

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Carboplatin Accord, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg karboplatyny

Każda fiolka o pojemności 5 ml zawiera 50 mg karboplatyny

Każda fiolka o pojemności 15 ml zawiera 150 mg karboplatyny

Każda fiolka o pojemności 45 ml zawiera 450 mg karboplatyny

Każda fiolka o pojemności 60 ml zawiera 600 mg karboplatyny

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Przezroczysty, bezbarwny do lekko jasnożółtego roztwór, wolny od cząstek stałych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Karboplatyna jest wskazana w leczeniu:

1. zaawansowanego raka jajnika pochodzenia nabłonkowego w:
 - (a) leczeniu pierwszego rzutu,
 - (b) leczeniu drugiego rzutu, jeśli leczenie innymi lekami okazało się nieskuteczne.
2. drobnokomórkowego raka płuca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie i sposób podawania:

Karboplatynę należy podawać wyłącznie drogą dożylną. Zalecana dawka karboplatyny dla dotychczas nie leczonych dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek, tj. z klirensiem kreatyniny > 60 ml/min wynosi 400 mg/m^2 pc. podawana w pojedynczej dawce w krótkiej infuzji dożylną trwającej od 15 do 60 min. Alternatywnym sposobem określania dawki może być zastosowanie wzoru Calverta (patrz poniżej):

$\text{Dawka (mg)} = \text{docelowa wartość AUC (mg/ml} \times \text{min)} \times [\text{GFR ml/min} + 25]$

Dawka (mg) = docelowa wartość AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]		
Docelowa wartość AUC	Planowana chemioterapia	Status terapeutyczny pacjenta
5-7 mg/ml x min	karboplatyna w monoterapii	dotychczas nie leczony

4-6 mg/ml x min	karboplatyna w monoterapii	wcześniej leczony
4-6 mg/ml x min	karboplatyna + cyklofosfamid	dotychczas nie leczony

Uwaga: na podstawie wzoru Calverta, całkowita dawka karboplatyny jest obliczana w mg, a nie w mg/m² pc. Wzór Calverta nie powinien być stosowany u pacjentów, u których zastosowano intensywnie leczenie wstępne**.

**Uważa się, że pacjenci zostali uprzednio poddani intensywnemu leczeniu, jeśli zastosowano u nich następujące schematy leczenia:

- mitomycyna C
- nitrozomocznik
- leczenie skojarzone dokсорubicyną, cyklofosfamidem i cisplatyną
- leczenie skojarzone 5. lub więcej lekami
- radioterapia ≥ 4500 radów, zogniskowana w polu 20 x 20 cm lub na więcej niż jednym polu.

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

Leczenia nie należy powtarzać wcześniej niż po upływie czterech tygodni od poprzedniego kursu leczenia karboplatyną i (lub) zanim liczba granulocytów obojętnochłonnych nie wyniesie i co najmniej 2000 komórek/mm³, a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm³.

Zaleca się zmniejszenie dawki początkowej o 20-25% u pacjentów z czynnikami ryzyka takimi jak wcześniejsze leczenie powodujące mielosupresję i niski stopień stanu sprawności pacjenta (punktacja 2-4 wg skali ECOG-Zubroda lub poniżej 80 wg skali Karnofsky'ego).

Zaleca się określenie najniższych wartości wyników morfologii krwi (nadir) przez wykonywanie cotygodniowych oznaczeń, podczas początkowych kursów leczenia karboplatyną, w celu dostosowania dawkowania w przyszłości.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z klerensem kreatyniny o wartościach mniejszych niż 60 ml/min istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zahamowania czynności szpiku kostnego.

Aby uzyskać optymalne wyniki leczenia karboplatyną u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek konieczne jest odpowiednie dostosowanie dawkowania i częste kontrolowanie zarówno najniższych wartości wyników morfologii krwi (nadirów), jak i czynności nerek.

Jeśli wskaźnik przesączania kłębuszkowego wynosi ≤ 20 ml/min, nie wolno podawać karboplatyny.

Leczenie skojarzone

Optymalne stosowanie karboplatyny w skojarzeniu z innymi środkami mielosupresyjnymi wymaga dostosowania dawkowania zależnie od obranych zasad leczenia i schematu leczenia.

Stosowanie u dzieci

Ze względu na brak wystarczającego doświadczenia dotyczącego stosowania karboplatyny u dzieci, nie można podać szczegółowych zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

W zależności od fizycznego stanu pacjenta, konieczne może być dostosowanie dawkowania na początku leczenia lub później.

Rozcieńczanie i sporządzanie roztworu

Przed podaniem infuzji produkt należy rozcieńczyć, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Karboplatyna jest przeciwwskazana u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub inne związki zawierające platynę
- w okresie karmienia piersią
- z ciężką mielosupresją
- z krwawiącymi guzami
- z uprzednio istniejącymi ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 20 ml/minutę).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia:

Karboplatyna powinna być podawana pod nadzorem lekarza wykwalifikowanego i doświadczonego w stosowaniu leczenia przeciwnowotworowego. Sprzęt diagnostyczny i leczniczy powinien być łatwo dostępny podczas prowadzenia leczenia oraz na wypadek możliwych powikłań.

Mielosupresja wywołana przez karboplatynę jest ściśle związana z klirensem nerkowym leku. U pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek lub jednocześnie otrzymujących inne potencjalnie nefrotoksyczne leki, wystąpienie przedłużonej i cięższej toksyczności szpiku kostnego jest bardziej prawdopodobne. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i po jego zakończeniu należy dokładnie oszacować parametry czynnościowe nerek.

W prawidłowych warunkach nie należy powtarzać kursów leczenia karboplatyną do infuzji częściej niż co miesiąc. Po podaniu karboplatyny występują małopłytkowość, leukopenia i niedokrwistość. Zaleca się częste kontrolowanie morfologii krwi obwodowej w trakcie, po zakończeniu leczenia i w tygodniowych odstępach od zakończenia leczenia produktem Carboplatin Accord. Pozwoli to monitorować toksyczność, pomoże ustalić nadir oraz poprawę wartości parametrów hematologicznych oraz pomoże dostosować kolejną dawkę. Najniższy poziom płytek krwi obserwuje się zwykle pomiędzy 14. a 21. dniem od rozpoczęcia leczenia. Największy spadek obserwuje się u pacjentów którzy otrzymali wcześniej intensywną chemioterapię mielosupresyjną. Najniższy poziom białych krwinek przypada na dni między 14. a 28. od rozpoczęcia leczenia. Jeśli liczba białych krwinek spadnie poniżej 2000 krwinek/mm³ lub liczba płytek krwi spadnie poniżej 100 000 płytek/mm³ należy rozważyć przerwanie leczenia karboplatyną, aż do czasu widocznej poprawy wartości parametrów hematologicznych, co następuje zwykle po 5-6 tygodniach. Konieczne może okazać się zastosowanie transfuzji, zalecane jest również zmniejszenie dawki w przypadku kontynuacji leczenia.

Aby zmniejszyć działania addytywne, należy starannie zaplanować leczenie skojarzone karboplatyną z innymi związkami o działaniu mielosupresyjnym odnośnie dawek i czasu podania. U pacjentów z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku kostnego konieczne może być zastosowanie wspomagającej terapii transfuzyjnej. Karboplatyna może powodować nudności i wymioty. Istnieją doniesienia, że premedykacja lekami przeciwwymiotnymi jest korzystna w zmniejszeniu częstości występowania i nasilenia tych objawów.

Karboplatyna może powodować zaburzenia czynności nerek i wątroby. Stosowanie bardzo dużych dawek karboplatyny (≥ 5 razy jednorazowej zalecanej dawki leku w monoterapii) było powodem ciężkich zaburzeń czynności wątroby i (lub) nerek. Nie wiadomo czy zastosowanie odpowiedniego programu nawadniania pacjenta mogłoby przyczynić się do uniknięcia tych objawów w odniesieniu do czynności nerek. W przypadku umiarkowanych do ciężkich zmian w testach czynnościowych nerek lub wątroby wymagane jest zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia (patrz punkt 4.8).

Częstość oraz nasilenie nefrotoksyczności może wzrosnąć u pacjentów, którzy mieli zaburzenia czynności nerek przed leczeniem karboplatyną. Zaburzenia czynności nerek występują częściej u pacjentów, u których uprzednio występowała nefrotoksyczność wskutek leczenia cispłaty. Chociaż nie zebrano dowodów klinicznych na złożoną nefrotoksyczność, nie zaleca się podawania karboplatyny w połączeniu z aminoglikozydami lub innymi lekami nefrotoksycznymi.

Zgłaszano niezbyt częste reakcje alergiczne na karboplatynę, np. wysypka rumieniowa, gorączka bez wyraźnej przyczyny lub świąd. Rzadko występowała anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy i reakcje rzekomoanafilaktyczne w tym skurcz oskrzeli, pokrzywka i obrzęk twarzy. Reakcje te są podobne do obserwowanych po podaniu innych związków zawierających platynę i mogą wystąpić w kilka minut po podaniu. Częstość występowania reakcji alergicznych może zwiększyć się u pacjentów wcześniej leczonych platyną, jednak występowanie reakcji alergicznych zaobserwowano już na początku podawania karboplatyny. Pacjentów należy poddawać starannej obserwacji czy nie występują u nich reakcje alergiczne i w razie potrzeby należy zastosować u nich właściwe leczenie wspomagające, z zastosowaniem leków przeciwhistaminowych, adrenaliny i (lub) glikokortykosteroidów.

Należy regularnie przeprowadzać ocenę stanu neurologicznego pacjenta oraz sprawdzać jakość słuchu, w szczególności u pacjentów otrzymujących duże dawki karboplatyny. Neurotoksyczność, taka jak parestezja, osłabienie głębokich odruchów ścięgniastych i ototoksyczność występuje częściej u pacjentów uprzednio leczonych innymi schematami leczenia cisplatyną i innymi środkami ototoksycznymi.

Nie badano możliwości działania rakotwórczego karboplatyny, lecz zgłaszano, że związki o podobnym mechanizmie działania i mutagenności są rakotwórcze (patrz punkt 5.3).

Nie udowodniono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności karboplatyny u dzieci.

Podczas sporządzania i podawania karboplatyny nie wolno stosować sprzętu zawierającego elementy aluminiowe (patrz punkt 6.2).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania terapii lekami o działaniu nefrotoksycznym lub ototoksycznym, takimi jak aminoglikozyd, wankomycyna, kapreomycyna i leki moczopędne, gdyż może to prowadzić do zwiększenia i zaostrenia działania toksycznego ze względu na powodowanie przez karboplatynę zmian w klirensie nerkowym tych substancji.

Jednoczesne podawanie karboplatyny z innymi związkami mielosupresyjnymi może nasilać działanie mielosupresyjne karboplatyny i (lub) innych związków. Pacjenci poddani jednoczesnemu leczeniu innymi lekami o działaniu nefrotoksycznym mogą częściej doświadczać ciężkiej i przedłużonej mielotoksyczności spowodowanej zmniejszeniem klirensu nerkowego karboplatyny.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania karboplatyny z warfaryną, jako że istnieją doniesienia o podwyższonych wartościach wskaźnika INR.

W przypadku jednoczesnego podania karboplatyny i fenytoiny obserwowano zmniejszenie stężenia fenytoiny w surowicy. Może to prowadzić do nawracających napadów drgawkowych i może wymagać zwiększenia dawkowania fenytoiny.

Należy unikać jednoczesnego podawania karboplatyny i związków chelatujących, ponieważ teoretycznie może wystąpić zmniejszenie działania przeciwnowotworowego karboplatyny. Niemniej jednak, podczas badań przeprowadzonych u zwierząt oraz podczas klinicznego stosowania karboplatyny, działanie przeciwnowotworowe karboplatyny nie ulegało zmianie po podaniu dietyloditiokarbaminianu.

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania karboplatyny podczas ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozmnażanie (patrz punkt 5.3). W badaniach na szczurach wykazano embriotoksyczne i teratogenne działanie karboplatyny oraz właściwości mutagenne *in vivo* i *in vitro*. Karboplatyna nie powinna być stosowana podczas ciąży, chyba, że istnieje wyraźne wskazanie. W razie stosowania karboplatyny podczas ciąży, pacjentkę należy poinformować o możliwym ryzyku dla płodu.

Płodność

Zarówno mężczyźni jak i kobiety powinni być poinformowani o potencjalnym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych mających wpływ na płodność (patrz punkt 5.3). Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić, aby unikały zajścia w ciążę podczas leczenia przez stosowanie skutecznych środków antykoncepcyjnych w trakcie terapii oraz przez 6 miesięcy po jej zakończeniu. Kobietom, które są w ciąży lub zachodzą w ciążę podczas leczenia, należy zapewnić konsultacje genetyczne.

Karboplatyna wykazuje właściwości genotoksyczne. Zaleca się, aby mężczyźni leczeni karboplatyną nie planowali mieć dzieci w trakcie leczenia oraz przez sześć miesięcy po jego zakończeniu. Powinni oni też zasięgnąć porady dotyczącej przechowywania nasienia zebranego przed leczeniem, ze względu na możliwość nieodwracalnej niepłodności spowodowanej leczeniem karboplatyną. Większość form chemioterapii wiązało się z zahamowaniem oogenezy i spermatogenezy, pacjenci przyjmujący karboplatynę powinni być o tym poinformowani. Chociaż nie zgłaszano takich przypadków związanych ze stosowaniem karboplatyny istnieją doniesienia dotyczące innych preparatów platyny. Odzyskanie płodności po ekspozycji na lek jest możliwe, nie można jednak tego zagwarantować.

Karmienie piersią:

Nie wiadomo czy karboplatyna jest wydzielana do mleka ludzkiego.

W związku z ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia karboplatyną (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Karboplatyna nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednakże, karboplatyna może powodować nudności, pośrednio upośledzając zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawionych poniżej jest oparta na zbiorczych danych otrzymanych od dużej grupy pacjentów z różnym rokowaniem przed leczeniem.

Zastosowano następujące kryteria częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $\leq 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: W pojedynczych przypadkach zgłoszono zdarzenia sercowo-naczyniowe (niewydolność serca, zator), a także zdarzenia dotyczące naczyń mózgowych (udar mózgowy) (związek przyczynowy z karboplatiną nie został ustalony). Zgłoszono również pojedyncze przypadki nadciśnienia tętniczego.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest toksycznością ograniczającą dawkę karboplatyny. Zahamowanie czynności szpiku kostnego może mieć cięższy przebieg lub być przedłużone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, wcześniej intensywnie leczonych, a także u pacjentów w złym stanie ogólnym i powyżej 65 lat. Zahamowanie czynności szpiku kostnego może także nasilić się podczas leczenia skojarzonego karboplatiną z innymi lekami mielosupresyjnymi. W przypadku stosowania karboplatyny w monoterapii, w zalecanych dawkach i odstępach czasu, zahamowanie czynności szpiku kostnego jest zazwyczaj odwracalne i nie kumuluje się. U prawie jednej trzeciej pacjentów, którym podaje się maksymalną dopuszczalną dawkę karboplatyny stosowanej w monoterapii, stwierdza się małopłytkowość z najmniejszą liczbą płytek krwi mniejszą niż $50 \times 10^9/l$. Najmniejsza liczba płytek krwi (nadir) występuje zazwyczaj między 14. a 21. dniem leczenia i wraca do wartości prawidłowej po 35 dniach od rozpoczęcia leczenia.

U około 20% pacjentów obserwowano leukopenię, ale powrót liczby leukocytów od dnia wystąpienia najmniejszej liczby komórek (14-28 dnia) może przebiegać wolniej i zazwyczaj następuje po 42 dniach od rozpoczęcia leczenia. Neutropenię z liczbą granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1 \times 10^9/l$ obserwowano u około jednej piątej pacjentów. Stężenie hemoglobiny poniżej 9,5 mg/100ml zaobserwowano u 48% pacjentów z prawidłowymi wartościami tego parametru przed rozpoczęciem leczenia. Niedokrwistość występuje często i może się ona kumulować.

Często: Zostały również zgłoszone, zwykle niewielkie, powikłania krwotoczne.

Niezbyt często: Odnotowano sporadyczne przypadki powikłań zakaźnych.

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: włóknienie płuc objawiające się uciskiem klatki piersiowej i dusznością. Należy to rozważyć, gdy wykluczony jest stan nadwrażliwości płuc (patrz poniżej - Zaburzenia ogólne).

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Po zakończeniu leczenia karboplatiną, częstość występowania obwodowych neuropatii wynosi 6%. U większości pacjentów neurotoksyczność jest ograniczona do parestezji i osłabienia głębokich odruchów ścięgniastych. Częstość występowania i nasilenie tych działań niepożądanych zwiększa się u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów leczonych uprzednio cisplatyną. Jeśli parestezje występują przed rozpoczęciem leczenia karboplatiną, szczególnie jeśli związane są z wcześniejszym leczeniem cisplatyną, mogą się one utrzymywać lub nasilić podczas terapii karboplatiną (patrz Specjalne środki ostrożności).

Niezbyt często: Zgłaszano sporadyczne przypadki objawów z ośrodkowego układu nerwowego, jednakże przypisuje się je często jednoczesnemu stosowaniu preparatów przeciwwymiotnych.

Zaburzenia oka

Rzadko: Rzadko zgłaszano przemijające zaburzenia widzenia, czasem objawiające się przemijającą utratą wzroku podczas leczenia platyną. Te objawy są zwykle związane z podawaniem dużych dawek leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W trakcie monitorowania bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono zapalenie nerwu wzrokowego.

Zaburzenia ucha i błędnika

Bardzo często: U 15% pacjentów leczonych karboplatiną zgłoszono osłabienie ostrości słuchu, na które składała się utrata słyszenia dźwięków o wysokiej częstotliwości (4000-8000 Hz) potwierdzona audiogramem.

Często: Ototoksyczność kliniczna. Tylko u 1% pacjentów wystąpiły objawy kliniczne, które przejawiały się występowaniem szumów usznych. Zaburzenia słuchu mogą się utrzymywać lub ulec nasileniu u pacjentów uprzednio leczonych cisplatyną, u których występowały zaburzenia słuchu, związane z tym leczeniem.

Klinicznie istotna utrata słuchu występowała u dzieci otrzymujących karboplatinę w dawkach większych niż zalecane i w skojarzeniu z innymi środkami ototoksycznymi.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: U prawie jednej czwartej pacjentów po przyjęciu karboplatyny zgłoszono występowanie nudności bez wymiotów. Występowanie wymiotów zgłoszono u ponad połowy pacjentów, a u około jednej trzeciej z nich wymioty były ciężkie. Nudności i wymioty zazwyczaj występują z opóźnieniem do 6 - 12 godzin od podania karboplatyny i zazwyczaj ustępują w ciągu 24 godzin po zakończeniu leczenia. Zwykle ustępują one (lub można im zapobiec) po podaniu leków przeciwwymiotnych. U jednej czwartej pacjentów nie występują nudności ani wymioty. Wymioty, których nie dało się kontrolować podaniem leków przeciwwymiotnych zaobserwowano tylko u 1% pacjentów. Wymioty wydają się występować częściej u wcześniej leczonych pacjentów, zwłaszcza cisplatyną.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe powodujące ból występowały u 17% pacjentów.

Często: Biegunka i zaparcia występowały odpowiednio u 6% i 4% pacjentów, obserwowano też zapalenie błony śluzowej.

Rzadko: Zaburzenia smaku. Zgłaszano przypadki jadłowstrętu.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo często: U pacjentów przyjmujących karboplatinę toksyczność nerkowa nie jest zazwyczaj czynnikiem ograniczającym dawkę i nie wymaga zastosowania środków zapobiegawczych, takich jak nawadnianie dużą objętością płynów lub wymuszona diureza. Niemniej jednak, może wystąpić zwiększenie stężenia kwasu moczowego i azotu mocznikowego we krwi lub kreatyniny w surowicy.

Często: Mogą też wystąpić zaburzenia czynności nerek, określone przez zmniejszanie się klirensu kreatyniny do wartości poniżej 60 ml/min. Częstość występowania oraz nasilenie nefrotoksyczności może zwiększać się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia karboplatiną. Wystąpienie zaburzeń czynności nerek jest bardziej prawdopodobne u pacjentów, u których wystąpiła wcześniej nefrotoksyczność jako skutek leczenia cisplatyną.

Nie jest jasne, czy odpowiednie nawodnienie pacjenta może przewyciężyć to działanie, ale konieczne jest zmniejszenie dawkowania lub przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny od 41 do 59 ml/min) lub ciężkich zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny od 21 do 40 ml/min). Stosowanie karboplatyny jest przeciwwskazane u pacjentów z klirensem kreatyniny równym bądź mniejszym niż 20 ml/min.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: Wyłysienie.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: Zmniejszenie stężenia elektrolitów w surowicy (sodu, magnezu, potasu i wapnia) zaobserwowano po leczeniu karboplatiną, ale nie zgłoszono, aby zaburzenia elektrolitowe były ciężkie i powodowały subiektywne i obiektywne objawy kliniczne.

Rzadko: Zgłoszono przypadki hiponatremii.

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

Niezbyt często: Po podaniu karboplatyny w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym zgłoszono występowanie nowotworów wtórnych (w tym białaczka promielocytowa, która wystąpiła 6 lat po monoterapii karboplatiną i poprzedzającym napromienianiu) (nie ustalono związku przyczynowego).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Hiperurykemię obserwowano u około jednej czwartej pacjentów. Stężenie kwasu moczowego we krwi można zmniejszyć stosując allopurinol. Osłabienie.

Często: Złe samopoczucie, pokrzywka. Objawy grypopodobne, wysypka rumieniowa, świąd.

Niezbyt często: Gorączka i dreszcze bez objawów zakażenia, odczyny w miejscu podania leku, takie jak ból, rumień, obrzęk, pokrzywka i martwica.

Rzadko: Zespół hemolityczno-mocznicowy.

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: U mniej niż 2% pacjentów zgłoszono reakcje alergiczne na karboplatinę, np. wysypka skórna, pokrzywka, wysypka rumieniowa i gorączka bez widocznej przyczyny lub świąd. Te reakcje są podobne do obserwowanych po podaniu innych leków, zawierających platynę i należy je leczyć przez zastosowanie odpowiedniego leczenia wspomagającego.

Rzadko: Wystąpiły anafilaksja, wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy i reakcje rzekomoanafilaktyczne, w tym skurcz oskrzeli, pokrzywka, obrzęk i nagłe zaczerwienienie twarzy, duszność, niedociśnienie, zawroty głowy, sapanie i tachykardia (patrz punkt 4.4). Były to reakcje podobne do tych jakie występują po zastosowaniu leczenia cisplatyną, ale w kilku przypadkach nie obserwowano reakcji krzyżowej.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często: Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby (zazwyczaj łagodne lub umiarkowane) zgłaszano po leczeniu karboplatiną u prawie jednej trzeciej pacjentów z prawidłowymi wartościami wyjściowymi. Aktywność fosfatazy alkalicznej jest częściej zwiększona, niż AspAT, AlAT i stężenia bilirubiny całkowitej. Większość tych nieprawidłowości cofa się samoistnie podczas kursu leczenia.

Rzadko: Po podaniu karboplatyny w dawkach większych niż zalecane zgłaszano ciężkie zaburzenia czynności wątroby (w tym ostra martwica wątroby).

4.9 Przedawkowanie**Objawy przedawkowania**

W badaniach I fazy karboplatyna była podawana dożylnie w dawce do 1600 mg/m² pc. na kurs leczenia. Po zastosowaniu tej dawki obserwowano zagrażające życiu hematologiczne działania niepożądane, w tym granulocytopenię, małopłytkowość i niedokrwistość. Najmniejsze wartości liczby granulocytów, płytek krwi i stężenia hemoglobiny (nadir) obserwowano między 9. i 25. dniem (mediana: 12-17 dni). Liczba granulocytów osiągała wartość $\geq 500/\mu\text{l}$ po 8-14 dniach (mediana: 11), a liczba płytek krwi $\geq 25\ 000/\mu\text{l}$ po 3-8 dniach (mediana: 7).

Wystąpiły również następujące niehematologiczne działania niepożądane: zaburzenia czynności nerek ze zmniejszeniem współczynnika przesączania kłębuszkowego o 50%, neuropatia, ototoksyczność, utrata wzroku, hiperbilirubinemia, zapalenie błon śluzowych, biegunka, nudności i wymioty połączone z bólem głowy, rumień oraz ciężkie zakażenie. W większości przypadków zaburzenia słuchu były przemijające i odwracalne.

Leczenie przedawkowania

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania karboplatyny. Podstawowym przewidywanym powikłaniem w wyniku przedawkowania jest zahamowanie czynności szpiku kostnego oraz zaburzenia czynności wątroby i nerek. Skutecznym środkiem zaradczym stosowanym w leczeniu hematologicznych działań niepożądanych może być przeszczep szpiku kostnego i przetoczenie krwi (płytki krwi oraz krew pełna).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, pochodne platyny.

Kod ATC: LO1X A02

Karboplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym. Jej działanie zostało wykazane w badaniach na hodowlach ludzkich i mysich linii komórkowych.

Karboplatyna wykazuje działanie podobne do cisplatyny w stosunku do szerokiego zakresu nowotworów, niezależnie od miejsca implantacji.

Techniki elucji alkalicznej oraz badania nad wiązaniami DNA wykazały jakościowo podobne mechanizmy działania karboplatyny i cisplatyny. Karboplatyna, podobnie jak cisplatyna indukuje zmiany struktury nadspiralnej DNA, które polegają na „efekcie skrócenie DNA”.

Dzieci: nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu karboplatyny u ludzi występuje liniowa zależność między dawką a stężeniem w osoczu całkowitej i wolnej ultraprzesączalnej platyny. Pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu w czasie całkowitej platyny wykazuje również liniową zależność między dawką a stężeniem, gdy klirens kreatyniny wynosi ≥ 60 ml/min.

Podanie dawek wielokrotnych przez cztery kolejne dni nie powodowało kumulacji platyny w osoczu. Po podaniu dożylnym we wlewie trwającym jedną godzinę ($25\text{--}250\text{ mg/m}^2$) stężenie całkowitej oraz wolnej (ultraprzesączalnej) platyny w osoczu obniża się dwufazowo zgodnie z kinetyką reakcji pierwszego rzędu. Dla wolnej platyny czas półtrwania w pierwszej fazie ($t_{\alpha 1/2}$) wynosi około 90 minut, a w drugiej fazie ($t_{\beta 1/2}$) około 6 godzin. Cała wolna platyna występuje w formie karboplatyny w ciągu pierwszych 4. godzin po podaniu. Związanie karboplatyny z białkami osiąga poziom 85-89% w ciągu 24 godzin od podania, choć w ciągu pierwszych 4. godzin po podaniu tylko 29% dawki występuje w postaci związanej. Karboplatyna jest głównie wydalana z moczem, a około 65% podanej platyny powraca do krążenia w ciągu 24 godzin. Większość leku jest wydalona w ciągu pierwszych 6 godzin. Około 32% podanej dawki jest wydalana w postaci niezmienionej. Całkowity klirens i klirens nerkowy wolnej ultraprzesączalnej platyny wykazuje korelację ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego, ale nie koreluje z wydzielaniem cewkowym. U pacjentów ze słabą czynnością nerek konieczna może być modyfikacja dawkowania ze względu na zmienioną farmakokinetykę karboplatyny.

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 zróżnicowania klirensu karboplatyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Stwierdzono, że karboplatyna wykazuje działanie embriotoksyczne i teratogenne u szczurów. Jest ona mutagenna *in vivo* i *in vitro*. Chociaż nie zbadano rakotwórczego działania karboplatyny, związki o podobnym mechanizmie działania i mutagenności okazały się rakotwórcze.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi poza podanymi w punkcie 6.6.

Karboplatyna może wchodzić w reakcję z aluminium, tworząc czarny osad. Do przygotowywania lub podawania karboplatyny nie należy stosować igieł, strzykawek, cewników lub zestawów dożylnych, zawierających części aluminiowe, które mogą wejść w kontakt z lekiem. Wytrącanie osadu może prowadzić do zmniejszenia działania przeciwnowotworowego.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte:

2 lata

Po rozcieńczeniu

W użyciu: Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność leku przez 24 godziny w temperaturze pokojowej i przez 30 godzin w temperaturze 2-8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. W przeciwnym razie, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przygotowanego roztworu ponosi użytkownik. Zazwyczaj czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Karboplatyna do infuzji jest dostępna w fiolkach z oranżowego szkła typu I o pojemności 5 ml, 15 ml, 50 ml i 100 ml zawierających odpowiednio 5 ml, 15 ml, 45 ml i 60 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Fiolki są zamknięte szarym korkiem z gumy chlorobutyłowej lub szarym, korkiem z gumy chlorobutyłowej pokrytym silikonem z aluminiowym uszczelnieniem.

Każda szklana fiołka jest zapakowana oddzielnie w pudełku.

Każda fiołka o pojemności 5 ml zawiera 50 mg karboplatyny, 10 mg/ml.

Każda fiołka o pojemności 15 ml zawiera 150 mg karboplatyny, 10 mg/ml.

Każda fiołka o pojemności 50 ml zawiera 450 mg karboplatyny, 10 mg/ml.

Każda fiołka o pojemności 100 ml zawiera 600 mg karboplatyny, 10 mg/ml.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Lek jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego zastosowania.

Zanieczyszczenie

W razie kontaktu karboplatyny ze skórą lub oczami, zanieczyszczone miejsce należy przemyć obfitą ilością wody lub roztworem soli fizjologicznej. Do leczenia przejściowego pieczenia skóry można zastosować łagodny krem. Należy zasięgnąć porady medycznej, w przypadku zanieczyszczenia oczu.

Usuwanie pozostałości

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Rozcieńczanie

Przed podaniem infuzji produkt należy rozcieńczyć 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu, aż do otrzymania stężenia 0,5 mg/ml.

Wytyczne dotyczące bezpiecznego postępowania z lekami przeciwnowotworowymi:

- 1 Karboplatyna powinna być przygotowywana do podania wyłącznie przez osoby wykwalifikowane w bezpiecznym stosowaniu leków chemioterapeutycznych
- 2 Przygotowanie leku należy wykonać w wydzielonym obszarze.
- 3 Należy nosić odpowiednie rękawice ochronne.
- 4 Należy zastosować środki ostrożności, aby nie dopuścić do przypadkowego kontaktu leku z oczami. W przypadku kontaktu leku z oczami, należy je przemyć wodą i (lub) roztworem soli fizjologicznej.
- 5 Personel w ciąży nie powinien wykonywać czynności związanych z preparatami cytotoksycznymi.
- 6 Należy zachować staranność i odpowiednie środki ostrożności podczas usuwania pozostałości (strzykawek, igieł, itp.) wykorzystywanych do przygotowywania leków cytotoksycznych. Zbędne materiały i odpady biologiczne należy usunąć przez umieszczenie ich w podwójnie uszczelnionych workach polietylenowych i spalić w temperaturze 1000°C. Odpady płynne należy spłukać dużą ilością wody.
- 7 Powierzchnię pracy należy przykryć jednorazowym papierem chłonnym pokrytym z jednej strony plastikiem.
- 8 Do wszystkich strzykawek i zestawów należy zastosować połączenia typu Luer-lock. Zaleca się używanie igieł o dużej średnicy, aby zminimalizować ciśnienie i ewentualne tworzenie się aerozoli. Powstaniu aerozoli można również zapobiec przez zastosowanie igły z odpowietrznikiem.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Limited,
319, Pinner Road,
North Harrow,
Middlesex, HA1 4HF,
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16711

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

14.04.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09.11.2012