

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 10 mg karboplatyny.

Każda fiolka 5 ml zawiera 50 mg karboplatyny.

Każda fiolka 15 ml zawiera 150 mg karboplatyny.

Każda fiolka 45 ml zawiera 450 mg karboplatyny.

Każda fiolka 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 roztwór wolny od cząsteczek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Carboplatin Actavis jest wskazany w leczeniu:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie i sposób podawania:

Produkt leczniczy Carboplatin Actavis przeznaczony jest do podawania wyłącznie drogą dożylną. Zalecane dawkowanie karboplatyny u dotychczas nieleczonych dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek, tj. klirensiem kreatyniny >60 ml/min, wynosi 400 mg/m^2 powierzchni ciała w pojedynczej dawce w krótkiej infuzji dożylnej trwającej 15 do 60 minut. Alternatywnym sposobem określenia dawki może być zastosowanie wzoru Calverta przedstawionego poniżej:

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

Docelowa wartość AUC	Planowana chemioterapia	Status terapeutyczny pacjenta
5-7 mg/ml x min	monoterapia karboplatiną	dotychczas nieleczony
4-6 mg/ml x min	monoterapia karboplatiną	wcześniej leczony
4-6 mg/ml x min	karboplatiną + cyklofosfamid	dotychczas nieleczony

Uwaga: według wzoru Calverta całkowita dawka karboplatyny obliczana jest w mg, a nie w mg/m^2 pc. Wzoru Calverta nie należy stosować u pacjentów uprzednio intensywnie leczonych.**

** Pacjenci są uważani za uprzednio intensywnie leczonych, jeżeli otrzymywali jakąkolwiek z poniższych terapii:

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

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

Leczenia nie należy powtarzać wcześniej niż po upływie czterech tygodni od poprzedniego cyklu leczenia produktem Carboplatin Actavis i (lub) dopóki liczba granulocytów obojętnochłonnych nie wyniesie co najmniej 2 000 komórek na mm^3 , a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek na mm^3 .

Zaleca się obniżenie dawki początkowej o 20% do 25 % u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak wcześniejsze leczenie powodujące zahamowanie czynności szpiku kostnego lub niski stopień stanu sprawności (punktacja 2 do 4 wg skali ECOG-Zubroda lub poniżej 80 wg skali Karnofsky'ego).

W celu dostosowania dawkowania w przyszłości niezbędne jest ustalenie hematologicznego nadiru poprzez wykonywanie cotygodniowych oznaczeń morfologii krwi podczas początkowych cykli leczenia preparatem Carboplatin Actavis.

Podczas przygotowywania lub podawania karboplatyny nie wolno stosować igieł ani zestawów do podawania dożylnego zawierających elementy aluminiowe. Aluminium wchodzi w reakcję z karboplatiną powodując tworzenie się osadu i (lub) osłabienie działania.

Należy spełnić ogólne środki ostrożności dotyczące przygotowania i podania substancji niebezpiecznych.

Przygotowanie produktu leczniczego musi być przeprowadzone przez przeszkolony personel, ubrany w ochronne rękawiczki, maskę oraz ochronne ubranie.

Zaburzenia czynności nerek:

U pacjentów z wartościami klirensu kreatyniny mniejszymi niż 60 ml/min istnieje większe ryzyko wystąpienia zahamowania czynności szpiku kostnego. Częstość występowania ciężkiej leukopenii, neutropenii lub trombocytopenii utrzymywała się na poziomie 25% zgodnie z poniższymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania:

Początkowy klirens kreatyniny	Dawka początkowa (dzień 1)
41-59 ml/min	250 mg/m^2 pc. dożylnie
16-40 ml/min	200 mg/m^2 pc. dożylnie

Brak wystarczających danych dotyczących podawania karboplatyny pacjentom z klirensem kreatyniny wynoszącym 15 ml/min lub mniej pozwalających na zalecenie leczenia.

Wszystkie powyższe zalecenia dotyczące dawkowania dotyczą leczenia początkowego. Późniejsze dawkowanie powinno być dostosowane w zależności od tolerancji pacjenta oraz dopuszczalnego poziomu mielosupresji.

Leczenie skojarzone:

Optymalne stosowanie preparatu Carboplatin Actavis w skojarzeniu z innymi preparatami hamującymi czynność szpiku kostnego wymaga dostosowania dawkowania zależnie od przyjętych zasad leczenia i schematu leczenia.

Dzieci i młodzież:

Brak jest wystarczających danych, aby ustalić zalecenia dotyczące dawkowania w populacji pediatrycznej.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat, konieczne jest dostosowanie dawki karboplatyny do ogólnego stanu pacjenta podczas pierwszego i kolejnych kursów leczenia.

Rozcieńczenie i rekonstrukcja:

Przed wlewem dożylnym produkt musi być rozcieńczony, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Carboplatin Actavis jest przeciwwskazany:

- w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- u pacjentów z ciężką mielosupresją
- u pacjentów z krwawiącymi guzami
- u pacjentów z istniejącymi wcześniej ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min.) chyba, że w ocenie lekarza i pacjenta spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko
- w przypadku jednoczesnego stosowania szczepionki przeciwko żółtej febrze (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Karboplatyna powinna być podawana przez personel medyczny pod kontrolą lekarza specjalisty doświadczonego w stosowaniu leczenia przeciwnowotworowego. Należy regularnie wykonywać badania morfologii krwi oraz badania czynnościowe nerek oraz wątroby i w przypadku wystąpienia zahamowania czynności szpiku kostnego lub nieprawidłowej czynności nerek albo wątroby należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

Toksyczność hematologiczna:

Leukopenia, neutropenia oraz trombocytopenia są zależne od dawki i ograniczają dawkę. Należy często kontrolować ilość krwi obwodowej w trakcie leczenia karboplatyną oraz w przypadku toksyczności, do czasu wyzdrowienia. Mediana dni o najniższej wartości wyników badań to dzień 21. u pacjentów otrzymujących karboplatynę oraz dzień 15. u pacjentów otrzymujących karboplatynę jednocześnie z innymi produktami chemioterapeutycznymi. Ogólnie, nie należy stosować ponownie terapii z użyciem karboplatyny, dopóki liczba leukocytów, neutrofilów oraz płytek krwi nie powróci do normy. Leczenia nie należy powtarzać wcześniej niż po upływie 4 tygodni od poprzedniego kursu leczenia karboplatyną i (lub) do czasu, kiedy liczba neutrofilów nie wyniesie co najmniej 2 000 komórek na mm³, a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 płytek na mm³.

Niedokrwistość występuje często i może się kumulować, bardzo rzadko wymaga transfuzji.

U pacjentów uprzednio poddawanych leczeniu (w szczególności z cisplatyną) i (lub) z zaburzeniami czynności nerek, ciężkość mielosupresji wzrasta. W tych grupach pacjentów, początkowe dawki karboplatyny powinny być odpowiednio zmniejszone (patrz punkt 4.2), a efekty leczenia uważnie obserwowane poprzez częste wykonywanie badań morfologii krwi pomiędzy kursami leczenia. Leczenie skojarzone karboplatyną z innymi lekami, które hamują czynność szpiku kostnego musi zostać zaplanowane bardzo dokładnie odnośnie dawkowania i okresu podawania w celu zmniejszenia działania addytywnego. U pacjentów chorujących na ciężką mielosupresję może być konieczne wykonanie wspomagającej transfuzji.

Reakcje alergiczne:

Podobnie jak podczas stosowania innych produktów leczniczych zawierających platynę, mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, pojawiające się najczęściej w trakcie infuzji i wymagające przerwania infuzji oraz zastosowania odpowiedniego leczenia objawowego. Niezbyt często zgłaszano reakcje alergiczne na karboplatynę, np. wysypkę rumieniową, gorączkę 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 platyny i mogą wystąpić w ciągu kilku minut. Częstość występowania reakcji alergicznych może zwiększyć się w przypadku uprzedniego leczenia platyną, jednak reakcje alergiczne zaobserwowano już na początku leczenia karboplatiną. Pacjentów należy obserwować czy nie występują u nich reakcje alergiczne i zalecić właściwe leczenie podtrzymujące, w tym leki przeciwalergiczne, adrenalinę i (lub) glikokortykosteroidy. *Reakcje krzyżowe, w niektórych przypadkach śmiertelne, odnotowywano w przypadku stosowania wszystkich związków platyny* (patrz punkt 4.8).

Toksyczny wpływ na nerki i zaburzenia czynności wątroby:

Po podaniu karboplatyny może wystąpić zaburzenie czynności nerek i wątroby. Bardzo duże dawki karboplatyny (≥ 5 razy więcej od jednorazowej zalecanej dawki leku w monoterapii) powodowały ciężkie zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek. Nie jest jasne 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 czynności nerek lub wątroby wymagane jest zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia (patrz punkt 4.8).

Częstość występowania i ciężkość nefrotoksyczności może zwiększyć się u pacjentów, u których występowało zaburzenie czynności wątroby przed leczeniem karboplatiną. Zaburzenia czynności nerek są bardziej prawdopodobne u pacjentów, u których uprzednio wystąpiła nefrotoksyczność wskutek leczenia cisplatyną. W tej grupie ryzyka, leczenie karboplatiną musi być prowadzone ze szczególną ostrożnością (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania oraz „Toksyczność hematologiczna” w punkcie 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Chociaż brak jest klinicznych dowodów na skumulowanie złożonej nefrotoksyczności, nie zaleca się podawania karboplatyny w połączeniu z aminoglikozydami lub innymi związkami nefrotoksycznymi (patrz punkt 4.5).

Neurotoksyczność:

Obwodowa toksyczność neurologiczna jest na ogół powszechna i łagodna, ograniczona do parestezji i osłabienia głębokich odruchów ścięgnistych, mimo to, jej częstość występowania jest większa u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i (lub) u pacjentów uprzednio leczonych cisplatyną. Obserwacja oraz badania neurologiczne powinny być przeprowadzane w regularnych odstępach.

Po podawaniu większych, niż zalecane dawek karboplatyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek opisywano zaburzenia widzenia, w tym utratę wzroku. Zwykle kilka tygodni po odstawieniu dużych dawek produktu leczniczego następuje odzyskanie wzroku, całkowite, bądź w znacznym stopniu.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku:

Badania z zastosowaniem terapii skojarzonej karboplatyny i cyklofosfamidu wykazały, że pacjenci w podeszłym wieku leczeni karboplatiną są bardziej podatni na rozwój ciężkiej małopłytkowości, niż młodszy pacjenci.

U pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek jest często obniżona, należy to wziąć pod uwagę podczas ustalania dawki (patrz punkt 4.2).

Ototoksyczność:

W trakcie leczenia karboplatiną zgłaszano przypadki zaburzeń słuchu.

Ototoksyczność u dzieci:

Ototoksyczność może być nasiloną u dzieci. Zgłaszano występowanie opóźnionych przypadków utraty słuchu u pacjentów pediatrycznych. W tej populacji pacjentów zaleca się prowadzenie długoterminowych uzupełniających badań audiometrycznych

Szczepienia:

Stosowanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek u pacjentów z odpornością zaburzoną przez stosowanie chemioterapeutyków, w tym karboplatyny, może prowadzić do ciężkich lub śmiertelnych zakażeń. Należy unikać szczepień z zastosowaniem żywych szczepionek u pacjentów

otrzymujących karboplatynę. Należy stosować zabite lub inaktywowane szczepionki, jednak odpowiedź na takie szczepionki może być zmniejszona.

Inne:

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 i skuteczności stosowania karboplatyny u dzieci.

Karboplatyna może powodować nudności i wymioty. Istnieją doniesienia, że premedykacja produktami przeciwwymiotnymi jest korzystna w zmniejszeniu częstości występowania i nasilenia tych objawów.

Podczas przygotowania i podawania karboplatyny nie powinien być stosowany sprzęt zawierający aluminium (patrz punkt 6.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego jest powszechne ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowych w przypadku chorób nowotworowych. Duża wewnątrzsobnicza zmienność krzepliwości w czasie choroby oraz możliwość interakcji pomiędzy doustnymi produktami przeciwzakrzepowymi i chemioterapią przeciwnowotworową wymaga, zwiększenia częstotliwości kontrolowania wartości INR (ang. *International Normalised Ratio* - międzynarodowy współczynnik znormalizowany), jeśli pacjent jest leczony doustnymi produktami przeciwzakrzepowymi.

Jednoczesne stosowanie, które jest przeciwwskazane:

- szczepionka przeciwko żółtej febrze: ryzyko wystąpienia śmiertelnego uogólnionego odczynu poszczepiennego, (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie, które jest niezalecane (patrz punkt 4.4):

- żywe, atenuowane szczepionki (z wyjątkiem żółtej febry): ryzyko chorób układowych, mogących prowadzić do zgonu. Ryzyko jest większe u pacjentów o odporności zmniejszonej w wyniku choroby podstawowej. W takim przypadku (zapalenie istoty szarej rdzenia), należy stosować szczepionki inaktywowane.
- fenytoina, fosfenytoina: zwiększenie ryzyka wystąpienia drgawek spowodowane przez zmniejszenie absorpcji fenytoiny z układu pokarmowego przez cytotoksyczny produkt leczniczy albo ryzyko zwiększonej toksyczności lub utraty skuteczności cytotoksycznego produktu leczniczego w wyniku zwiększenia metabolizmu wątrobowego przez fenytoinę.

Jednoczesne stosowanie, które należy rozważyć:

- cyklosporyna (i przez ekstrapolację takrolimus i sirolimus): nadmierna immunosupresja z ryzykiem limfoproliferacji.
- aminoglikozydy: należy rozważyć jednoczesne podawanie karboplatyny z antybiotykami aminoglikozydowymi z powodu skumulowanej nefrotoksyczności i ototoksyczności, szczególnie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.
- diuretyki pętlowe: należy rozważyć jednoczesne podawanie karboplatyny z diuretykami pętłowymi z powodu skumulowanej nefrotoksyczności i ototoksyczności.
- leki chelatujące: należy unikać jednoczesnego stosowania karboplatyny z lekami chelatującymi, ponieważ teoretycznie prowadzi to do osłabienia przeciwnowotworowego działania karboplatyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Karboplatyna podawana dożylnie kobietom w okresie ciąży może prowadzić do uszkodzenia płodu. Karboplatyna podawana dożylnie szczurom w czasie organogenezy wykazała działanie embriotoksyczne i teratogenne. Nie przeprowadzono badań kontrolowanych u kobiet w okresie ciąży.

Jeśli ten produkt jest stosowany podczas ciąży, pacjentka powinna zostać poinformowana o możliwym ryzyku dla płodu. Pacjentkom w wieku rozrodczym należy poradzić, aby unikały zajścia w ciążę.

Płodność

U pacjentów otrzymujących leczenie przeciwnowotworowe wystąpiło zahamowanie czynności gonad prowadzące do zaniku miesiączkowania lub azoospermii. Działania te wydają się być zależne od dawki oraz czasu trwania leczenia i mogą być nieodwracalne. Stopień zaburzenia czynności jąder lub jajników jest trudny do przewidzenia w przypadku pojedynczego produktu leczniczego, ze względu na stosowanie kombinacji kilku przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Mężczyznom leczonym karboplatiną należy zalecić, aby nie planowali potomstwa podczas leczenia i przez okres 6 miesięcy po zakończeniu terapii oraz aby zasięgnęli porady dotyczącej przechowania nasienia przed rozpoczęciem leczenia, ze względu na możliwość nieodwracalnej bezpłodności spowodowanej leczeniem karboplatiną.

Karmienie piersią:

Nie wiadomo, czy karboplatyna jest wydzielana do mleka ludzkiego. Jeśli leczenie podczas karmienia piersią jest konieczne, to konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem karboplatyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, karboplatyna może powodować nudności i wymioty, zaburzenia widzenia i ototoksyczność, dlatego też pacjentów należy ostrzec o potencjalnym wpływie tych zdarzeń na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawionych poniżej jest oparta na zbiorczych danych uzyskanych od 1 893 pacjentów, otrzymujących karboplatinę w monoterapii oraz na podstawie doświadczeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz z użyciem następujących częstości:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Termin zgodny z MedDRA
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	wtórne nowotwory złośliwe związane z leczeniem
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zakażenia*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość
	Często	krwawienie*
	Rzadko	gorączka neutropeniczna
	Częstość nieznana	zespół hemolityczno-mocznicowy, niewydolność szpiku kostnego

<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Często	nadwrażliwość, reakcje typu anafilaktoidalnego
	Rzadko	anafilaksja, wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Bardzo często	hiperurykemia
	Rzadko	hiponatremia, jadłowstręt
	Częstość nieznana	odwodnienie
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Często	neuropatia obwodowa, parestezja, osłabienie głębokich odruchów ścięgnistych, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku
	Bardzo rzadko	zdarzenie mózgowo-naczyniowe*
<i>Zaburzenia oka</i>	Często	zaburzenia widzenia, rzadkie przypadki utraty wzroku
	Rzadko	zapalenie nerwu wzrokowego
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	Bardzo często	subkliniczny spadek ostrości słuchu, w zakresie wysokich częstotliwości (4 000-8 000 Hz), utrata słuchu
	Często	szumy uszne, ototoksyczność
<i>Zaburzenia serca</i>	Często	zaburzenia sercowo-naczyniowe*
	Bardzo rzadko	niewydolność serca*
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Bardzo rzadko	zator*, nadciśnienie, niedociśnienie
<i>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Często	zaburzenia oddechowe, śródmiąższowa choroba płuc, skurcz oskrzeli
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Bardzo często	nudności, wymioty, ból brzucha
	Często	biegunka, zaparcia, choroby błony śluzowej
	Częstość nieznana	zapalenie jamy ustnej
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Rzadko	ciężkie zaburzenia czynności wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Często	łysienie, choroby skóry, pokrzywka, wysypka rumieniowa, świąd
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Często	zaburzenia mięśniowo-szkieletowe
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Często	zaburzenia układu moczowo-płciowego
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Bardzo często	astenia
	Często	objawy grypopodobne
	Niezbyt często	gorączka i dreszcze bez objawów zakażenia, martwica w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, wynacznienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie
<i>Badania diagnostyczne</i>	Bardzo często	zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zmniejszone stężenie sodu we krwi, zmniejszone stężenie potasu we krwi, zmniejszone stężenie wapnia we krwi, zmniejszone stężenie magnezu

	Często	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi
--	--------	--

*Prowadzące do zgonu u <1% pacjentów, prowadzące do zgonu w powiązaniu ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi u <1% pacjentów uwzględniając niewydolność serca, zator, udar mózgu.

Zaburzenia hematologiczne:

Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest działaniem toksycznym ograniczającym dawkę produktu leczniczego. U pacjentów z prawidłowymi wynikami początkowymi, u 25% pacjentów wystąpiła małopłytkowość z liczbą płytek krwi poniżej 50 000 na mm³, u 18% pacjentów wystąpiła neutropenia z liczbą granulocytów poniżej 1 000 na mm³ oraz u 14% pacjentów wystąpiła leukopenia z liczbą białych krwinek poniżej 2 000 na mm³. Najniższe wartości morfologii krwi zwykle występują w 21. dniu leczenia. Jednoczesne stosowanie karboplatyny i innych mielosupresyjnych produktów leczniczych lub form leczenia, może nasilać zahamowanie czynności szpiku.

Toksyczne działanie na szpik kostny jest silniejsze u wcześniej leczonych pacjentów, szczególnie u pacjentów leczonych cisplatyną i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zwiększone ryzyko wystąpienia leukopenii i małopłytkowości występuje u pacjentów w złym stanie ogólnym. Objawy te, mimo, że zazwyczaj odwracalne, spowodowały wystąpienie powikłań infekcyjnych i krwotocznych, odpowiednio u 4% i 5% pacjentów otrzymujących karboplatynę. Te powikłania doprowadziły do zgonu mniej niż 1% pacjentów.

Niedokrwistość ze stężeniem hemoglobiny poniżej 8 g/dl występuje u 15% pacjentów z prawidłowym początkowym stężeniem hemoglobiny. Wzrost liczby przypadków występowania niedokrwistości koreluje z ekspozycją pacjenta na karboplatynę.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Wymioty wystąpiły u 65% pacjentów, a u jednej trzeciej z nich wymioty były ciężkie. U dodatkowych 15% pacjentów wystąpiły nudności. Pacjenci poddawani wcześniej leczeniu (w szczególności pacjenci leczeni wcześniej cisplatyną) są bardziej wrażliwi na występowanie wymiotów. Objawy te zazwyczaj mijają w ciągu 24 godzin po zakończeniu leczenia i zwykle ustępują lub można im zapobiec przez podanie leków przeciwwymiotnych. Wystąpienie wymiotów jest bardziej prawdopodobne podczas podawania karboplatyny w leczeniu skojarzonym z innymi lekami wywołującymi wymioty. Inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe powodujące ból, występowały u 8% pacjentów. Biegunka i zaparcia występowały u 6% pacjentów

Zaburzenia neurologiczne:

Po zakończeniu leczenia karboplatyną, u 4% pacjentów wystąpiła neuropatia obwodowa (głównie parestezje i osłabienie głębokich odruchów ścięgniastych). Ryzyko jest podwyższone u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, u pacjentów uprzednio leczonych cisplatyną, jak również u pacjentów otrzymujących długotrwałe leczenie. Klinicznie istotne zaburzenia czuciowe (np. zaburzenia widzenia i zmiana smaku) wystąpiły u 1% pacjentów. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z neurologią, wydaje się być podwyższona u pacjentów otrzymujących dożylnie karboplatynę w leczeniu skojarzonym. Może to być związane z dłuższą ekspozycją na kumulację produktu leczniczego.

Ototoksyczność:

Wady słuchowe niezwiązane z mową, z zaburzonym słyszeniem dźwięków o wysokiej częstotliwości (4 000–8 000 Hz) potwierdzone badaniami audiogramem, występowały z częstością 15%. Zgłaszano występujące bardzo rzadko przypadki niedosłuchu. W trakcie leczenia karboplatyną może dojść do nasilenia utraty słuchu u pacjentów, u których występowały zaburzenia słuchu spowodowane wcześniej leczeniem cisplatyną.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Podczas podawania karboplatyny w zwykłych dawkach, rozwój zaburzeń czynności nerek występował niezbyt często, pomimo podawania karboplatyny bez nawadniania dużą objętością płynów i (lub)

wymuszonej diurezy. U 6% pacjentów obserwuje się wzrost stężenia kreatyniny w surowicy krwi, u 14% pacjentów - wzrost stężenia azotu mocznikowego we krwi oraz u 5% pacjentów - wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi. U około połowy pacjentów ten wzrost jest zazwyczaj łagodny i ustępuje samoistnie. Udowodniono, że najbardziej wrażliwym wskaźnikiem czynności nerek, u pacjentów otrzymujących karboplatynę, jest klirens kreatyniny. W trakcie leczenia z zastosowaniem karboplatyny u 27% pacjentów, u których przed rozpoczęciem leczenia karboplatyną klirens kreatyniny wynosił 60 ml/min lub więcej, dochodzi do spadku klirensu kreatyniny. Częstość występowania i nasilenie nefrotoksyczności może zwiększyć się u pacjentów, u których wystąpiło zaburzenie czynności nerek przed leczeniem karboplatyną. Nie jest jasne, czy właściwe postępowanie nawadniające może przewyższyć to działanie, ale zmniejszenie dawkowania lub przerwanie leczenia jest wymagane w przypadku wystąpienia umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny 41-59 ml/min) lub ciężkich zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny 21-40 ml/min). Karboplatyna jest przeciwwskazana u pacjentów z klirenelem kreatyniny równym lub mniejszym niż 20 ml/min.

Elektrolity:

Zmniejszenie w surowicy stężenia sodu, potasu, wapnia i magnezu wystąpiło odpowiednio u 29%, 20%, 22% i 29% pacjentów. W szczególności zgłoszono przypadki wczesnej hiponatremii. Straty elektrolitów są niewielkie, przeważnie nie powodują żadnych objawów klinicznych w ich przebiegu.

Zaburzenia wątroby:

Zgłaszano zaburzenia czynności wątroby u pacjentów z prawidłowymi wynikami początkowymi, w tym podwyższone stężenie całkowitej bilirubiny u 5% pacjentów, AspAT u 15% pacjentów i fosfatazy alkalicznej u 24% pacjentów. Zmiany te były zazwyczaj łagodne i ustępowały samoistnie u około połowy pacjentów. Silne podwyższenie wyników badań czynnościowych wątroby opisywano u pacjentów leczonych wysokimi dawkami karboplatyny i po autologicznym przeszczepieniu szpiku kostnego. Po podaniu karboplatyny w dużych dawkach występowała ostra i piorunująca martwica hepatocytów.

Reakcje alergiczne:

Reakcje typu anafilaktycznego, czasami prowadzące do zgonu, mogą wystąpić w kilka minut po podaniu produktu: obrzęk twarzy, duszność, tachykardia, niskie ciśnienie tętnicze krwi, pokrzywka, wstrząs anafilaktyczny, skurcz oskrzeli.

Inne działania niepożądane:

Zgłaszano ostre nowotwory wtórne po skojarzonych terapiach cytostatycznych zawierających karboplatynę. Sporadycznie obserwowano łysienie, gorączkę i dreszcze, zapalenie błon śluzowych, osłabienie, złe samopoczucie, jak również zaburzenia smaku. W pojedynczych przypadkach występował zespół hemolityczno-mocznicowy. Zgłaszano pojedyncze przypadki incydentów sercowo-naczyniowych (niewydolność serca, zator), jak również pojedyncze przypadki incydentów mózgowo-naczyniowych. Donoszono także o przypadkach nadciśnienia tętniczego krwi.

Reakcje miejscowe:

Zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia (pieczenie, ból, zaczerwienienie, obrzęk, pokrzywka, martwica w związku z wynaczynieniem).

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Karboplatyna była podawana dożylnie w badaniach I fazy w dawce do 1 600 mg/m² pc. na cykl. Po zastosowaniu tej dawki, obserwowano zagrażające życiu hematologiczne działania niepożądane z granulocytopenią, trombocytopenią oraz niedokrwistością. Najmniejszą liczbę granulocytów, trombocytów i hemoglobiny (nadir) obserwowano pomiędzy 9. a 25. dniem (mediana: dni 12-17). Granulocyty osiągały wartość $\geq 500/\mu\text{l}$ po 8-14 dniach (mediana: 11) i płytki krwi wartość $\geq 25\ 000/\mu\text{l}$ po 3-8 dniach (mediana: 7).

Występowały również następujące niehematologiczne działania niepożądane: zaburzenia czynności nerek z 50% zmniejszeniem współczynnika przesączania kłębuszkowego, neuropatia, ototoksyczność,

utrata wzroku, hiperbilirubinemia, zapalenie błony śluzowej, biegunka, nudności i wymioty z bólem głowy, rumień i ciężkie zakażenie. W większości przypadków zaburzenie słyszenia było przemijające i odwracalne.

Leczenie przedawkowania

Nie jest znane antidotum na przedawkowanie karboplatyny. Prawdopodobnymi powikłaniami po przedawkowaniu są zahamowanie czynności szpiku kostnego oraz zaburzenia czynności wątroby oraz nerek. Przeszczep szpiku kostnego i transfuzje (płytki krwi, krew pełna) mogą być skutecznymi środkami zaradczymi stosowanymi w leczeniu hematologicznych działań niepożądanych. Stosowanie wyższych niż zalecane dawek karboplatyny wiązało się z utratą widzenia (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, związki platyny.

Kod ATC: L01X A02

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

Karboplatyna wykazuje porównywalną aktywność do cisplatyny przeciwko szerokiemu zakresowi guzów niezależnie od miejsca implantacji.

Techniki elucji alkalicznej i badania nad wiązaniami DNA pokazują jakościowo podobny sposób działania karboplatyny i cisplatyny. Karboplatyna podobnie jak cisplatyna indukuje zmiany w strukturze nadspiralnej DNA, które są analogiczne do „efektu skrócenia DNA”.

Pacjenci pediatryczni: nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu karboplatyny u ludzi, istnieje liniowa zależność pomiędzy dawką i stężeniem w osoczu całkowitej i wolnej, ultraprzesączalnej platyny. Pole powierzchni pod krzywą stężenia w osoczu w czasie dla całkowitej platyny także wykazuje zależność liniową z dawką, gdy klirens kreatyniny wynosi ≥ 60 ml/min.

Powtarzanie dawki w kolejnych czterech dniach nie powodowało kumulacji platyny w osoczu.

Po podaniu karboplatyny obserwowane wartości końcowego okresu półtrwania w fazie eliminacji wolnej ultraprzesączalnej platyny i karboplatyny u człowieka wynoszą odpowiednio około 6 godzin i 1,5 godziny. Podczas fazy wstępnej, większość ultraprzesączalnej platyny występuje jako karboplatyna. Końcowy okres półtrwania 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 wydalona w pierwszych 6 godzinach. Całkowity klirens i klirensy nerkowe wolnej ultraprzesączalnej platyny wykazuje korelację ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego, ale nie koreluje z wydzielaniem cewkowym.

Informowano, że klirens karboplatyny obserwowany u pacjentów pediatrycznych różnił się 3 do 4 razy. Dla dorosłych pacjentów, dane literaturowe sugerują, że czynność nerek może przyczyniać się do zróżnicowania klirensu karboplatyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Stwierdzono embriotoksyczne i teratogenne działanie karboplatyny u szczurów. Wykazuje ona działanie mutagenne *in vivo* i *in vitro* i chociaż nie badano 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

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem tych wskazanych w punkcie 6.6.

Karboplatyna może wchodzić w interakcję z aluminium, tworząc czarny osad. Do przygotowania lub podania karboplatyny nie należy stosować igieł, strzykawek, cewników lub zestawów do podawania dożylnego zawierających aluminium, ponieważ może ono wejść w kontakt z karboplatyną. Wytrącenie osadu może prowadzić do osłabienia aktywności przeciwnowotworowej.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki: 18 miesięcy.

Po rozcieńczeniu: 8 godzin.

Produkt leczniczy po rozcieńczeniu zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 8 godzin w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie został podany natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed zastosowaniem odpowiada użytkownik. Normalnie nie należy przechowywać produktu dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2-8°C, chyba że rozcieńczenie zostało przeprowadzone w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarte fiolki: Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym (tekturowym pudełku) w celu ochrony przed światłem.

Po rozcieńczeniu: Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C (patrz punkt 6.3).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I, zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej, z aluminiowym uszczelnieniem, z propylenową nakładką barwy pomarańczowej.

Fiolka będzie zapakowana w plastikową folię ochronną lub bez tej folii.

Wielkości opakowań: 1x5 ml, 5x5 ml, 1x15 ml, 1x45 ml, 1x60 ml.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego podania.

Zanieczyszczenie

W razie kontaktu produktu leczniczego Carboplatin Actavis z oczami lub skórą, należy przemyć je dużą ilością wody lub soli fizjologicznej. Można zastosować łagodny krem w celu leczenia przemijającego pieczenia skóry. Należy zasięgnąć porady medycznej, jeśli oczy są podrażnione.

Usuwanie

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

Rozcieńczenie

Przed podaniem infuzji produkt musi być rozcieńczony z 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu, do osiągnięcia najniższego stężenia 0,5 mg/ml.

Wytyczne dotyczące bezpiecznego postępowania z preparatami przeciwnowotworowymi:

1. Produkt leczniczy Carboplatin Actavis powinien być przygotowany do podania tylko przez wykwalifikowany personel, wyszkolony do bezpiecznego stosowania chemioterapeutyków.
2. Czynności należy wykonywać w wydzielonym obszarze.
3. Należy nosić właściwe rękawice ochronne.
4. Należy zastosować środki ostrożności w celu uniknięcia przypadkowego kontaktu leku z oczami. W przypadku kontaktu należy przemyć oczy wodą i (lub) solą fizjologiczną.
5. Personel w ciąży nie powinien wykonywać czynności związanych z preparatami cytotoksycznymi.
6. Podczas usuwania pozostałości (strzykawki, igły, itd.) używanych do przygotowywania preparatów cytotoksycznych należy zachować staranność i zastosować odpowiednie środki ostrożności. Wykorzystane materiały i odpady należy usunąć poprzez umieszczenie ich w podwójnym opakowaniu polietylenowym i spalić w temperaturze 1 000°C. Odpady płynne należy spłukać dużą ilością wody.
7. Należy przykryć powierzchnię pracy nasiąkliwym papierem do jednorazowego stosowania, pokrytym z jednej strony plastikiem.
8. We wszystkich strzykawkach i zestawach należy korzystać z połączeń typu Luer. Należy stosować igły o dużym rozmiarze, aby zminimalizować ciśnienie i ewentualne tworzenie się aerozolu. Tworzenie aerozolu można wyeliminować stosując igły z odpowietrznikiem.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

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

16902

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.06.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22.03.2013