

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Carboplatin-Ebewe, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny lub prawie bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zaawansowany rak jajnika pochodzenia nabłonkowego, zarówno jako lek pierwszego rzutu, jak i w przypadku, gdy inne leki okazały się nieskuteczne.

Drobnokomórkowy rak płuc.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tylko do podawania dożylnego.

Dawkowanie

Dotychczas nieleczeni dorośli pacjenci z prawidłową czynnością nerek otrzymują karboplatynę w dawce 400 mg/m² pc. w postaci krótkotrwałej infuzji dożylniej (podawanej przez 15 do 60 min). Poszczególne cykle terapii można powtarzać po czterotygodniowej przerwie i (lub) gdy liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi co najmniej 2000 komórek/mm³, a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm³.

Zaburzenia czynności szpiku

W celu dostosowania dawki zaleca się określanie największego spadku parametrów hematologicznych podczas leczenia karboplatyną. U pacjentów, u których wystąpi umiarkowana lub nasilona toksyczność hematologiczna należy rozważyć zredukowanie dawki o 25% lub przerwanie leczenia – zarówno w monoterapii, jak i w schematach leczenia skojarzonego.

U pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniej stosowane leczenie powodujące mielosupresję szpiku i (lub) radioterapia lub zły stan ogólny (2-4 w skali Zubroda-ECOG lub poniżej 80 wg skali Karnofsky'ego) należy zmniejszyć dawkę początkową leku o 20-25% (do 300-320 mg/m² pc.).

W początkowych kursach leczenia karboplatyną zaleca się cotygodniowe badanie morfologii krwi w celu określenia najmniejszej liczby komórek krwi (nadir) i dostosowania dawki w kolejnych cyklach leczenia.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 60 ml/min istnieje zwiększone ryzyko znacznego zahamowania czynności szpiku kostnego. Częstość ciężkiej leukopenii, neutropenii lub małopłytkowości wynosiła około 25% podczas stosowania następujących zaleconych dawek:

<u>Wyjściowy klirens kreatyniny</u>	<u>Dawka początkowa (1. dzień)</u>
41-59 ml/min	250 mg/m ² pc. iv.
16-40 ml/min	200 mg/m ² pc. iv.

Brak dostatecznych danych dotyczących stosowania karboplatyny u pacjentów z klirensiem kreatyniny 15 ml/min lub mniejszym, które pozwalałyby określić zalecane dawkowanie.

Powyższe zalecenia dotyczą początkowego cyklu leczenia. Następne dawki należy dostosować do tolerancji leczenia przez pacjenta i do akceptowalnego poziomu mielosupresji.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek niezbędne jest zmniejszenie dawki karboplatyny i odpowiednie dostosowanie jej do wskaźnika przesączania kłębuszkowego.

Zalecane dawkowanie u tych pacjentów jest uzależnione od wartości klirensu kreatyniny i powinno być obliczone wg wzoru Calverta, w którym uwzględniono wskaźnik przesączania kłębuszkowego (GFR w ml/min) i docelową wartość pola pod krzywą zależności stężenia karboplatyny od czasu (AUC w mg/ml x min):

Dawka (mg) = docelowe AUC (mg/ml x min) x (GFR ml/min + 25)		
Docelowe AUC	Planowana chemioterapia	Status terapeutyczny pacjenta
5-7 mg/ml min	karboplatyna w monoterapii	dotychczas nieleczony
4-6 mg/ml min	karboplatyna w monoterapii	wcześniej leczony
4-6 mg/ml min	karboplatyna + cyklofosfamid	dotychczas nieleczony

Uwaga: Na podstawie wzoru Calverta całkowitą dawkę karboplatyny oblicza się w mg, nie w mg/m².

Dzieci i młodzież

Nie można przedstawić szczegółowych zaleceń dotyczących dawkowania leku u dzieci i młodzieży ze względu na brak wystarczających danych dotyczących stosowania karboplatyny w tej grupie wiekowej.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat podczas początkowego oraz kolejnych kursów leczenia konieczne jest dostosowanie dawki karboplatyny do ogólnego stanu zdrowia.

Leczenie skojarzone

Karboplatyna jest stosowana w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w dawkach zależnych od wybranego schematu leczenia. Dawkowanie należy modyfikować w zależności od przyjętego schematu leczenia oraz wyników badań laboratoryjnych krwi.

Rozcieńczanie

Produkt leczniczy można rozcieńczyć w 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań do minimalnego stężenia 0,4 mg/ml (400 mikrogramów/ml).

Do przygotowywania i podawania produktu leczniczego nie należy stosować igieł lub zestawów kroplówkowych zawierających elementy aluminiowe, które mogą mieć kontakt z karboplatyną. Glin reaguje z karboplatyną, powodując jej unieczynnienie i (lub) wytrącanie osadu.

Podczas przygotowywania i podawania produktu leczniczego należy stosować środki ostrożności zalecane dla substancji niebezpiecznych. Produkt leczniczy musi być przygotowany przez

wykwalifikowany personel, zaopatrzone w rękawice ochronne, maskę i fartuch.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie karboplatyny jest przeciwwskazane u pacjentów:

- z nadwrażliwością na karboplatynę lub na inne leki zawierające platynę;
- z istniejącymi wcześniej ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), chyba że w ocenie lekarza i pacjenta oczekiwane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko;
- z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku;
- z krwawiącymi guzami;
- otrzymujących jednocześnie szczepienie przeciwko żółtej febrze (patrz punkt 4.5)
- w okresie ciąży i karmienia piersią;
- z zaburzeniami słuchu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia:

Niniejszy lek należy stosować wyłącznie pod kierunkiem specjalisty onkologa, w specjalistycznych oddziałach, w warunkach zapewniających odpowiednie monitorowanie i obserwację pacjenta.

Należy regularnie wykonywać badanie morfologiczne krwi oraz badania czynności nerek i wątroby.

W razie stwierdzenia zaburzeń czynności szpiku kostnego, nerek lub wątroby stosowanie produktu leczniczego należy przerwać.

Toksyczne działanie na układ krwiotwórczy

Leukopenia, neutropenia i małopłytkowość zależą od zastosowanej dawki i są zaburzeniami ograniczającymi wielkość dawki. Należy często kontrolować obraz krwi obwodowej podczas leczenia karboplatyną, a w razie wystąpienia objawów jej toksyczności, aż do ustąpienia zmian. Nadir liczby krwinek występuje średnio (mediana) w 21. dniu stosowania karboplatyny w monoterapii i w 15. dniu u pacjentów otrzymujących karboplatynę w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami.

Zasadniczo nie należy powtarzać pojedynczych kursów leczenia karboplatyną do czasu powrotu liczby leukocytów, neutrofilów i płytek krwi do normy. Kursu leczenia nie należy powtarzać przed upływem 4 tygodni od poprzedniego kursu i (lub) do czasu, gdy liczba neutrofilów wynosi co najmniej 2000 komórek/mm³, a płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm³.

Niedokrwistość występuje często i może być konsekwencją kumulowania się dawki karboplatyny, ale bardzo rzadko konieczne jest przetoczenie krwi.

Mielosupresja jest większa u pacjentów, którzy byli poddawani wcześniejszemu leczeniu (zwłaszcza cisplatyną) i (lub) pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dawki początkowe karboplatyny dla tych pacjentów należy odpowiednio zmniejszyć (patrz punkt 4.2) i monitorować skutki leczenia przez częste kontrolowanie morfologii krwi między kolejnymi kursami.

Działanie mielosupresyjne karboplatyny i jednocześnie stosowanej chemioterapii może być addytywne. U pacjentów ze znacznym i utrzymującym się zahamowaniem czynności szpiku kostnego istnieje duże ryzyko zakaźnych powikłań, włącznie ze zgonem (patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia któregokolwiek ze zdarzeń, należy przerwać podawanie karboplatyny i rozważyć modyfikację jej dawki lub przerwanie leczenia.

U pacjentów leczonych karboplatyną notowano niedokrwistość hemolityczną z występowaniem polekowych przeciwciał odpornościowych. Może to prowadzić do zgonu.

Przypadki ostrej białaczki promielocytowej i zespołu mielodysplastycznego (ang. myelodysplastic syndrome, MDS) lub ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukemia, AML) notowano po upływie kilku lat od zakończenia leczenia karboplatyną lub innych terapii przeciwnowotworowych.

Zespół hemolityczno-mocznicowy

Zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. haemolytic-uraemic syndrome, HUS) jest działaniem niepożądanym zagrażającym życiu. Karboplatynę należy odstawić po wystąpieniu pierwszych objawów wskazujących na mikroangiopatyczną niedokrwistość hemolityczną (takich jak szybko zmniejszające się stężenie hemoglobiny z jednoczesną małopłytkowością, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi lub zwiększenie aktywności LDH). Niewydolność nerek może nie ustąpić po odstawieniu karboplatyny i może być konieczne wykonanie dializy.

Reakcje alergiczne

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych zawierających platynę, możliwe jest wystąpienie reakcji alergicznych (najczęściej podczas chemioterapii perfuzyjnej), wymagających przerwania podawania karboplatyny i zastosowania odpowiedniego leczenia objawowego. Podczas stosowania wszystkich leków zawierających platynę opisywano reakcje krzyżowe, niekiedy zakończone zgonem (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Podobnie jak w przypadku innych związków zawierających platynę, może również dochodzić do reakcji rzekomoanafilaktycznych.

Notowano przypadki reakcji nadwrażliwości, prowadzące do zespołu Kounisa (ostrego skurczu tętnic wieńcowych w przebiegu reakcji alergicznej, co może spowodować zawał mięśnia sercowego, patrz punkt 4.8).

Działanie nefrotoksyczne

Podczas stosowania karboplatyny może dochodzić do zaburzenia czynności nerek. Choć nie zgromadzono dowodów klinicznych na sumowanie się nefrotoksyczności, nie zaleca się łączenia karboplatyny z aminoglikozydami lub innymi związkami o właściwościach uszkodzających nerki.

W porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wpływ karboplatyny na układ krwiotwórczy jest silniejszy i dłuższy. W tej grupie ryzyka leczenie karboplatyną wymaga szczególnej ostrożności (patrz punkt 4.2).

Działanie neurotoksyczne

Obwodowe działanie neurotoksyczne jest na ogół częste i lekkie, ogranicza się do parestezji i osłabienia odruchów ścięgnistych, ale jego częstość zwiększa się u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i (lub) pacjentów leczonych uprzednio cisplatyną. Należy monitorować stan pacjenta i poddawać go regularnym badaniom neurologicznym.

Podawanie karboplatyny w dawkach większych niż zalecane pacjentom z zaburzeniami czynności nerek powodowało zaburzenia widzenia, włącznie z utratą wzroku. Wydaje się, że zaburzenia te ustępują całkowicie lub w znacznym stopniu w ciągu kilku tygodni po przerwaniu stosowania zwiększonych dawek karboplatyny.

Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome, RPLS)

U pacjentów otrzymujących karboplatynę w ramach skojarzonej chemioterapii notowano przypadki zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS). RPLS jest rzadką, odwracalną po przerwaniu leczenia, szybko postępującą chorobą neurologiczną, w której mogą występować między innymi napady drgawkowe, nadciśnienie tętnicze, bóle głowy, splątanie, utrata wzroku i inne zaburzenia widzenia oraz zaburzenia neurologiczne (patrz punkt 4.8). Rozpoznanie RPLS powinno być potwierdzone w badaniach obrazowych mózgu, najlepiej metodą rezonansu magnetycznego.

Zaburzenia widzenia, w tym utratę wzroku obserwowano u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek otrzymujących karboplatynę w dawkach większych od zalecanych. Wydaje się, że wzrok powraca całkowicie lub w znacznym stopniu w ciągu kilku tygodni od zaprzestania stosowania dużych dawek karboplatyny.

Działanie ototoksyczne

Podczas leczenia karboplatiną opisywano zaburzenia słuchu. Toksyczne działanie na słuch może być większe u dzieci. W grupie dzieci i młodzieży notowano przypadki utraty słuchu, rozwijającej się z opóźnieniem. Zaleca się długotrwałe monitorowanie parametrów audiometrycznych w tej grupie pacjentów.

Choroba zarostowa żył wątrobowych

Odnotowano przypadki choroby zarostowej żył wątrobowych (zespołu niedrożności zatokowej wątroby), przy czym niektóre z nich były śmiertelne. Zaleca się obserwowanie, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe zaburzeń czynności wątroby lub nadciśnienia wrotnego, niewynikające w oczywisty sposób z przerzutów do wątroby.

Zespół rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS)

W obserwacjach po wprowadzeniu leku do obrotu notowano przypadki zespołu rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS) u pacjentów po zastosowaniu karboplatyny w monoterapii lub w połączeniu z innymi chemioterapeutykami. Pacjentów w grupie wysokiego ryzyka TLS, np. pacjentów ze zwiększoną proliferacją guza i wysoką podatnością na działanie środków cytotoksycznych, należy dokładnie obserwować oraz zastosować odpowiednie środki ostrożności.

Inne

Podawanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek pacjentom z osłabioną przez chemioterapię (również z zastosowaniem karboplatyny) czynnością układu odpornościowego może spowodować ciężkie lub prowadzące do zgonu zakażenia. U pacjentów leczonych karboplatiną należy unikać stosowania żywych szczepionek. Można podawać szczepionki zabite lub inaktywowane, jednak uzyskana na nie odpowiedź może być osłabiona.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Badania z zastosowaniem leczenia skojarzonego karboplatiną i cyklofosfamidem wykazały, że prawdopodobieństwo rozwoju ciężkiej małopłytkowości było większe u pacjentów w podeszłym wieku otrzymujących karboplatinę niż u pacjentów młodszych. Ze względu na często występujące osłabienie czynności nerek u osób w podeszłym wieku, stopień zaburzenia należy wziąć pod uwagę podczas ustalania dawki karboplatyny (patrz punkt 4.2).

Karboplatyna może powodować nudności i wymioty. Stwierdzono, że zastosowanie leków przeciwwymiotnych przed leczeniem karboplatiną zmniejsza częstość i nasilenie tych działań niepożądanych.

Nie zbadano karboplatyny pod względem potencjalnych właściwości rakotwórczych, jednak w przypadku związków o podobnym mechanizmie działania i mutagenności donoszono o wykrywanych właściwościach rakotwórczych.

Karboplatyna może mieć właściwości genotoksyczne. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia karboplatiną. Mężczyźni w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia karboplatiną.

W wyniku leczenia karboplatiną prawdopodobne jest wystąpienie nieodwracalnej niepłodności, dlatego należy poinformować mężczyzn o możliwości przechowania nasienia.

Po podaniu bardzo dużych dawek karboplatyny obserwowano przypadki wystąpienia objawów toksycznego oddziaływania na wątrobę i skojarzonego toksycznego oddziaływania na nerki.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na ryzyko zakrzepicy w przebiegu chorób rozrostowych, często stosowane jest leczenie przeciwzakrzepowe. Jeśli pacjent ma otrzymywać doustne leki przeciwzakrzepowe, konieczne jest częstsze kontrolowanie wartości wskaźnika INR ze względu na dużą zmienność parametrów

krzepnięcia u poszczególnych pacjentów podczas choroby i na możliwość interakcji leków przeciwzakrzepowych z lekami przeciwnowotworowymi.

Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane

- Szczepionka przeciw żółtej febrze: ryzyko uogólnionej, śmiertelnej choroby poszczepiennej (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane

- Żywe atenuowane szczepionki (z wyjątkiem szczepionki przeciw żółtej febrze, której stosowanie jest przeciwwskazane): ryzyko układowej choroby, która może zagrażać życiu. Ryzyko jest większe u osób z osłabionym układem odpornościowym na skutek choroby podstawowej. Jeśli to możliwe, należy stosować szczepionki inaktywowane (np. przeciw poliomyelitis).
- Fenytoina, fosfenytoina: ryzyko nasilenia drgawek na skutek zmniejszenia przez lek cytotoksyczny wchłaniania fenytoiny z przewodu pokarmowego lub ryzyko nasilenia toksyczności albo utraty skuteczności leku cytotoksycznego w wyniku zwiększonego metabolizmu wątrobowego fenytoiny.

Jednoczesne stosowanie do rozważenia

- Cyklosporyna (i przez ekstrapolację takrolimus i syrolimus): nadmierne zahamowanie czynności układu odpornościowego z ryzykiem limfoproliferacji.
- Antybiotyki aminoglikozydowe: ryzyko kumulatywnej nefrotoksyczności i ototoksyczności, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek.
- Diuretyki pętlowe: ryzyko kumulatywnej nefrotoksyczności i ototoksyczności.

Ze względu na to, że glin (aluminium) unieczynnia karboplatynę, igły, zestawy kroplówkowe oraz opakowania zawierające glin mogą zmniejszać skuteczność działania produktu leczniczego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Karboplatyna stosowana w okresie ciąży może mieć działanie szkodliwe dla płodu. Wykazano działanie embriotoksyczne i teratogenne karboplatyny u szczurów w okresie organogenezy. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Jeśli produkt leczniczy ma być stosowany w czasie ciąży lub w przypadku, gdy pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia karboplatyną, należy ją poinformować o możliwym zagrożeniu dla płodu. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić unikanie zajścia w ciążę.

Stosowanie karboplatyny w ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Wykazano, że karboplatyna wywiera działanie mutagenne *in vivo* i *in vitro*. Nie zbadano karboplatyny pod względem potencjalnych właściwości rakotwórczych, jednak donoszono o właściwościach rakotwórczych związków o podobnym mechanizmie działania i mutagenności.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy karboplatyna podawana we wstrzyknięciu przenika do mleka kobiecego. Jeśli leczenie jest konieczne w okresie laktacji, karmienie piersią należy przerwać.

Płodność

U pacjentów poddawanych leczeniu przeciwnowotworowemu może wystąpić zahamowanie czynności gonad prowadzące do braku miesiączki lub azoospermii. Wydaje się, że działania te związane są z zastosowaną dawką i długością leczenia, i mogą być nieodwracalne. Przewidzenie zakresu zaburzenia czynności jąder lub jajników nie jest proste, gdyż często stosowane jest leczenie skojarzone różnymi lekami przeciwnowotworowymi, co utrudnia ocenę wpływu pojedynczej substancji czynnej.

Mężczyznom otrzymującym karboplatynę nie zaleca się poczęcia dziecka w trakcie leczenia i w okresie do 6 miesięcy od jego zakończenia. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia pacjent zasięgnął porady na temat zamrożenia nasienia ze względu na możliwość nieodwracalnej niepłodności w wyniku leczenia karboplatyną.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu karboplatyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Karboplatyna może jednak powodować nudności, wymioty, zaburzenia widzenia i słuchu oraz zaburzać koncentrację, dlatego pacjentów należy ostrzec o możliwym wpływie na wykonywanie tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Częstość wymienionych niżej działań niepożądanych opiera się na danych z bazy obejmującej 1893 pacjentów otrzymujących karboplatynę w monoterapii oraz danych z okresu po wprowadzeniu karboplatyny do obrotu.

Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA, stosując następujące określenia 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 (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Częstość nieznana	Wtórny nowotwór złośliwy związany z leczeniem
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia*
	Częstość nieznana	Zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość
	Często	Krwotok*
	Częstość nieznana	Zahamowanie czynności szpiku kostnego, gorączka neutropeniczna, zespół hemolityczno-mocznicowy
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość, reakcja rzekomoanafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częstość nieznana	Odwodnienie, jadłowstręt, hiponatremia, zespół rozpadu guza
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Neuropatia obwodowa, parestezje, osłabienie odruchów ścięgniastych, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku
	Częstość nieznana	Udar naczyniowy mózgu*, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia widzenia, rzadkie przypadki utraty wzroku
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Ototoksyczność
Zaburzenia serca	Często	Zaburzenia układu krążenia*
	Częstość nieznana	Niewydolność serca*, zespół Kounisa
Zaburzenia naczyniowe	Częstość nieznana	Zator*, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zaburzenia oddechowe, śródmiąższowa choroba płuc, skurcz oskrzeli

Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wymioty, nudności, ból brzucha
	Często	Biegunka, zaparcie, zaburzenia dotyczące błon śluzowych
	Częstość nieznana	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie trzustki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Łysienie, zaburzenia skóry
	Częstość nieznana	Pokrzywka, wysypka, rumień, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia układu moczowo-płciowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Oslabienie
	Częstość nieznana	Martwica w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, wynaczynienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zmniejszenie klirensu kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności AspAT, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zmniejszenie stężenia sodu we krwi, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zmniejszenie stężenia wapnia we krwi, zmniejszenie stężenia magnezu we krwi
	Często	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi

* Prowadzące do zgonu u mniej niż 1% pacjentów. Prowadzące do zgonu zdarzenia sercowo-naczyniowe obejmują łącznie niewydolność serca, zator i udar naczyniowy mózgu.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Mielosupresja jest działaniem toksycznym ograniczającym dawkę karboplatyny. U pacjentów z prawidłowymi wartościami przed rozpoczęciem leczenia małopłytkowość z liczbą płytek mniejszą niż 50 000/mm³ występuje u 25% pacjentów, neutropenia z liczbą granulocytów mniejszą niż 1000/mm³ u 18% pacjentów, a leukopenia z liczbą białych krwinek mniejszą niż 2000/mm³ u 14% pacjentów. Najmniejszą wartość stwierdza się na ogół w 21. dniu. Mielosupresję może nasilić skojarzone stosowanie karboplatyny z innymi produktami leczniczymi lub sposobami leczenia o działaniu hamującym czynność szpiku.

Toksyczne działanie na szpik może być bardziej nasilone i utrzymywać się dłużej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u pacjentów poddawanych wcześniejszemu leczeniu cisplatyną, w złym stanie ogólnym i w wieku powyżej 65 lat. Wprawdzie działanie to jest zazwyczaj odwracalne, ale powodowało powikłania w postaci zakażenia i krwotoku odpowiednio u 4% i 5% pacjentów, a u mniej niż 1% pacjentów prowadziło do zgonu.

U 15% pacjentów, u których przed rozpoczęciem leczenia stężenie hemoglobiny było prawidłowe, obserwowano niedokrwistość ze stężeniem hemoglobiny <8 g/dl. Częstość niedokrwistości zwiększa się wraz ze zwiększeniem ekspozycji na karboplatynę.

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone

Po zastosowaniu leczenia skojarzonego obejmującego karboplatynę opisywano przypadki rozwoju wtórnych nowotworów złośliwych.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje alergiczne

Reakcje typu anafilaktycznego, niektóre zagrażające życiu, mogą wystąpić w ciągu kilku minut po podaniu produktu leczniczego. Są to: obrzęk twarzy, duszność, tachykardia, niskie ciśnienie tętnicze krwi, pokrzywka, wstrząs anafilaktyczny, skurcz oskrzeli.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Elektrolity

Zmniejszenie stężenia sodu, potasu, wapnia i magnezu w surowicy występowało odpowiednio u 29%, 20%, 22% i 29% pacjentów. W szczególności zgłaszano przypadki wczesnej hiponatremii. Utrata elektrolitów jest niewielka i najczęściej przebiega bezobjawowo.

Zaburzenia układu nerwowego

Neuropatia obwodowa (głównie w postaci parestezji i osłabienia głębokich odruchów ścięgniętych) wystąpiła u 4% pacjentów leczonych karboplatiną. Wydaje się, że większe ryzyko tego typu działań niepożądanych występuje u osób w podeszłym wieku (>65 lat) i u pacjentów leczonych wcześniej cisplatiną.

U 1% pacjentów wystąpiły klinicznie istotne zaburzenia zmysłów (np. zaburzenia widzenia i smaku).

Ogólna częstość neurologicznych działań niepożądanych wydaje się zwiększona u pacjentów otrzymujących karboplatinę w leczeniu skojarzonym. Może to być wynikiem dłuższej, kumulatywnej ekspozycji.

Zaburzenia ucha i błędnika

Ototoksyczność

U 15% pacjentów leczonych karboplatiną stwierdzano niemające znaczenia klinicznego zaburzenia słyszenia mowy i osłabienie słuchu w zakresie dźwięków o wysokiej częstotliwości (4000-8000 Hz) potwierdzone audiogramem. Bardzo rzadko notowano niedosłuch.

U pacjentów z narządem słuchu uszkodzonym przez cisplatinę stosowanie karboplatyny może niekiedy nasilić istniejące zaburzenia.

Zaburzenia żołądka i jelit

Wymioty występują u 65% pacjentów, z czego u 1/3 o ciężkim nasileniu. Nudności występują dodatkowo u 15% pacjentów. Większą skłonność do wymiotów stwierdza się u pacjentów poddawanych wcześniejszemu leczeniu (zwłaszcza cisplatiną).

Nudności i wymioty na ogół ustępują w ciągu 24 godzin po zakończeniu leczenia i zwykle reagują na lecznicze lub zapobiegawcze podanie leków przeciwwymiotnych. Wymioty są bardziej prawdopodobne podczas stosowania karboplatyny w skojarzeniu z innymi substancjami czynnymi o działaniu emetogennym. U około jednej piątej pacjentów nie występują nudności ani wymioty.

U 8% pacjentów notowano ból w obrębie żołądka i jelit, a u 6% występowała biegunka i zaparcie.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

U pacjentów z prawidłowymi wynikami sprzed leczenia obserwowano zmiany parametrów czynności wątroby, w tym zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej u 5% pacjentów, aktywności AspAT u 15% pacjentów, a fosfatazy zasadowej u 24% pacjentów. Zmiany te były na ogół lekkie i ustępowały u połowy pacjentów.

U niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących bardzo duże dawki karboplatyny i poddanych autologicznemu przeszczepieniu szpiku kostnego występowało znaczne zwiększenie wyników badań czynności wątroby.

Po podaniu dużych dawek karboplatyny zgłaszano przypadki ostrej martwicy komórek wątroby o gwałtownym przebiegu.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Karboplatyna podawana w zwykłych dawkach niezbyt często powodowała zaburzenia czynności nerek, mimo że nie stosowano nawodnienia dużymi objętościami płynów i (lub) diurezy wymuszonej. Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi obserwowano u 14% pacjentów, stężenia kreatyniny w surowicy u 6% pacjentów a kwasu moczowego u 5% pacjentów. U około połowy pacjentów zmiany te są zazwyczaj lekkie i odwracalne. Dowiedziono, że klirens kreatyniny jest najbardziej czułym wskaźnikiem czynności nerek u pacjentów otrzymujących karboplatynę. U 27% pacjentów z wyjściową wartością 60 ml/min lub większą klirens kreatyniny zmniejszył się podczas leczenia karboplatyną.

Inne działania niepożądane

Sporadycznie obserwowano łysienie, gorączkę i dreszcze, zapalenie błon śluzowych, astenię, złe samopoczucie i zaburzenia smaku.

Opisywano pojedyncze przypadki zespołu hemolityczno-mocznikowego.

Opisywano pojedyncze przypadki zdarzeń sercowo-naczyniowych (niewydolność serca, zator), a także udarów naczyniowych mózgu.

Notowano przypadki nadciśnienia tętniczego.

Reakcje miejscowe

Opisywano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak pieczenie, ból, zaczerwienienie, obrzęk, pokrzywka, martwica związana z wynaczynieniem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301/faks: + 48 22 49 21 309/strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znana odtrutka w przypadku przedawkowania karboplatyny.

Spodziewane powikłania przedawkowania mogą być związane z mielosupresją oraz z zaburzeniem czynności wątroby, nerek i słuchu. Stosowanie większych niż zalecane dawek karboplatyny wiązało się z utratą wzroku (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, preparaty zawierające platynę.
Kod ATC: L01XA02

Karboplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym. Wykazano jej działanie w doświadczeniach na hodowlach mysich i ludzkich linii komórkowych.

Lek wykazywał działanie porównywalne do działania cisplatyny w stosunku do szerokiego zakresu różnego rodzaju nowotworów, niezależnie od miejsca ich występowania.

Z zastosowaniem technik elucji zasadowej i badań nad wiązaniem DNA wykazano podobieństwo mechanizmów działania karboplatyny i cisplatyny. Karboplatyna, podobnie jak cisplatyna, wywołuje zmiany subhelikalnej konformacji DNA, co odpowiada działaniu „skracającemu nić DNA”.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Karboplatyna wykazuje właściwości biochemiczne podobne do właściwości cisplatyny, prowadząc do powstawania wiązań bocznych pomiędzy niemi dwóch sąsiadujących cząsteczek DNA i w obrębie tej samej nici DNA.

Po podaniu leku u człowieka stwierdza się liniową zależność pomiędzy dawką i stężeniem w osoczu całkowitej platyny oraz wolnej platyny, podlegającej ultrafiltracji. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu dla całkowitej platyny także wskazuje na istnienie liniowej zależności od dawki, gdy klirens kreatyniny wynosi ≥ 60 ml/min.

Po powtarzanym podawaniu leku przez cztery kolejne dni nie dochodziło do kumulacji platyny w osoczu. Według danych literaturowych, po zastosowaniu karboplatyny wartości końcowego okresu połowicznej eliminacji wolnej platyny podlegającej ultrafiltracji i karboplatyny wynoszą u ludzi, odpowiednio, 6 godzin i 1,5 godziny. W początkowej fazie większość wolnej platyny podlegającej ultrafiltracji odpowiada karboplatynie. Końcowy okres półtrwania platyny całkowitej w osoczu wynosi 24 godziny. Około 87% platyny występującej w osoczu wiąże się z białkami w ciągu 24 godzin od podania leku.

Karboplatyna jest wydalana przede wszystkim z moczem, przy czym w ciągu 24 godzin wykrywane jest około 70% podanej platyny. Większość podanej dawki leku ulega wydaleniowi w ciągu pierwszych 6 godzin.

Całkowity klirens wydalania z organizmu i klirens nerkowy wolnej platyny podlegającej ultrafiltracji są skorelowane z szybkością filtracji kłębuszkowej, jednak nie z szybkością wydzielania kanalikowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Z badań na szczurach wynika, że karboplatyna wykazuje właściwości embriotoksyczne i teratogenne (patrz punkt 4.6). Lek wykazuje właściwości mutagenne *in vivo* i *in vitro*. Chociaż nie zbadano rakotwórczego działania karboplatyny, związki o podobnym mechanizmie działania i o podobnej mutagenności okazały się rakotwórcze.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Karboplatyna może tworzyć osad w kontakcie z glinem.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem

18 miesięcy

Po otwarciu

Koncentrat pobrać z fiolki bezpośrednio przed użyciem. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast zużyć. Jeżeli nie zostanie on natychmiast wykorzystany, użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania pozostałego w fiolce produktu.

Pozostałego w fiolce produktu po pierwszym pobraniu, nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że pobrania dokonano w kontrolowanych, sprawdzonych warunkach z zachowaniem aseptyki. Wówczas koncentrat przechowywany w lodówce lub w temperaturze pokojowej, bez dostępu światła, zachowuje fizyko-chemiczną stabilność do 28 dni.

Po rozcieńczeniu

Wykazano fizyczną i chemiczną stabilność do 28 dni roztworów w stężeniu 0,4 mg/ml i 4 mg/ml, rozcieńczonych 5% roztworem glukozy, przechowywanych w lodówce (w temperaturze od 2°C do 8°C) i w temperaturze od 20°C do 25°C, bez dostępu światła. Jeśli roztwór do infuzji przechowywany jest w temperaturze pokojowej bez ochrony przed światłem, należy go zużyć natychmiast po przygotowaniu.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast zużyć. Jeżeli nie zostanie on natychmiast wykorzystany, użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania sporządzonego roztworu. Przygotowanych roztworów nie należy przechowywać dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych, sprawdzonych warunkach z zachowaniem aseptyki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I z korkiem halobutylovym i aluminiowym kapslem, w tekturowym pudełku. Fiolki mogą być umieszczone w opakowaniach ochronnych z tworzywa sztucznego (ONKO-Safe lub Sleeving).

1 fiolka zawierająca 5 ml (50 mg) koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka zawierająca 15 ml (150 mg) koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka zawierająca 45 ml (450 mg) koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka zawierająca 60 ml (600 mg) koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka zawierająca 100 ml (1000 mg) koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

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

Postępować zgodnie z wytycznymi do produktów cytotoksycznych.

Ze względu na toksyczne właściwości substancji, należy przestrzegać następujących zasad bezpieczeństwa:

- przygotowanie, podawanie i usuwanie pozostałości produktu leczniczego może być prowadzone jedynie przez przeszkolony personel i podobnie jak w przypadku wszystkich leków cytotoksycznych, należy zachować ostrożność, by na kontakt z lekiem nie narażać kobiet w ciąży; kobiety w ciąży nie powinny mieć kontaktu ze środkami cytotoksycznymi;
- osoby przygotowujące karboplatinę powinny nosić ubranie ochronne: okulary ochronne, fartuchy, rękawiczki jednorazowe i maski jednorazowe;
- wszystkie sprzęty i materiały użyte do przygotowania leku lub czyszczenia miejsca jego sporządzania, w tym rękawiczki, należy umieszczać w workach na odpady niebezpieczne i spalać w wysokiej temperaturze (1000°C);
- chemiczna neutralizacja pozostałego roztworu polega na rozcieńczeniu dużą ilością wody i odstawieniu na 48 godzin.

W razie przypadkowego kontaktu roztworu ze skórą należy ją przemyć obficie wodą. Należy skontaktować się z lekarzem.

Wszystkie materiały używane do czyszczenia należy zniszczyć według opisu powyżej.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4500

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.10.1999 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.03.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO