirens całkowity i nerkowy wolnej ultraprzesączalnej platyny koreluje ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego, ale nie koreluje ze wskaźnikiem wydzielania przez kanaliki nerkowe.

Informowano, że klirens karboplatyny różni się od 3 do 4 razy u pacjentów pediatrycznych. Dane literaturowe sugerują, że u dorosłych pacjentów czynność nerek może przyczyniać się do zroźnicowania klirensu karboplatyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na szczurach wykazano, że karboplatyna ma działanie embriotoksyczne i teratogenne (patrz punkt 4.6). Karboplatyna jest mutagenna *in vivo* i *in vitro*. Nie badano możliwości działania rakotwórczego karboplatyny, ale zgłaszano działanie rakotwórcze w przypadku związków o podobnym mechanizmie działania i podobnym działaniu mutagennym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Karboplatyny, nie wolno podawać przy użyciu zestawów do podawania, strzykawek i igieł do wstrzykiwań, które zawierają części aluminiowe, ponieważ karboplatyna reaguje z aluminium. Może to prowadzić do wytrącania się oraz zmniejszenia działania przeciwnowotworowego.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

Okres ważności po otwarciu pojemnika i przygotowaniu gotowego roztworu do infuzji

Wykazano, że gotowy roztwór do infuzji zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną w 5 % roztworze glukozy (50 mg/ml) przez 72 godziny w temperaturze pokojowej, a w 0,9 % roztworze chlorku sodu (9 mg/ml) przez 24 godziny w temperaturze od 2 do 8 °C, jeśli jest chroniony przed dostępem światła. Jednak zaleca się wykorzystanie roztworu odtworzonego w 0,9 % roztworze chlorku sodu (9 mg/ml) niezwłocznie po przygotowaniu.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli preparat nie jest zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy czas oraz warunki przechowywania preparatu przed zastosowaniem, które zwykle nie powinny przekraczać 24 godzin w temp. 2 – 8 °C, jeśli odtworzenie/rozcieńczenie nie zostało wykonane w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kartonik tekturowy zawierający jedną fiolkę ze szkła oranżowego typu I z gumowym korkiem bromobutylovym i aluminiowym uszczelnieniem z nacięciem z plastikowym wierzchem.

Wielkości opakowań:

1 fiołka zawierająca 5 ml, 15 ml, 45 ml, 60 ml i 100 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

10 fiolek zawierających 5 ml, 15 ml, 45 ml, 60 ml i 100 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą znajdować się w obrocie.

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

Karboplatyna jest substancją mutagenną i potencjalnie rakotwórczą. Podczas przygotowania i podawania należy stosować środki ostrożności wskazane podczas postępowania z substancjami niebezpiecznymi. Lek powinien być przygotowany przez przeszkolony personel w odpowiednich rękawicach ochronnych, jednorazowych fartuchach i maskach.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rozcieńczanie:

Produkt należy rozcieńczyć 5 % roztworem glukozy do wstrzykiwań (50 mg/ml) do stężenia 0,4 – 2 mg/ml lub 0,9 % roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/ml) do stężenia 2 mg/ml.

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

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Fehlandtstraße 3
20354 Hamburg
Niemcy
Telefon: 0049-4103 8006-0
Faks: 0049-4103 8006-100

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17440

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 listopada 2010

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

27.04.2012