

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Każda fiolka o pojemności 5 ml zawiera 50 mg karboplatyny

Każda fiolka o pojemności 15 ml zawiera 150 mg karboplatyny

Każda fiolka o pojemności 45 ml zawiera 450 mg karboplatyny

Każda fiolka o pojemności 60 ml zawiera 600 mg karboplatyny

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Karboplatyna jest wskazana w leczeniu:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie:

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

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

Dawka (mg) = docelowa wartość AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]		
Docelowa wartość AUC	Planowana chemioterapia	Status terapeutyczny pacjenta
5-7 mg/ml x min	karboplatyna w monoterapii	dotychczas nieleczony
4-6 mg/ml x min	karboplatyna w monoterapii	wcześniej leczony

4-6 mg/ml x min	karboplatyna + cyklofosfamid	dotychczas nieleczonej
-----------------	------------------------------	------------------------

Uwaga: na podstawie wzoru Calverta, całkowita dawka karboplatyny jest obliczana w mg, a nie w mg/m² pc.

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

Dawka początkowa powinna być zmniejszona o 20-25% u pacjentów z czynnikami ryzyka takimi jak wcześniejsza terapia mielosupresyjna i niski stopień stanu sprawności pacjenta (punktacja 2-4 wg skali ECOG-Zubroda lub poniżej 80 wg skali Karnofsky'ego).

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

Do przygotowywania i podawania produktu leczniczego nie należy stosować igieł lub zestawów kroplówkowych zawierających elementy aluminiowe, które mogą mieć kontakt z karboplatyną. Aluminium reaguje z karboplatyną powodując tworzenie osadu i (lub) utratę siły działania.

Podczas przygotowywania i podawania produktu leczniczego należy stosować środki ostrożności zalecane dla substancji niebezpiecznych. Produkt leczniczy musi być przygotowywany przez personel, który został przeszkolony w zakresie bezpiecznego stosowania i zaopatrzony w rękawice ochronne, maskę i fartuch.

Zaburzenia czynności nerek:

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę karboplatyny należy zmniejszyć (wg wzoru Calverta) oraz kontrolować najniższe wartości hematologiczne (nadir) i czynność nerek.

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

Wyjściowy klirens kreatyniny	Dawka początkowa (Dzień 1)
41-59 ml/min	250 mg/m ² iv.
16-40 ml/min	200 mg/m ² iv.

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania karboplatyny we wstrzyknięciach u chorych z klirens kreatyniny 15 ml/min lub mniejszym, które pozwoliłyby określić zalecane dawkowanie.

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

Leczenie skojarzone

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

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat, dostosowanie dawki karboplatyny do ogólnego stanu jest niezbędne na początku leczenia oraz podczas kolejnych kursów terapeutycznych.

Dzieci i młodzież

Nie ma wystarczających informacji pozwalających na ustalenie zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Lek Carboplatin Accord należy podawać wyłącznie dożylnie.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Karboplatyna jest przeciwwskazana u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku,
- z istniejącą wcześniej ciężką niewydolnością nerek (z klirensem kreatyniny ≤ 30 ml na minutę), chyba, że w ocenie lekarza i pacjenta możliwe korzyści płynące z leczenia przeważają ryzyko,
- z krwawiącymi guzami,
- jednocześnie ze szczepionką przeciwko żółtej febrze (patrz punkt 4.5),
- u pacjentów z występującą w przeszłości ciężką reakcją alergiczną na karboplatynę lub inne związki zawierające platynę.

Dostosowanie dawki może pozwolić na stosowanie produktu w przypadku łagodnego zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Karboplatyna powinna być podawana wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza, który jest doświadczony w stosowaniu chemioterapii. Wyposażenie diagnostyczne i terapeutyczne powinno być łatwo dostępne w celu leczenia ewentualnych powikłań.

Należy uważnie kontrolować morfologię krwi obwodowej oraz czynność nerek i wątroby. Ocena morfologii krwi należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia karboplatyną, a następnie w tygodniowych odstępach. Lek należy odstawić w przypadku stwierdzenia nieprawidłowego zahamowania czynności szpiku kostnego lub zaburzeń czynności nerek lub wątroby.

Zazwyczaj leczenie karboplatyną nie powinno być powtarzane częściej niż co 4 tygodnie w celu upewnienia się, że wystąpił nadir parametrów hematologicznych oraz nastąpiła zadowalająca poprawa.

Występowanie, nasilenie i przewlekłość toksyczności mogą być większe u pacjentów, którzy uprzednio przeszli intensywne leczenie lekiem stosowanym w ich chorobie lub cisplatyną, są mało sprawni i są w podeszłym wieku. Parametry czynności nerek należy ocenić przed, podczas i po terapii karboplatyną.

Toksyczność hematologiczna

Leukopenia, neutropenia oraz trombocytopenia są zależne od dawki i ograniczające dawkę. Należy często kontrolować morfologię krwi obwodowej w trakcie leczenia karboplatyną. Pozwoli to monitorować toksyczność, pomoże ustalić nadir oraz poprawę parametrów hematologicznych oraz pomoże dostosować kolejną dawkę. Mediana dni o najniższej wartości wyników badań to dzień 21 u pacjentów otrzymujących karboplatynę oraz dzień 15 u pacjentów otrzymujących karboplatynę w skojarzeniu z innymi środkami chemioterapeutycznymi. Zazwyczaj nie należy stosować ponownie terapii z użyciem karboplatyny, dopóki liczba leukocytów, neutrofilii oraz płytek krwi nie powróci do normy. Jeśli liczba białych krwinek spadnie poniżej 2000 krwinek/mm³ lub liczba płytek krwi spadnie

poniżej 100 tys. płytek/mm³ należy rozważyć odroczenie leczenia karboplatiną do czasu widocznej poprawy parametrów hematologicznych, co następuje zwykle po 5-6 tygodniach. Konieczne może okazać się zastosowanie transfuzji, zalecane jest również zmniejszenie dawki w przypadku kontynuacji leczenia.

Pacjenci z ciężką i uporczywą mielosupresją mają wysokie ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych, w tym ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpi którekolwiek z tych zdarzeń, należy przerwać stosowanie karboplatyny i rozważyć zmianę dawki lub przerwanie leczenia.

Mielosupresja wywołana przez leczenie karboplatiną jest ściśle związana z klirensiem nerkowym leku. U pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek lub jednocześnie otrzymujących inne potencjalnie nefrotoksyczne leki, mielosupresja (szczególnie trombocytopenia) może być ciężka i długotrwała. Początkowe dawki karboplatyny w tych grupach pacjentów należy odpowiednio zmniejszyć (patrz punkt 4.2), a wyniki leczenia należy starannie monitorować poprzez częste oznaczenia morfologii krwi między poszczególnymi kursami leczenia.

Przy równocześnie stosowanej chemioterapii może wystąpić addytywne działanie mielosupresyjne. Leczenie skojarzone z innymi lekami mielosupresyjnymi może wymagać modyfikacji dawki/harmonogramu podawania, aby zminimalizować działanie addytywne.

Niedokrwistość jest częsta i skumulowana, jednak rzadko wymaga transfuzji.

U pacjentów leczonych karboplatiną obserwowano 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) obserwowano po upływie kilku lat od zakończenia leczenia karboplatiną lub innych terapii przeciwnowotworowych.

Zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS)

Zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS) jest zagrażającym życiu działaniem niepożądanym. Należy przerwać leczenie karboplatiną, jeśli wystąpią pierwsze objawy mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takie jak gwałtowny spadek stężenia hemoglobiny z współistniejącą małopłytkowością, zwiększenie w surowicy stężenia bilirubiny, kreatyniny, azotu mocznikowego we krwi lub LDH. Niewydolność nerek może nie być odwracalna po zaprzestaniu leczenia i może być konieczne wykonanie dializy.

Reakcje alergiczne

Podobnie jak w przypadku innych leków na bazie platyny, mogą wystąpić reakcje alergiczne, najczęściej podczas podawania, wymagające przerwania wlewu. Pacjentów należy dokładnie obserwować i musi być zastosowane odpowiednie leczenie objawowe (leki przeciwhistaminowe, adrenalina i (lub) glikokortykosteroidy). Reakcje krzyżowe, czasami śmiertelne, zgłaszano dla wszystkich związków platyny (patrz punkty 4.3 i 4.8).

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).

Nefrotoksyczność

Częstość oraz nasilenie nefrotoksyczności może wzrosnąć u pacjentów, którzy mieli zaburzenia czynności nerek przed leczeniem karboplatiną. Nie jest jasne, czy odpowiedni schemat nawadniania mógłby przezwyciężyć takie działanie, ale konieczne jest zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia w przypadku nasilonych zmian w wynikach badań czynnościowych nerek. Zaburzenia czynności

nerek występują częściej u pacjentów, u których uprzednio występowała nefrotoksyczność wskutek leczenia cisplatyną.

Choroba zarostowa żył wątrobowych

Zgłaszano 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 lizy (rozpadu) guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS)

W obserwacjach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zespołu lizy (rozpadu) guza (TLS) u pacjentów po zastosowaniu karboplatyny w monoterapii lub w połączeniu z innymi chemioterapeutykami. Pacjentów w grupie wysokiego ryzyka TLS, np. pacjentów ze zwiększonym wskaźnikiem proliferacji, dużymi rozmiarami guza i wysoką wrażliwością na działanie środków cytotoksycznych, należy dokładnie obserwować oraz zastosować odpowiednie środki ostrożności.

Toksyczność neurologiczna

Obwodowa toksyczność neurologiczna występuje dość często, jest łagodna, ograniczona do parestezji i zmniejszenia głębokich odruchów ścięgniastych, a częstotliwość wzrasta u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i(lub) u pacjentów wcześniej leczonych cisplatyną. Monitorowanie i badanie układu nerwowego powinno być prowadzone w regularnych odstępach czasu.

Zaburzenia widzenia, w tym utratę wzroku, zgłaszano po zastosowaniu karboplatyny w dawkach większych niż zalecane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Odzyskanie wzroku, całkowite lub w znacznym stopniu, następuje w ciągu kilku tygodni od zakończenia podawania wysokich dawek.

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

U pacjentów otrzymujących karboplatynę w skojarzeniu z chemioterapią zgłaszano przypadki zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS). RPLS jest rzadkim, odwracalnym po zaprzestaniu leczenia, szybko rozwijającym się zaburzeniem neurologicznym, które może obejmować napady drgawek, nadciśnienie, ból głowy, splątanie, ślepotę i inne zaburzenia widzenia oraz zaburzenia neurologiczne (patrz punkt 4.8). Rozpoznanie RPLS opiera się na potwierdzeniu za pomocą badań obrazowych mózgu, najlepiej MRI (obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Badania z zastosowaniem terapii skojarzonej z użyciem karboplatyny i cyklofosfamidu wykazały, że pacjenci w podeszłym wieku leczeni karboplatyną są bardziej podatni na rozwój ciężkiej małopłytkowości niż młodszy pacjenci. U pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek jest często osłabiona, co należy wziąć pod uwagę podczas ustalania dawkowania.

Inne

Podczas leczenia karboplatyną zgłaszano występowanie zaburzeń słuchu. Ototoksyczność może być bardziej nasiloną u dzieci i jest bardziej prawdopodobna u pacjentów wcześniej leczonych cisplatyną. Przypadki utraty słuchu z opóźnionym początkiem wystąpienia opisywano u dzieci i młodzieży. Zaleca się prowadzenie długotrwałej kontroli audiometrycznej w tej populacji.

Stosowanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek u pacjentów z odpornością obniżoną przez stosowanie chemioterapeutyków (w tym karboplatyny) może prowadzić do ciężkich lub śmiertelnych zakażeń. Należy unikać stosowania szczepień żywymi szczepionkami u pacjentów otrzymujących karboplatynę. Należy stosować zabite lub inaktywowane szczepionki, jednak odpowiedź na takie szczepionki może być zmniejszona.

Podczas sporządzania i podawania karboplatyny nie wolno stosować sprzętu zawierającego elementy aluminiowe (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Karboplatyna może oddziaływać z aluminium, z wytworzeniem czarnego osadu. Igły, strzykawki, cewniki lub zestawy do podawania dożylnego, które zawierają części aluminiowe mogące wejść w kontakt z karboplatyną, nie powinny być stosowane do przygotowywania lub podawania leku.

Ze względu na zwiększenie ryzyka zakrzepów w przypadku chorób rozrostowych, często stosuje się leczenie przeciwzakrzepowe. Duża zmienność wewnątrzosobnicza krzepliwości podczas choroby, a także możliwość interakcji pomiędzy doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi i lekami stosowanymi w chemioterapii przeciwnowotworowej może wymagać zwiększenia częstości monitorowania INR, jeśli pacjent jest leczony doustnymi środkami przeciwzakrzepowymi.

Jednoczesne stosowanie, które jest przeciwwskazane

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

Jednoczesne podawanie, które nie jest zalecane

- Żywe atenuowane szczepionki (z wyjątkiem żółtej febry): ryzyko chorób ogólnoustrojowych, mogących prowadzić do zgonu. Ryzyko jest większe u pacjentów o odporności zmniejszonej w wyniku choroby podstawowej. Należy stosować szczepionki inaktywowane, jeśli istnieją (polio).
- Fenytoina, fosfenytoina: ryzyko nasilenia drgawek (wynikające ze zmniejszenia wchłaniania fenytoiny z przewodu pokarmowego przez lek cytotoksyczny), ryzyko zwiększonej toksyczności lub utraty skuteczności leku cytotoksycznego (z powodu zwiększenia metabolizmu wątrobowego przez fenytoinę).

Jednoczesne stosowanie, które należy rozważyć

- Cyklosporyna (i przez ekstrapolację takrolimus i sirolimus): nadmierna immunosupresja z ryzykiem limfoproliferacji.
- Leczenie skojarzone z lekami nefrotoksycznymi lub ototoksycznymi, takimi jak aminoglikozydy, wankomycyna, kapreomycyna i leki moczopędne może zwiększać lub nasilać toksyczność, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek, ze względu na indukowane przez karboplatynę zmiany klirensu nerkowego.
- Diuretyki pętlowe: należy rozważyć jednoczesne podawanie karboplatyny z diuretykami pętlowymi z powodu skumulowanej nefrotoksyczności i ototoksyczności.

Leczenie skojarzone z innymi lekami mioelosupresyjnymi może wymagać zmiany dawki lub zmiany schematu dawkowania w celu zminimalizowania addytywnego działania mielosupresyjnego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Podawanie karboplatyny kobietom w okresie ciąży może prowadzić do uszkodzenia płodu.

Karboplatyna podawana szczurom w czasie organogenezy wykazywała działanie embriotoksyczne i teratogenne. Nie prowadzono badań kontrolowanych u kobiet w okresie ciąży.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania karboplatyny podczas ciąży. Zarówno mężczyźni, jak i kobiety otrzymujący karboplatynę powinni zostać poinformowani o potencjalnym ryzyku wystąpienia niepożądanego wpływu leczenia na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Kobiety w wieku rozrodczym powinny być w pełni poinformowane o potencjalnym zagrożeniu dla płodu, jeśli zajądą w ciążę

podczas leczenia karboplatiną. Karboplatyna nie powinna być stosowana u kobiet w ciąży lub kobiet w wieku rozrodczym, które mogą zajść w ciążę, chyba, że potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy karboplatyna jest wydzielana do mleka u ludzi.

W celu uniknięcia ewentualnych szkodliwych skutków u noworodka, karmienie piersią należy przerwać podczas leczenia karboplatiną.

Płodność

Supresja gonad prowadząca do braku miesiączki lub azoospermii może wystąpić u pacjentów poddawanych leczeniu przeciwnowotworowemu. Skutki te wydają się być zależne od dawki oraz czasu trwania leczenia i mogą być nieodwracalne. Prognozowanie stopnia zaburzenia funkcjonalnego jąder i jajników jest utrudnione ze względu na częste stosowanie kombinacji kilku leków przeciwnowotworowych, co sprawia, że trudno jest ocenić wpływ poszczególnych czynników.

Dojrzałym płciowo mężczyznom leczonym przy użyciu karboplatyny zaleca się nieplanowanie ojcostwa podczas leczenia oraz do 6 miesięcy po jego zakończeniu. Pacjenci powinni zasięgnąć porady na temat konserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia, ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności w wyniku leczenia karboplatiną.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże karboplatyna może powodować nudności, wymioty, zaburzenia widzenia i ototoksyczność. Dlatego pacjenci powinni być ostrzeżeni o potencjalnym wpływie tych zaburzeń 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.

Poniższy wykaz został opracowany zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, z użyciem następujących kategorii częstości:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

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

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

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

Grupa układów i narządów	Częstość	Termin wg MedDRA
Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy)	Nieznana	Nowotwór wtórny związany z leczeniem
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia*
	Nieznana	Zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość
	Często	Krwotok*

	Nieznana	Niewydolność szpiku kostnego, zespół hemolityczno-mocznicowy, niedokrwistość hemolityczna
	Rzadko	Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość, reakcje anafilaktoidalne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nieznana	Odwodnienie, jadłowstręt, zespół rozpadu guza, hiponatremia
Zaburzenia układ nerwowego	Często	Neuropatia obwodowa, parestezje, osłabienie głębokich odruchów ścięgnistych, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku
	Nieznana	Udar mózgu* Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS), encefalopatia
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia widzenia (w tym rzadkie przypadki utraty wzroku)
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Ototoksyczność
Zaburzenia serca	Często	Zaburzenia sercowo-naczyniowe*
	Nieznana	Niewydolność serca*, Zespół Kounisa
Zaburzenia naczyniowe	Nieznana	Zator*, nadciśnienie, niedociśnienie, choroba zarostowa żył**
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zaburzenia oddechowe, śródmiąższowa choroba płuc, skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności, wymioty, ból brzucha
	Często	Biegunka, zaparcia, zaburzenia błony śluzowej
	Nieznana	Zapalenie jamy ustnej, zapalenie trzustki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nadmierne wypadanie włosów, choroby skóry
	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	Astenia

	Nieznana	Martwica w miejscu wstrzyknięcia, odczyny w miejscu wstrzyknięcia, wynaczynienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zmniejszenie klirensu nerkowego kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych 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 <1% pacjentów, prowadzące do zgonu zdarzenia sercowo-naczyniowe u <1% pacjentów, obejmujące łącznie niewydolność serca, zator, udar mózgu

** W tym przypadki śmiertelne

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest toksycznością ograniczającą dawkę karboplatyny.

Wśród pacjentów z prawidłowymi wartościami wyjściowymi, u 25% chorych występuje małopłytkowość z liczbą płytek krwi poniżej 50 tys./mm³, u 18% pacjentów występuje neutropenia z liczbą granulocytów poniżej 1 000/mm³ oraz u 14% pacjentów występuje leukopenia z liczbą białych krwinek poniżej 2 000/mm³. Najniższe wartości morfologii krwi zwykle występują w 21 dniu leczenia. Jednoczesne stosowanie karboplatyny i innych związków mielosupresyjnych 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 chorych z zaburzeniami czynności nerek. Zwiększone ryzyko wystąpienia leukopenii i małopłytkowości występuje u pacjentów w złym stanie ogólnym. Te objawy, choć zazwyczaj odwracalne, spowodowały wystąpienie powikłań infekcyjnych i krwotocznych u odpowiednio 4% i 5% pacjentów, którym podano karboplatynę w iniekcji. Powikłania te doprowadziły do śmierci u mniej niż 1% pacjentów.

Niedokrwistość ze stężeniem hemoglobiny poniżej 8 g/dl obserwowano u 15% pacjentów z prawidłowym początkowym stężeniem hemoglobiny. Częstość występowania niedokrwistości wzrasta ze zwiększeniem ekspozycji pacjenta na karboplatynę.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego może mieć cięższy przebieg lub być przedłużone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, wcześniej intensywnie leczonych, a także u pacjentów w złym stanie ogólnym i powyżej 65 lat.

U prawie jednej trzeciej pacjentów, którym podaje się maksymalną dopuszczalną dawkę karboplatyny stosowanej w monoterapii, stwierdza się małopłytkowość z najmniejszą liczbą płytek krwi mniejszą niż $50 \times 10^9/l$. Najmniejsza liczba płytek krwi (nadir) występuje zazwyczaj między 14. a 21. dniem leczenia i wraca do wartości prawidłowej po 35 dniach od rozpoczęcia leczenia.

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

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

Po zastosowaniu cytotatycznego leczenia skojarzonego z użyciem karboplatyny odnotowano występowanie nowotworów wtórnych.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: zwłóknienie płuc, objawiające się występowaniem ucisku w klatce piersiowej i duszności. Należy to rozważyć, jeśli wykluczono stan nadwrażliwości płuc (patrz Zaburzenia ogólne poniżej).

Zaburzenia żołądka i jelit

Wymioty występują u 65% pacjentów, w tym ciężkie u jednej trzeciej chorych. U dodatkowych 15% pacjentów występują nudności. Pacjenci poddawani wcześniej leczeniu (w szczególności pacjenci leczeni wcześniej cisplatyną) są bardziej podatni na występowanie wymiotów. Nudności i wymioty zazwyczaj występują z opóźnieniem od 6 do 12 godzin po podaniu karboplatyny. Dolegliwości te mijają w ciągu 24 godzin, a można je kontrolować lub im zapobiegać przez podanie leków przeciwwymiotnych. Wystąpienie wymiotów jest bardziej prawdopodobne podczas podawania karboplatyny w połączeniu z innymi lekami wywołującymi wymioty.

Inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe związane z bólem występowały u 8% pacjentów. Biegunka i zaparcia występowały u 6% pacjentów. Zgłaszano również występowanie skurczów.

Zaburzenia układu nerwowego

Neuropatia obwodowa (głównie parestezje i osłabienie głębokich odruchów ścięgniastych) wystąpiła u 4% pacjentów otrzymujących wstrzyknięcia karboplatyny. Ryzyko jest podwyższone u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, u pacjentów uprzednio leczonych cisplatyną, jak również u chorych otrzymujących długotrwałe leczenie karboplatyną.

Klinicznie istotne zaburzenia czuciowe (np. zaburzenia widzenia i zmiana smaku) wystąpiły u 1% pacjentów.

Ogólna częstość występowania neurologicznych działań niepożądanych wydaje się być podwyższona u pacjentów otrzymujących karboplatynę w leczeniu skojarzonym. Może to być związane z dłuższą ekspozycją skumulowaną. Parestezje obecne przed rozpoczęciem leczenia, zwłaszcza, jeżeli są spowodowane przez cisplatynę, mogą utrzymywać się lub ulegać nasileniu podczas leczenia karboplatyną (patrz rozdział 4.4).

Zaburzenia oka

Zaburzenia widzenia, w tym utrata wzroku, są zwykle związane z podawaniem dużych dawek produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia ucha i błędnika

Bardzo często: Subkliniczne zmniejszenie ostrości słuchu w zakresie wysokich częstotliwości (4000-8000 Hz) określone przy pomocy audiogramu występowało u 15% pacjentów. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki niedosłuchu.

Często: Szumy uszne były również często zgłaszane. Utrata słuchu w wyniku leczenia cisplatyną może powodować utrzymujące się lub narastające objawy. Po zastosowaniu większych niż zalecane dawek karboplatyny (wraz z innymi środkami o toksycznych), opisywano występowanie klinicznie znaczącej utraty słuchu u dzieci i młodzieży.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

U pacjentów z prawidłowymi wartościami wyjściowymi zgłaszano zaburzenia czynności wątroby, 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.

Bardzo duże podwyższenie wyników badań czynnościowych wątroby opisywano u pacjentów leczonych wysokimi dawkami karboplatyny oraz po autologicznym przeszczepieniu szpiku kostnego.

Po podaniu karboplatyny w dużych dawkach występowała ostra, piorunująca martwica hepatocytów.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Podczas podawania karboplatyny w zwykłych dawkach, zaburzenia czynności nerek występowały niezbyt często, pomimo podawania wstrzyknięć karboplatyny bez nawadniania dużą ilością płynów i (lub) wymuszonej diurezy. U 6% pacjentów występuje wzrost stężenia kreatyniny w surowicy krwi, u 14% pacjentów - wzrost stężenia azotu mocznikowego we krwi, a u 5% pacjentów - wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi. U około połowy pacjentów ten wzrost jest zazwyczaj łagodny i ustępuje samoistnie. Udowodniono, że najbardziej czułym wskaźnikiem czynności nerek u pacjentów otrzymujących karboplatynę jest klirens kreatyniny. W trakcie leczenia karboplatyną u 27% pacjentów, u których wyjściowy klirens kreatyniny wynosił 60 ml/min, dochodzi do spadku klirensu kreatyniny. Zaburzenie czynności nerek jest bardziej prawdopodobne u pacjentów, u których wcześniej występowała neurotoksyczność w wyniku leczenia cisplatyną.

Bardzo często: U pacjentów przyjmujących karboplatynę toksyczność nerkowa nie jest zazwyczaj czynnikiem ograniczającym dawkę i nie wymaga zastosowania środków zapobiegawczych, takich jak nawadnianie dużą objętością płynów lub wymuszona diureza.

Często: Mogą też wystąpić zaburzenia czynności nerek, określone przez zmniejszanie się klirensu kreatyniny do wartości poniżej 60 ml/min.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje typu anafilaktycznego, czasami śmiertelne, mogą wystąpić w ciągu kilku minut po wstrzyknięciu produktu: obrzęk twarzy, duszność, tachykardia, niskie ciśnienie krwi, pokrzywka, wstrząs anafilaktyczny, skurcz oskrzeli.

Zgłaszano również występowanie gorączki bez widocznej przyczyny.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Obserwowano występowanie rumieniowej wysypki, gorączki i świądu. Były to reakcje podobne do tych obserwowanych po leczeniu cisplatyną, ale w kilku przypadkach nie było reaktywności krzyżowej.

Badania diagnostyczne

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

Zaburzenia serca

Zgłaszano pojedyncze przypadki zdarzeń sercowo-naczyniowych (niewydolność serca, zator), jak również pojedyncze przypadki udaru mózgu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia (pieczenie, ból, zaczerwienienie, obrzęk, pokrzywka i martwica wskutek wynaczynienia).

Sporadycznie obserwowano gorączkę, dreszcze i zapalenie błony śluzowej.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często: Aktywność fosfatazy alkalicznej wzrasta częściej niż aktywność AspAT i AlAT lub poziom całkowitej bilirubiny. Większość tych zaburzeń ustępuje samoistnie w trakcie leczenia.

Rzadko: Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (w tym ostra martwica wątroby) zgłaszano po podaniu większych niż zalecane dawek karboplatyny.

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 do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Podczas badań klinicznych nie obserwowano przypadków przedawkowania.

Objawy

Objawy mogą obejmować zahamowanie czynności szpiku, zaburzenia czynności nerek, wątroby i słuchu. Doniesienia dotyczące dawek do 1600 mg/m² wskazują na występowanie bardzo złego samopoczucia, biegunki i łysienia. Stosowanie wyższych niż zalecane dawek karboplatyny jest związane z utratą wzroku (patrz rozdział 4.4).

Leczenie

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania karboplatyny. W razie konieczności, pacjent może wymagać leczenia wspomagającego związanego z zahamowaniem czynności szpiku kostnego, zaburzeń czynności nerek, wątroby i zaburzeń słuchu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, pochodne platyny.

Kod ATC: LO1X A02

Karboplatyna, podobnie jak cisplatyna, hamuje syntezę DNA, tworząc międzyłańcuchowe i wewnątrzłańcuchowe wiązania poprzeczne DNA w komórkach narażonych na działanie leku. Reaktywność DNA koreluje z cytotoksycznością.

Dzieci

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Podanie dawek wielokrotnych przez cztery kolejne dni nie powodowało kumulacji platyny w osoczu.

Wchłanianie

Po podaniu dożylnym we wlewie trwającym jedną godzinę (25-250 mg/m²) stężenie całkowitej oraz wolnej (ultraprzesączalnej) platyny w osoczu obniża się dwufazowo zgodnie z kinetyką reakcji pierwszego rzędu. Dla wolnej platyny czas półtrwania w pierwszej fazie ($t_{\alpha 1/2}$) wynosi około 90 minut, a w drugiej fazie ($t_{\beta 1/2}$) około 6 godzin. Cała wolna platyna występuje w formie karboplatyny w ciągu pierwszych 4 godzin po podaniu.

Dystrybucja

Związanie karboplatyny z białkami osiąga poziom 85-89% w ciągu 24 godzin od podania, choć w ciągu pierwszych 4. godzin po podaniu tylko 29% dawki występuje w postaci związanej. U pacjentów ze słabą czynnością nerek konieczna może być modyfikacja dawkowania ze względu na zmienioną farmakokinetykę karboplatyny.

Eliminacja

Karboplatyna jest wydalana głównie przez filtrację kłębuszkową, w moczu, z odzyskiem 65% dawki w ciągu 24 godzin. Większość leku jest wydalana w ciągu pierwszych 6 godzin. Około 32% podanej dawki karboplatyny jest wydalone w postaci niezmienionej.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

Karboplatyna może wchodzić w reakcję z aluminium, tworząc czarny osad. Do przygotowywania lub podawania karboplatyny nie należy stosować igieł, strzykawek, cewników lub zestawów dożylnych, zawierających części aluminiowe, które mogą wejść w kontakt z lekiem. Wytrącanie osadu może prowadzić do zmniejszenia działania przeciwnowotworowego (patrz punkt 4.5).

6.3 Okres ważności

Nieotwarte:

2 lata

Po rozcieńczeniu

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

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Każda szklana fiołka jest zapakowana oddzielnie w pudełku.

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

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

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

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

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Lek jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego zastosowania.

Zanieczyszczenie

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

Usuwanie pozostałości

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

Rozcieńczanie

Przed podaniem infuzji produkt należy rozcieńczyć 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu, aż do otrzymania roztworu o końcowych stężeniach tak niskich jak 0,5 mg/ml.

Wytyczne dotyczące bezpiecznego postępowania z lekami przeciwnowotworowymi:

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16711

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.04.2010 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.02.2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09.06.2023