

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

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

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

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

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

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

- mitomycyna C,
- nitrozomocznik,
- leczenie skojarzone doksorubicyną/cyklofosfamidem/cisplatyną,
- leczenie skojarzone 5. lub więcej lekami,
- radioterapia ≥ 4500 radów, zogniskowana w polu o wymiarach 20 x 20 cm lub 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 przed upływem czterech tygodni od poprzedniego kursu karboplatyny i (lub) zanim liczba neutrofilów wyniesie co najmniej 2 000 komórek/mm³, a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm³.

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

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Leczenie skojarzone

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Karboplatynę należy stosować wyłącznie dożylnie.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego
Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Istniejące wcześniej ciężkie zaburzenia czynności nerek (**klirens kreatyniny < 30 ml/min**), za wyjątkiem sytuacji, w których w opinii lekarza oraz pacjenta możliwe korzyści przewyższają ryzyko
- Ciężka mielosupresja
- Krwawiące guzy
- Jednoczesne przyjmowanie szczepionki przeciw żółtej febrze (patrz punkt 4.5)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Karboplatyna powinna być stosowana wyłącznie przez lekarzy posiadających doświadczenie w stosowaniu substancji czynnych o działaniu przeciwnowotworowym. Należy regularnie badać morfologię krwi oraz czynność nerek i wątroby. Stosowanie produktu leczniczego należy przerwać w razie zaobserwowania nieprawidłowej depresji szpiku kostnego lub zaburzeń czynności nerek lub wątroby.

Toksyczność hematologiczna

Leukopenia, neutropenia i trombocytopenia są zaburzeniami zależnymi od dawki i ograniczającymi dawkę. W trakcie stosowania karboplatyny należy często wykonywać badanie morfologii krwi obwodowej, a w przypadku wystąpienia objawów toksycznych badania należy wykonywać do chwili ich ustąpienia. Średnio nadir występuje w 21. dniu u pacjentów przyjmujących wyłącznie karboplatynę oraz w 15. dniu u pacjentów przyjmujących karboplatynę w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. Zasadniczo, nie należy stosować pojedynczych, okresowych cykli karboplatyny do czasu powrotu do normy liczby leukocytów, neutrofilii i płytek krwi. Nie należy wznowiać leczenia przed upływem 4 tygodni od poprzedniego cyklu karboplatyny i (lub) przed osiągnięciem liczby neutrofilii wynoszącej co najmniej 2000 komórek/mm³ i liczby płytek krwi wynoszącej co najmniej 100 000 komórek/mm³.

Często występuje narastająca niedokrwistość, która bardzo rzadko wymaga transfuzji.

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

Mielosupresja pogłębia się u pacjentów wcześniej poddawanych terapii (szczególnie cisplatiną) i (lub) pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Dawki początkowe karboplatyny u tych pacjentów powinny być odpowiednio zmniejszone (patrz punkt 4.2), a jej działanie uważnie monitorowane poprzez wykonywanie częstych badań morfologii krwi pomiędzy cyklami.

Działania mielosupresyjne mogą wystąpić addytywnie do działań wywołanych przez jednoczesną chemioterapię. U pacjentów z ciężką i przewlekłą mielosupresją istnieje wysokie ryzyko wystąpienia powikłań zakaźnych, w tym zakończonych zgonem (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią jakiegokolwiek z tych zdarzeń, należy przerwać dawkowanie karboplatyny i rozważyć dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia. Leczenie karboplatyną w skojarzeniu z innymi mielosupresyjnymi rodzajami terapii należy bardzo dokładnie zaplanować w odniesieniu do dawkowania i czasu w celu zminimalizowania działań addytywnych.

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 (ang. haemolytic-uraemic syndrome, HUS)

Zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS) jest zagrażającym życiu działaniem niepożądanym. Należy przerwać stosowanie karboplatyny w przypadku wystąpienia pierwszych oznak mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak gwałtowny spadek stężenia hemoglobiny z towarzyszącą małopłytkowością, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, stężenia kreatyniny w surowicy, azotu mocznikowego we krwi lub LDH. Mimo przerwania leczenia niewydolność nerek może być nieodwracalna i może być konieczna dializa.

Reakcje alergiczne

Podobnie jak w przypadku innych substancji czynnych zawierających platynę najczęściej w czasie infuzji mogą wystąpić reakcje alergiczne wymagające przerwania podawania produktu leczniczego i zastosowania właściwego leczenia objawowego. Istnieją doniesienia o występowaniu reakcji krzyżowych, czasami o skutku śmiertelnym, dotyczące wszystkich związków platyny (patrz punkt 4.3 i punkt 4.8).

Nefrotoksyczność

Wpływ karboplatyny na układ krwiotwórczy u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek jest silniejszy i trwa dłużej niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W tej grupie ryzyka leczenie karboplatyną należy prowadzić bardzo ostrożnie (patrz punkt 4.2).

Neurotoksyczność

Chociaż obwodowe objawy neurotoksyczne zwykle występują często, mają łagodny przebieg i są ograniczone do parestezji i osłabienia głębokich odruchów ścięgniętych, ich częstotliwość jednak wzrasta u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i (lub) pacjentów uprzednio leczonych cisplatyną. Należy kontrolować i wykonywać badania neurologiczne w regularnych odstępach czasu.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek po zastosowaniu karboplatyny w dawkach większych niż zalecane obserwowano zaburzenia widzenia, łącznie z utratą wzroku. Wydaje się że zdolność widzenia powraca całkowicie lub w znacznym stopniu w trakcie tygodni następujących po zaprzestaniu stosowania większych niż zalecane dawek.

Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)

U pacjentów otrzymujących karboplatynę w chemioterapii skojarzonej zgłaszano przypadki zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS). RPLS jest rzadką, odwracalną po przerwaniu leczenia, szybko rozwijającą się chorobą neurologiczną, której objawem mogą być napady padaczkowe, nadciśnienie, bóle głowy, splątanie, utrata wzroku i inne zaburzenia widzenia oraz zaburzenia neurologiczne (patrz punkt 4.8). Rozpoznanie RPLS opiera się na potwierdzeniu przy pomocy obrazowania mózgu, najlepiej przez NMR (obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego).

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, nie wynikające 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.

Dawkowanie karboplatyny

W niektórych podgrupach pacjentów (np. w wieku 40 – 59 lat, BMI 20 – 25) występuje szczególnie ryzyko podania zbyt małej dawki, jeśli wartości szacunkowe GFR obliczane są za pomocą wzoru Cockrofta Gaulta. Ze względu na fakt, że dokładne oszacowanie wartości GFR ma kluczowe znaczenie przy leczeniu mającym na celu wyeliminowanie choroby, w takich wypadkach oznaczenie GFR powinno się odbywać przy zastosowaniu standardowej metody pomiaru (inulina, ⁵¹Cr-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA, ¹²⁵I-jotalamat lub joheksol), o ile jest to możliwe.

Osoby w podeszłym wieku

W badaniach z zastosowaniem karboplatyny w terapii skojarzonej z cyklofosfamidem wystąpienie ciężkiej trombocytopenii u pacjentów w podeszłym wieku było bardziej prawdopodobne niż u młodszych pacjentów. Z uwagi na występującą często u pacjentów w podeszłym wieku osłabioną czynność nerek należy o tym pamiętać podczas ustalania dawki (patrz punkt 4.2).

Inne

W trakcie leczenia karboplatyną zgłaszano zaburzenia słuchu. Ototoksyczność może być bardziej uwidaczniona u dzieci. U dzieci i młodzieży zgłaszano przypadki utraty słuchu o opóźnionym początku. W tej grupie pacjentów zaleca się długotrwałą następczą kontrolę audiometryczną.

Stosowanie szczepionek żywych lub żywych atenuowanych u pacjentów pozbawionych ochrony immunologicznej przez chemioterapeutyki, w tym karboplatynę, może skutkować powstaniem ciężkich lub śmiertelnych zakażeń. Należy unikać stosowania żywych szczepionek u pacjentów przyjmujących karboplatynę. Szczepionki martwe lub inaktywowane mogą być podawane; niemniej jednak reakcja organizmu na te szczepionki może być ograniczona.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na wzrost ryzyka powstawania zakrzepów w chorobach nowotworowych, często stosuje się leczenie przeciwzakrzepowe. Istnieje duża zmienność krzepliwości wewnątrzustrojowej podczas trwania choroby, jak również możliwość interakcji pomiędzy doustnymi środkami przeciwzakrzepowymi i chemioterapeutykami przeciwnowotworowymi, z tego względu w przypadku powzięcia decyzji o zastosowaniu doustnych środków przeciwzakrzepowych należy zwiększyć częstotliwość kontroli współczynnika gęstości krwi INR.

Przeciwwskazania dla jednoczesnego stosowania:

- szczepionka przeciw żółtej febrze: ryzyko wystąpienia śmierci w wyniku choroby, przeciw której skierowana jest szczepionka (patrz punkt 4.3)

Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane w przypadku:

- żywych atenuowanych szczepionek (poza szczepionką przeciw żółtej febrze): ryzyko wystąpienia choroby układowej, potencjalnie śmiertelnej. Ryzyko to jest większe u pacjentów z chorobami powodującymi immunosupresję. W takich przypadkach należy stosować dostępną szczepionkę inaktywowaną (choroba Heinego-Medina).

- fenytoiny, fosfenytoiny: ryzyko nasilenia drgawek powstałych w wyniku obniżenia wchłaniania fenytoiny z układu pokarmowego przez cytotoksyczną substancję czynną lub ryzyko zwiększenia toksyczności lub utrata skuteczności cytotoksycznej substancji czynnej wynikająca z nasilenia metabolizmu wątrobowego przez fenytoinę.

Jednoczesne stosowanie należy rozważyć w przypadku:

- cyklosporyny (oraz przez ekstrapolację takrolimusa i sirolimusa): nadmierna immunosupresja z ryzykiem limfoproliferacji.
- środków nefrotoksycznych i ototoksycznych np. aminoglikozydy: należy rozważyć jednoczesne stosowanie karboplatyny z antybiotykami aminoglikozydowymi ze względu na ich kumulatywną nefrotoksyczność i ototoksyczność, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami nerek.
- Diuretyki pętlowe: należy rozważyć jednoczesne stosowanie karboplatyny z diuretykami ze względu na ich kumulatywną nefrotoksyczność i ototoksyczność.
- Należy unikać równoczesnego podawania karboplatyny i środków chelatujących, ponieważ może teoretycznie prowadzić do zmniejszenia działania przeciwnowotworowego karboplatyny. Jednak sole dietylo-ditiokarbaminianu w doświadczeniach na zwierzętach i w klinicznym stosowaniu nie wpływały na działanie przeciwnowotworowe karboplatyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Podanie karboplatyny w okresie ciąży może spowodować uszkodzenie płodu. Wykazano embriotoksyczne i teratogenne działanie karboplatyny u szczurów przyjmujących produkt leczniczy w czasie organogenezy. Nie przeprowadzono żadnych kontrolowanych badań u kobiet w okresie ciąży. Jeśli niniejszy produkt leczniczy jest stosowany w okresie ciąży, lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas jego stosowania, należy powiadomić pacjentkę o potencjalnym zagrożeniu dla płodu. Kobiety muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy karboplatyna przenika do mleka ludzkiego. Podczas leczenia produktem Carbomedac należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

U pacjentów poddanych terapii przeciwnowotworowej może wystąpić supresja gonad skutkująca brakiem miesiączki lub azospermią. Wydaje się, że te zjawiska są zależne od dawki i długości trwania terapii i mogą być nieodwracalne. Przewidzenie stopnia zaburzenia funkcji jąder lub jajników jest skomplikowane ze względu na powszechne stosowanie połączeń kilku leków przeciwnowotworowych, co uniemożliwia ocenę skutków wywołanych przez poszczególne leki. Karboplatyna jest genotoksyczna. Wskazane jest, aby dojrzałe płciowo mężczyźni leczeni karboplatyną wstrzymali się z prokreacją podczas leczenia i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia oraz zwrócili się o poradę w sprawie zachowania spermy przed rozpoczęciem leczenia, w związku z możliwością nieodwracalnej bezpłodności związanej z leczeniem karboplatyną.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Karboplatyna może jednak powodować nudności, wymioty, zaburzenia widzenia i ototoksyczność. Z tego względu należy poinformować o potencjalnym wpływie tych objawów na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych przedstawionych poniżej podano na podstawie zbiorczych danych uzyskanych od 1893 pacjentów poddanych monoterapii karboplatyną oraz na podstawie doświadczeń uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Poniższą listę uporządkowano wg klasyfikacji układów i narządów, zgodnie z konwencją MedDRA odnośnie terminologii i następujących kategorii 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 ($< 1/10\ 000$) oraz nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Terminologia MedDRA
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia*
	Nieznana	Zapalenie płuc
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Bardzo rzadko	Ostra białaczka promielocytowa
	Nieznana	Wtórne nowotwory wywołane leczeniem
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Trombocytopenia, neutropenia, leukopenia, anemia
	Często	Krwotok *
	Nieznana	Uszkodzenie szpiku kostnego, gorączka neutropeniczna, zespół hemolityczno-mocznicowy
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość (np. wysypka skórna, pokrzywka, rumień, gorączka bez określonej przyczyny lub świąd), reakcje rzekomoanafilaktyczne (obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy, duszność, częstoskurcz, niskie ciśnienie krwi, pokrzywka, wstrząs anafilaktyczny, skurcz oskrzeli)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nieznana	Odwodnienie, jadłowstręt, hiponatremia, zespół rozpadu guza
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Neuropatia obwodowa, parestezje, osłabienie głębokich odruchów ścięgnistych, zaburzenia czucia, zmiany smaku
	Nieznana	Udar naczyniowy mózgu*, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS)
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia widzenia
	Rzadko	Utrata wzroku
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Ototoksyczność
Zaburzenia serca	Często	Zaburzenia sercowo-naczyniowe*
	Nieznana	Niewydolność serca*
Zaburzenia naczyniowe	Nieznana	Zator*, nadciśnienie, niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zaburzenia oddychania, choroba tkanki śródmiąższowej płuc, skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wymioty, nudności, ból brzucha
	Często	Biegunka, zaparcia, zaburzenia ze strony błony śluzowej
	Nieznana	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie trzustki

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Terminologia MedDRA
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Ciężka niewydolność wątroby (w tym ostra martwica wątroby)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Łysienie, zaburzenia skórne
	Nieznana	Pokrzywka, wysypka, rumień, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia układu moczowo-płciowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Astenia
	Niezbyt często	Gorączka i dreszcze bez dowodu na przebiegającą infekcję
	Nieznana	Martwica w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, wynacznienie miejsca wstrzyknięcia, rumień, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, nieprawidłowy wynik badań czynnościowych wątroby, zmniejszone stężenie sodu we krwi, zmniejszone stężenie potasu we krwi, zmniejszone stężenie wapnia we krwi, zmniejszone stężenie magnezu we krwi
	Często	Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi

*śmiertelne u < 1%, śmiertelne zaburzenia sercowo-naczyniowe u <1% włączając niewydolność serca łącznie z zatorem i udarem mózgu

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Mielosupresja jest działaniem toksycznym karboplatyny ograniczającym wielkość dawki. U 25% pacjentów z prawidłowymi początkowymi wynikami pojawia się trombocytopenia z liczbą płytek poniżej 50 000/mm³, u 18% tych pacjentów występuje neutropenia z liczbą granulocytów poniżej 1 000/mm³ oraz u 14 % tych pacjentów występuje leukopenia z liczbą białych komórek krwi poniżej 2 000/mm³. Nadir występuje średnio w 21. dniu. Mielosupresja może ulec nasileniu w przypadku łącznego podania karboplatyny z innym środkiem lub czynnikiem terapeutycznym o charakterze mielosupresyjnym.

Mielotoksyczność jest cięższa u uprzednio leczonych pacjentów, szczególnie u pacjentów przyjmujących uprzednio cisplatinę i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nasiloną leukopenia oraz trombocytopenia występowała również u pacjentów o niskim stopniu sprawności. Zaburzenia te, chociaż zwykle odwracalne, prowadziły do powstania powikłań w postaci zakażeń i krwawień odpowiednio u 4% i 5% pacjentów leczonych karboplatiną. Powikłania te spowodowały śmierć u mniej niż 1% pacjentów.

Niedokrwistość z wartościami stężeń hemoglobiny poniżej 8 g/dl występowała u 15% pacjentów z prawidłowymi wynikami początkowymi. Częstość występowania niedokrwistości wzrasta wraz ze wzrostem ekspozycji na działanie karboplatyny.

Zaburzenia żołądka i jelit

Wymioty występują u 65% pacjentów z czego u jednej trzeciej mają ciężki przebieg. Nudności występują w dodatkowej grupie 15%. Wydaje się, że u uprzednio leczonych pacjentów (szczególnie pacjentów leczonych uprzednio cisplatyną) występuje większa skłonność do wymiotów. Objawy te zwykle ustępują w ciągu 24 godzin od podania produktu leczniczego i zasadniczo poddają się leczeniu lub można im całkowicie zapobiec, stosując przeciwwymiotne produkty lecznicze.

Prawdopodobieństwo wystąpienia wymiotów zwiększa się po podaniu karboplatyny w iniekcji w połączeniu z innymi czynnikami działającymi wymiotnie.

Do innych zaburzeń żołądka i jelit należą ból występujący u 8% pacjentów, biegunka i zaparcia występujące u 6% pacjentów.

Zaburzenia układu nerwowego

Neuropatia obwodowa (głównie w postaci parestezji i osłabienia głębokich odruchów ścięgniastych) występowała u 4% pacjentów leczonych karboplatyną. Uważa się, że pacjenci w wieku powyżej 65 lat oraz pacjenci uprzednio leczeni cisplatyną, jak również pacjenci przyjmujący od dłuższego czasu karboplatynę są w grupie podwyższonego ryzyka. Podczas leczenia karboplatyną mogą utrzymywać się lub nasilać uprzednio występujące parestezje, szczególnie jeśli związane są z wcześniejszym leczeniem cisplatyną.

Istotne klinicznie zaburzenia zmysłów (t.j. zaburzenia widzenia i zmiany smaku) występowały u 1% pacjentów.

Zgłaszano objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, jednak są one prawdopodobnie związane z jednocześnie stosowanym leczeniem przeciwwymiotnym.

Całkowita częstość występowania neurologicznych działań niepożądanych wydaje się być większa u pacjentów przyjmujących karboplatynę w leczeniu skojarzonym. Może to być również związane z długotrwałą kumulatywną ekspozycją.

Zaburzenia oka

W związku z leczeniem platyną zgłaszano przypadki przemijającego zaburzenia wzroku, czasami obejmujące przemijającą utratę wzroku. Zaburzenia te związane są zazwyczaj z leczeniem z użyciem dużych dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia ucha i błędnika

W seryjnych badaniach audiometrycznych u 15% pacjentów wykazano występowanie uszkodzeń słuchu poza pasmem mowy z zaburzeniami w zakresie wysokich częstotliwości (4 000-8 000 Hz). Bardzo rzadko zgłaszano przypadki niedosłuchu. Tylko u 1% pacjentów obserwowano objawy kliniczne, w większości jako szumy w uszach.

U pacjentów z uszkodzeniami narządu słuchu wywołanymi przez wcześniejsze leczenie cisplatyną czasami występuje dalsze pogorszenie słuchu podczas leczenia karboplatyną.

W przypadku podawania większych niż zalecane dawek karboplatyny w skojarzeniu z innymi ototoksycznymi produktami zgłaszano klinicznie istotną utratę słuchu u dzieci i młodzieży.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

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

Podawanie karboplatyny w iniekcji w standardowych dawkach niezbyt często prowadzi do zaburzeń czynności nerek pomimo braku nawodnienia dużą objętością płynów i (lub) wymuszonej diurezy przy podawaniu karboplatyny. Wzrost stężenia kreatyniny w surowicy występuje u 6% pacjentów, wzrost stężenia azotu mocznikowego we krwi występuje u 14% a kwasu moczowego u 5% pacjentów. Zmiany te mają zazwyczaj łagodny przebieg i są odwracalne u około połowy pacjentów. Klirens kreatyniny jest najczulszym wskaźnikiem prawidłowości czynności nerek u pacjentów przyjmujących karboplatynę. U dwudziestu siedmiu procent (27%) pacjentów z początkowym klirensem kreatyniny wynoszącym 60 ml/min lub większym następuje jego obniżenie podczas leczenia karboplatyną.

Badania diagnostyczne

Zmniejszenie stężenia sodu, potasu, wapnia i magnezu w surowicy występuje odpowiednio u 29%, 20%, 22% i 29% pacjentów. W szczególności zgłaszano przypadki wczesnej hiponatremii. Straty elektrolitów są niewielkie i zwykle przebiegają bez wystąpienia objawów klinicznych.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

U 5% pacjentów z prawidłowymi wynikami początkowymi obserwowano zaburzenia czynności wątroby polegające na zwiększeniu stężenia całkowitej bilirubiny, u 15% tych pacjentów obserwowano zwiększenie stężenia SGOT a u 24% tych pacjentów zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej. Zmiany te mają zazwyczaj łagodny przebieg i są odwracalne u około połowy pacjentów. W nielicznych grupach pacjentów otrzymujących bardzo duże dawki karboplatyny jak również poddawanych autotransplantacji szpiku kostnego występowało wyraźne zwiększenie wartości wyników testów czynnościowych wątroby.

Po podaniu dużych dawek karboplatyny wystąpiły przypadki ostrej, nagłej martwicy komórek wątroby.

Zaburzenia układu immunologicznego

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

W ciągu kilku minut od wstrzyknięcia produktu mogą wystąpić reakcje o charakterze anafilaksji, czasami śmiertelne: obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy, duszność, częstoskurcz, niedociśnienie krwi, pokrzywka, wstrząs anafilaktyczny, skurcz oskrzeli.

Inne działania niepożądane

Po podaniu karboplatyny w w terapii skojarzonej zgłaszano wtórne nowotwory o ostrym przebiegu.

Zgłoszono wystąpienie ostrej białaczki promielocytowej, która wystąpiła po 6 latach od stosowania karboplatyny w monoterapii i wcześniejszej radioterapii.

Czasami zgłaszano łysienie, gorączkę i dreszcze, zapalenie błon śluzowych, astenię, złe samopoczucie, jak również zmianę smaku.

W pojedynczych przypadkach wystąpił zespół hemolityczno-mocznicowy.

W pojedynczych przypadkach zgłaszano występowanie zaburzeń sercowo-naczyniowych (niewydolność serca, zator) jak również udarów mózgu.

Zgłaszano przypadki występowania nadciśnienia tętniczego.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Zgłaszano wystąpienie reakcji w miejscu wstrzyknięcia (pieczenie, ból, zaczerwienienie, obrzęk, pokrzywka, martwica w połączeniu 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, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Karboplatynę podawano w badaniach I fazy w dawce do 1600 mg/m² pc. dożylnie na kurs leczenia. Przy tej dawce obserwowano zagrażające życiu niepożądane działania hematologiczne z granulocytopenią, małopłytkowością i niedokrwistością. Nadir granulocytów, trombocytów i hemoglobiny obserwowano pomiędzy 9. – 25. dniem (mediana: 12. – 17. dzień). Granulocyty osiągały wartości $\geq 500/\mu\text{l}$ po 8 – 14 dniach (mediana: 11), a wartość trombocytów wynosiła $\geq 25\ 000/\mu\text{l}$ po 3 – 8 dniach (mediana: 7). Ponadto występowały także następujące niehematologiczne działania niepożądane: zaburzenia czynności nerek z obniżeniem o 50% wskaźnika przesączania kłębuszkowego, neuropatia, ototoksyczność, utrata wzroku, hiperbilirubinemia, zapalenie błon śluzowych, biegunka, nudności i wymioty z bólem głowy, rumień i ciężkie zakażenie. W większości przypadków zaburzenia słuchu były przemijające i odwracalne. Zastosowanie większych niż zalecane dawek karboplatyny wiązało się z utratą wzroku (patrz punkt 4.4).

Leczenie przedawkowania

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Ponowne podawanie podczas czterech kolejnych dni nie powodowało kumulacji platyny w osoczu. Po podaniu karboplatyny wartości dla końcowych okresów półtrwania eliminacji wolnej ultraprzesączalnej platyny i karboplatyny u człowieka wynoszą odpowiednio około 6 godzin i 1,5 godziny.

Podczas fazy początkowej większość ultraprzesączalnej platyny występuje w postaci karboplatyny. Końcowy okres półtrwania dla całkowitej platyny w osoczu wynosi 24 godziny. Około 87% platyny w osoczu wiąże się z białkami w ciągu 24 godzin po podaniu.

Eliminacja

Karboplatyna jest wydalana głównie z moczem, z odzyskiem około 70% podanej platyny w ciągu 24 godzin. Większość substancji jest wydalana w ciągu pierwszych 6 godzin.

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

Liniowość lub nieliniowość

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

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

Dzieci i młodzież

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

Okres ważności po otwarciu pojemnika i przygotowaniu gotowego roztworu do infuzji

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

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko tekturowe zawierający jedną fiolkę ze szkła oranżowego typu I z gumowym korkiem bromobutylovym z powłoką fluoropolimerową i aluminiowym wieczkiem z nacięciem z plastikowym wierzchem.

Wielkości opakowań:

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Rozcieńczanie

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy
Telefon: 0049-4103 8006-0
Faks: 0049-4103 8006-100

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17440

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 września 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2017