

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Carboplatin Kabi 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține carboplatină 10 mg.

Fiecare flacon a 5 ml conține carboplatină 50 mg.

Fiecare flacon a 15 ml conține carboplatină 150 mg.

Fiecare flacon a 45 ml conține carboplatină 450 mg.

Fiecare flacon a 60 ml conține carboplatină 600 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră, fără particule vizibile.

pH: 5,0 - 7,0

Osmolalitate: 200-300 mOsm/kg

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Carboplatina este indicată pentru tratamentul:

1. carcinomului ovarian de origine epitelială în stadiu avansat, ca:
 - tratament de primă linie
 - tratament de linia a doua, după ce alte tratamente nu au avut rezultat
2. carcinomului pulmonar cu celule mici.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze și administrare:

Carboplatina trebuie administrată numai pe cale intravenoasă. Doza recomandată de carboplatină pentru pacienții adulți cărora nu li s-a administrat anterior tratament și care au funcție renală normală, adică clearance-ul creatininei > 60 ml/min, este de 400 mg/m², administrată în doză unică, prin intermediul unei perfuzii i.v., cu durata de 15-60 minute.

Alternativ, se poate utiliza formula Calvert, prezentată mai jos, pentru determinarea dozei:

Doza (mg) = ASC țintă (mg/ml și min) x [RFG ml/min + 25]

ASC țintă	Chimioterapie planificată	Statusul tratamentului pacientului
5-7 mg/ml și min	carboplatină administrată în monoterapie	netratat anterior
4-6 mg/ml și min	carboplatină administrată în monoterapie	tratat anterior
4-6 mg/ml și min	carboplatină plus ciclofosamidă	netratat anterior

Notă: folosind formula Calvert, doza totală de carboplatină este calculată în mg, nu în mg/m². Formula Calvert nu trebuie utilizată în cazul pacienților cărora li s-a administrat anterior tratament extins**.

** Se consideră că pacienților li s-a administrat anterior tratament extins agresiv, dacă au utilizat oricare dintre următoarele medicamente:

- Mitomicină C
- Nitrozuree
- Tratament care asociază doxorubicină/ciclofosamidă/cisplatină
- Tratament care asociază 5 sau mai multe medicamente
- Radioterapie ≥ 4500 rad, concentrată pe o suprafață de 20 x 20 cm sau pe mai mult decât o suprafață de terapie

Terapia cu carboplatină trebuie întreruptă în cazul unei tumori care nu răspunde la tratament, unei boli progresive și/sau apariției reacțiilor adverse intolerabile.

Terapia nu trebuie repetată la mai puțin de patru săptămâni de la cura anterioară cu carboplatină și/sau până când numărul de neutrofile este de minimum 2000 celule/mm³, iar numărul de trombocite este de minimum 100000 celule/mm³.

În cazul pacienților care prezintă factori de risc, cum sunt tratament mielosupresiv anterior și status de performanță mic (ECOG-Zubrod 2-4 sau Karnofsky sub 80), se recomandă reducerea dozei inițiale cu 20-25%.

Pentru ajustarea dozelor ulterioare se recomandă determinarea celor mai mici valori ale parametrilor hematologici prin evaluarea săptămânală a numărului de celule sanguine, pe perioada curei inițiale de tratament cu carboplatină.

Acele sau seturile pentru administrare intravenoasă care conțin componente din aluminiu și care pot intra în contact cu soluția injectabilă de carboplatină, nu trebuie utilizate pentru preparare sau administrare. Aluminiul reacționează cu soluția injectabilă de carboplatină, determinând formarea unui precipitat și/sau pierderea eficacității.

Trebuie respectate măsurile de siguranță pentru substanțe periculoase, atunci când se efectuează prepararea și administrarea acestora. Prepararea medicamentului trebuie efectuată de personal instruit în utilizarea în condiții de siguranță, dotat cu mănuși de protecție, mască și haine de protecție.

Insuficiență renală:

Pacienții cu valori ale clearance-ului creatininei mai mici de 60 ml/min prezintă risc crescut de mielosupresie severă. Frecvența leucopeniei, neutropeniei sau trombocitopeniei severe a fost menținută la aproximativ 25%, cu următoarele recomandări pentru doze:

<u>Valoarea inițială a clearance-ului creatininei</u>	<u>Doza inițială (Ziua 1)</u>
41-59 ml/min	250 mg/m ² i.v.
16-40 ml/min	200 mg/m ² i.v.

Datele existente privind utilizarea soluției injectabile de carboplatină la pacienții cu clearance de 15 ml/min sau mai mic sunt insuficiente pentru a permite recomandarea unui tratament.

Toate recomandările de dozare de mai sus se aplică pentru cura inițială de tratament. Dozele ulterioare

trebuie ajustate în funcție de toleranța pacientului și de nivelul acceptabil al mielosupresiei.

Tratamentul asociat:

Pentru o utilizare optimă a carboplatinei atunci când este administrată în asociere cu alte medicamente mielosupresive este necesară ajustarea dozelor în funcție de schema și programul care urmează a fi urmate.

Pacienți vârstnici:

La pacienții cu vârsta peste 65 de ani, este necesară ajustarea dozei la începutul sau în timpul tratamentului, în funcție de starea clinică generală și de funcția renală.

Copii și adolescenți

Informațiile disponibile sunt insuficiente pentru a face o recomandare privind doza la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Carboplatina trebuie administrată numai pe cale intravenoasă.

Medicamentul trebuie diluat înainte de perfuzare. Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

La preparare și administrare, trebuie respectate măsurile de siguranță pentru substanțe periculoase. Prepararea trebuie efectuată de personal instruit în utilizarea în condiții de siguranță, dotat cu mănuși de protecție, mască și haine de protecție.

4.3 Contraindicații

Carboplatina este contraindicată pacienților care:

- au hipersensibilitate la substanța activă sau la alți compuși cu platină
- au mielosupresie severă
- au tumori care sângerează
- au insuficiență renală severă pre-existentă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), cu excepția cazului în care medicul și pacientul sunt de părere că posibilele beneficii ale tratamentului depășesc riscurile
- sunt vaccinați concomitent cu vaccin pentru febra galbenă (vezi pct. 4.5)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări:

Carboplatina trebuie administrată de către persoane aflate sub supravegherea unui medic specialist, cu experiență în utilizarea tratamentului antineoplazic.

Trebuie efectuate în mod regulat hemoleucograma, precum și teste ale funcției renale și hepatice, iar administrarea medicamentului trebuie întreruptă în cazul în care se observă o supresie anormală a măduvei osoase sau o modificare a funcției renale sau a funcției hepatice.

În vederea asigurării tratamentului și a abordării terapeutice a posibilelor complicații trebuie să fie disponibilă aparatură pentru diagnostic și tratament.

Toxicitate hematologică:

În condiții normale, curele de tratament cu carboplatină soluție perfuzabilă nu trebuie repetate mai frecvent de o dată pe lună. Leucopenia, neutropenia și trombocitopenia sunt dependente de doză și limitează doza. Este recomandată monitorizarea frecventă a numărului celulelor sanguine din sângele periferic, pe parcursul tratamentului cu carboplatină soluție injectabilă și, în cazul în care apare toxicitate, până se produce recuperarea. Concentrațiile minime apar, în medie, în ziua 21 la pacienții cărora li se administrează carboplatină soluție injectabilă în monoterapie și în ziua 15 la pacienții cărora li se administrează carboplatină soluție injectabilă în asociere cu alte medicamente

chimioterapice.

În general, curele intermitente cu doză unică de carboplatină soluție injectabilă nu trebuie repetate până când valorile leucocitelor, neutrofilelor și trombocitelor nu revin la normal. Tratamentul nu trebuie repetat la mai puțin de 4 săptămâni de la cura anterioară cu carboplatină soluție injectabilă și/sau până când numărul neutrofilelor este de minimum 2000 celule/mm³ și numărul trombocitelor este de minimum 100000 celule/mm³.

Anemia este frecventă și cumulativă, în cazuri foarte rare, fiind necesară transfuzie.

Sindrom hemolitic-uremic (SHU):

Sindromul hemolitic-uremic (SHU) este un efect advers care poate pune viața în pericol. Administrarea de carboplatină trebuie întreruptă la primele semne de apariție a anemiei hemolitice microangiopatice, cum ar fi scăderea bruscă a valorilor hemoglobinei cu trombocitopenie concomitentă, creșterea valorilor serice ale bilirubinei, creatininei, azotului ureic sanguin sau lactat dehidrogenazei (LDH). Există posibilitatea ca insuficiența renală să nu fie reversibilă odată cu întreruperea tratamentului și poate fi necesară dializa.

Mielosupresia este mai severă la pacienții cărora li s-a administrat anterior tratament (mai ales cu cisplatină) și/sau care suferă de insuficiență renală. Doza inițială de carboplatină soluție injectabilă trebuie redusă corespunzător la acești pacienți (vezi pct. 4.2) și efectele monitorizate cu atenție, prin intermediul testelor sanguine frecvente, în pauza dintre curele de tratament.

Asocierea tratamentului cu carboplatină soluție injectabilă cu alte forme de tratament mielosupresive trebuie planificată cu mare atenție, în ceea ce privește dozele și momentul administrării, cu scopul de a reduce la minimum efectele aditive.

În cazul pacienților care suferă de mielosupresie severă, poate fi necesară terapie transfuzională de susținere.

La pacienți tratați cu carboplatină, s-a raportat anemie hemolitică, însoțită de prezența anticorpilor serologici induși de medicament. Acest eveniment poate fi letal.

După câțiva ani de la tratamentul cu carboplatină și alte tratamente antineoplazice, s-au raportat leucemie promielocitară acută și sindrom mielodisplazic (SMD)/leucemie mieloidă acută (LMA).

Efectele mielosupresive pot fi aditive celor ale chimioterapiei concomitente. Pacienții cu mielosupresie severă și persistentă prezintă un risc crescut de complicații infecțioase, incluzând cazuri cu final letal (vezi pct. 4.8). Dacă oricare dintre aceste evenimente apare, administrarea de carboplatină trebuie întreruptă și trebuie luată în considerare modificarea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului.

Insuficiență hepatică și/sau renală:

Tratamentul cu carboplatină poate cauza insuficiență renală și insuficiență hepatică. Administrarea de doze foarte mari de carboplatină (≥ 5 ori doza recomandată în monoterapie) a determinat disfuncție hepatică severă și/sau disfuncție renală severă. Nu este clar dacă un regim hidric adecvat ar putea depăși efectele asupra funcției renale. Reducerea dozei sau întreruperea tratamentului sunt necesare în cazul în care valorile testelor pentru funcția renală sau hepatică indică disfuncții moderate până la severe (vezi pct. 4.8).

În cazul pacienților cu insuficiență renală, efectul carboplatinei asupra sistemului hematopoietic este mai pronunțat și cu durată mai mare decât în cazul pacienților cu funcție renală normală. În cadrul acestui grup de risc, tratamentul cu carboplatină trebuie efectuat cu precauție deosebită (vezi pct. 4.2). Deși nu există dovezi clinice cu privire la nefrotoxicitatea determinată de asocierea cu alte medicamente, este recomandat ca tratamentul cu carboplatină să nu fie asociat cu administrarea de aminoglicozide sau alte medicamente nefrotoxice (vezi pct. 4.5).

Apariția insuficienței renale este mai probabilă la pacienți care au prezentat anterior nefrotoxicitate

indusă de tratamentul cu cisplatină.

Boală veno-ocluzivă hepatică:

S-au raportat cazuri de boală veno-ocluzivă hepatică (sindrom de obstrucție sinusoidală), dintre care unele au fost letale. Pacienții trebuie monitorizați cu privire la semne și simptome ale disfuncției hepatice sau ale hipertensiunii portale, care nu sunt rezultatul evident al metastazelor hepatice.

Reacții alergice:

Similar altor medicamente care conțin platină, pot apărea reacții alergice, cel mai frecvent în timpul administrării perfuziei și pot fi necesare întreruperea perfuziei și administrarea unui tratament simptomatic adecvat. Au fost raportate reacții alergice la carboplatină mai puțin frecvente, de exemplu erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, febră fără o cauză aparentă sau prurit. Rareori, au fost raportate anafilaxie, angioedem și reacții anafilactoide, inclusiv bronhospasm, urticarie și edem facial. Au fost raportate reacții încrucișate, uneori letale, la toți compușii cu platină (vezi pct. 4.3 și pct. 4.8).

Pacienții trebuie supravegheați cu atenție pentru posibilele reacții alergice și trebuie să se administreze tratament de susținere adecvat, inclusiv antihistaminice, adrenalina și/sau glucocorticoizi.

Apariția și severitatea toxicității este probabil mai mare la pacienți cărora li s-a administrat tratament anterior de lungă durată pentru afecțiunea lor, la pacienți cu status de performanță redus și la pacienți cu vârstă înaintată. Parametrii funcției renale trebuie evaluați înainte de, în timpul și după tratamentul cu carboplatină.

Neurotoxicitate:

Deși toxicitatea neurologică periferică este, în general, frecventă și ușoară, limitată la parestezie și scăderea reflexelor osteotendinoase, frecvența sa este crescută la pacienți cu vârsta peste 65 de ani și/sau la pacienți tratați anterior cu cisplatină. Monitorizarea și examinările neurologice trebuie efectuate la intervale regulate.

Tulburările de vedere, incluzând cecitatea, au fost raportate după utilizarea soluției injectabile de carboplatină, în doze mai mari decât dozele recomandate, la pacienți cu insuficiență renală. S-a observat că vederea se recuperează total sau într-un procent semnificativ, în decurs de câteva săptămâni după întreruperea acestor doze mari.

Sindrom de leucoencefalopatie reversibilă posterioară (SLRP):

S-au raportat cazuri de sindrom de leucoencefalopatie reversibilă posterioară (SLRP) la pacienții cărora li s-a administrat carboplatină în asociere cu alte chimioterapice. SLRP este o afecțiune neurologică rară, reversibilă după întreruperea tratamentului și cu evoluție rapidă, care poate include crize convulsive, hipertensiune arterială, cefalee, confuzie, cecitate, precum și alte tulburări vizuale și neurologice (vezi pct. 4.8). Diagnosticul de SLRP se stabilește după ce a fost confirmat prin teste de imagistică cerebrală, de preferat prin RMN (Rezonanță Magnetică Nucleară).

Ototoxicitate:

Au fost raportate tulburări auditive în timpul tratamentului cu carboplatină.

Ototoxicitate la copii

Ototoxicitatea poate fi mai pronunțată la copii. Au fost raportate cazuri de pierdere a auzului, cu debut tardiv, la copii și adolescenți. La acest grup de pacienți, se recomandă urmărirea audiometrică pe termen lung.

Sindrom de liză tumorală (SLT):

În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-a raportat sindromul de liză tumorală (SLT) la pacienți, ca urmare a utilizării carboplatinei în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente chimioterapeutice. Pacienții cu risc crescut de SLT, cum sunt pacienții cu rată crescută de proliferare, încărcătură tumorală mare și sensibilitate crescută la medicamente citotoxice, trebuie monitorizați cu atenție și trebuie luate măsurile de precauție adecvate.

Utilizarea la vârstnici:

În studii în cadrul cărora s-a administrat tratament asociat cu carboplatină și ciclofosamidă, probabilitatea ca pacienții vârstnici tratați cu carboplatină să dezvolte trombocitopenie severă a fost mai mare decât în cazul pacienților mai tineri. Întrucât funcția renală este adesea scăzută la vârstnici, aceasta trebuie avută în vedere atunci când se stabilește doza (vezi pct. 4.2).

Vaccinuri:

Administrarea de vaccinuri cu virusuri vii sau cu virusuri vii atenuate, la pacienți cu imunitate compromisă din cauza medicamentelor chimioterapice, inclusiv carboplatină, poate determina infecții grave sau letale. Vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii trebuie evitată în cazul pacienților cărora li se administrează carboplatină. Pot fi administrate vaccinuri cu virusuri moarte sau inactivate; cu toate acestea, răspunsul la astfel de vaccinuri poate fi diminuat.

Alte atenționări:

Potențialul carcinogen al carboplatinei nu a fost studiat, însă medicamente cu mecanism de acțiune și mutagenitate similare, au fost raportate ca fiind carcinogene (vezi pct. 5.3). Nu au fost dovedite siguranța și eficacitatea administrării carboplatinei la copii. Carboplatina poate cauza greață și vărsături. Premedicația cu antiemetice a fost raportată ca fiind utilă în scăderea incidenței și intensității acestor efecte.

Echipamentele care conțin aluminiu nu trebuie utilizate în timpul preparării și administrării carboplatinei (vezi pct. 6.2). Aluminiul reacționează cu soluția injectabilă de carboplatină, determinând formarea unui precipitat și/sau pierderea eficacității medicamentului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În cazul în care carboplatina este administrată în asociere cu alte medicamente mielosupresive sau cu radioterapie, efectul mielosupresiv al carboplatinei și/sau al celorlalte medicamente poate fi mai pronunțat.

Pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu alte medicamente nefrotoxice sunt susceptibili să prezinte mielotoxicitate mai gravă și prelungită, din cauza unui clearance renal scăzut al carboplatinei.

Asociere contraindicată

- Vaccin împotriva febrei galbene: risc de boală vaccinală generalizată letală (vezi pct. 4.3).

Asocieri nerecomandate

- Vaccinuri cu virusuri vii atenuate (exceptând vaccinul împotriva febrei galbene): risc de boală sistemică, posibil letală. Riscul este mai crescut la pacienți care prezintă deja imunosupresie, din cauza afecțiunii preexistente. În cazul în care este disponibil un vaccin cu virus inactiv (poliomielită), se recomandă utilizarea acestuia.
- Fenitoină, fosfenitoină: risc de exacerbare a convulsiilor, rezultat ca urmare a scăderii absorbției digestive a fenitoinii, din cauza administrării medicamentului citotoxic sau risc de toxicitate crescută sau pierdere a eficacității medicamentului citotoxic, din cauza creșterii metabolizării hepatice, determinată de fenitoină.

Asocieri care trebuie monitorizate

- Agenți de chelare - scad efectul carboplatinei.
- Ciclosporină (și prin extrapolare, tacrolimus și sirolimus): imunosupresie excesivă, cu risc de limfoproliferare.
- Aminoglicozide: utilizarea concomitentă a carboplatinei cu antibiotice aminoglicozide trebuie ținută sub observație din cauza nefrotoxicității și ototoxicității cumulative, în special la pacienții cu insuficiență renală severă.
- Diuretice de ansă: utilizarea concomitentă a carboplatinei cu diuretice de ansă trebuie ținută sub observație din cauza nefrotoxicității și ototoxicității cumulative.
- Din cauza riscului trombotic crescut în cazul afecțiunilor tumorale, se utilizează frecvent

tratament anticoagulant. Variabilitatea intra-individuală crescută a coagulabilității în timpul afecțiunilor, precum și eventualitatea interacțiunii dintre anticoagulantele orale și chimioterapia antineoplazică, necesită, în cazul în care se decide tratarea pacientului cu antagoniști ai vitaminei K (AVK), creșterea frecvenței de control a monitorizării INR. Se recomandă precauție și monitorizare mai frecventă a INR în cazul tratamentului concomitent cu warfarină și carboplatină, deoarece au fost raportate cazuri de INR crescut.

Carboplatina poate interacționa cu aluminiul, formând un precipitat negru. Nu trebuie utilizate pentru prepararea sau administrarea medicamentului acele, seringile, cateterele sau seturile pentru administrare intravenoasă care conțin elemente din aluminiu și care ar putea ajunge în contact cu carboplatina.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Carboplatina soluție injectabilă poate produce leziuni fetale, atunci când este administrată femeilor gravide. Carboplatina soluție injectabilă s-a demonstrat a fi embriotoxică și teratogenă la șobolanii care au primit acest medicament în perioada de organogeneză. Nu s-au efectuat studii controlate la femei gravide.

Dacă acest medicament este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, aceasta trebuie informată cu privire la riscul potențial pentru făt. Femeile aflate în perioada fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă soluția injectabilă de carboplatină se elimină în laptele matern.

Dacă tratamentul devine necesar în timpul perioadei de lactație, alăptarea trebuie întreruptă.

Fertilitatea

Supresia gonadelor, având ca rezultat amenoree sau azoospermie, poate apărea la pacienți cărora li se administrează tratament antineoplazic. Aceste efecte par a fi dependente de doză și de durata tratamentului și pot fi ireversibile. Anticiparea gradului de supresie a funcției testiculare sau ovariene indusă de utilizarea asocierilor mai multor medicamente antineoplazice este complicată, de aceea este dificilă evaluarea efectelor fiecărui medicament în parte.

Bărbaților aflați la vârsta de maturitate sexuală, tratați cu carboplatină, li se recomandă să nu conceapă un copil în timpul tratamentului și până la 6 luni după încheierea tratamentului și să solicite consiliere cu privire la conservarea spermei, înainte de începerea tratamentului, deoarece există posibilitatea apariției infertilității ireversibile, ca urmare a tratamentului cu carboplatină.

Femei aflate în perioada fertilă

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie sfătuite să evite sarcina. Carboplatina nu trebuie administrată femeilor gravide sau femeilor aflate la vârsta fertilă care ar putea rămâne gravide, decât dacă beneficiile potențiale pentru mamă depășesc riscurile potențiale pentru făt. Dacă medicamentul este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, aceasta trebuie informată cu privire la riscul potențial pentru făt.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii cu privire la efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, carboplatina poate provoca greață, vărsături, tulburări ale vederii și ototoxicitate, prin urmare, pacienții trebuie avertizați asupra potențialelor efecte ale acestor reacții asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Frecvența reacțiilor adverse raportate se bazează pe date cumulative obținute de la 1893 de pacienți

căroră li s-a administrat soluție injectabilă de carboplatină în monoterapie și pe experiența de după punerea pe piață.

Lista este prezentată în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe, utilizând termenii MedDRA, iar frecvența este prezentată utilizând următoarele categorii:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Termen MedDRA
<i>Infecții și infestări</i>	Frecvente	Infecții*
	Necunoscută	Pneumonie
<i>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</i>	Mai puțin frecvente	Afecțiuni maligne secundare datorate tratamentului
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Foarte frecvente	Trombocitopenie, neutropenie, leucopenie, anemie
	Frecvente	Hemoragie*
	Rare	Neutropenie febrilă
	Necunoscută	Sindrom hemolitic uremic, insuficiență medulară
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Frecvente	Hipersensibilitate, reacție de tip anafilactoid
	Rare	Anafilaxie, șoc anafilactic, angioedem
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Foarte frecvente	Hiperuricemie
	Rare	Hiponatriemie, anorexie
	Necunoscută	Deshidratare, sindrom de liză tumorală
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Frecvente	Neuropatie periferică, parestezie, scăderea reflexelor osteotendinoase, tulburări senzoriale, disgeuzie
	Foarte rare	Accident cerebrovascular*
	Necunoscută	Sindrom de leucoencefalopatie reversibilă posterioară (SLRP)
<i>Tulburări oculare</i>	Frecvente	Tulburări vizuale Cazuri rare de pierdere a vederii
	Rare	Nevrită optică
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	Foarte frecvente	Scădere subclinică a acuității auditive, constând în pierderea auzului la frecvențe înalte (4000-8000 Hz)
	Frecvente	Tinitus, ototoxicitate
<i>Tulburări cardiace</i>	Frecvente	Tulburări cardiovasculare*
	Foarte rare	Insuficiență cardiacă*
<i>Tulburări vasculare</i>	Foarte rare	Embolie*, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Frecvente	Tulburări respiratorii, boală pulmonară interstițială, bronhospasm
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Foarte frecvente	Vărsături, greață, durere abdominală
	Frecvente	Diaree, constipație, afecțiuni ale mucoasei
	Necunoscută	Stomatită, pancreatită
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Rare	Insuficiență hepatică severă
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Frecvente	Alopecie, afecțiuni cutanate, urticarie, erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, prurit

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Termen MedDRA
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Frecvente	Tulburări musculo-scheletice
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	Frecvente	Tulburări urogenitale
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Foarte frecvente	Astenie
	Frecvente	Sindrom pseudogripal
	Mai puțin frecvente	Febră și frisoane fără dovezi de infecție, necroză la locul de injectare, reacție la locul de injectare, extravazare la locul de injectare, eritem la locul de injectare, stare generală de rău
<i>Investigații diagnostice</i>	Foarte frecvente	Scăderea clearance-ului renal al creatininei, hiperuremie, creșterea concentrației fosfatazei alcaline din sânge, creșterea concentrației aspartataminotransferazei, tulburări ale testelor pentru funcția hepatică, hiponatriemie, hipopotasemie, hipocalcemie și hipomagneziemie
	Frecvente	Hiperbilirubinemie, hipercreatininemie, hiperuricemie

*Letale la < 1%, evenimentele cardiovasculare letale la < 1% au inclus, asociat, insuficiență cardiacă, embolie și accident cerebrovascular.

Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)

Au fost raportate afecțiuni maligne secundare (inclusiv leucemie promielocitară care a apărut la 6 ani după tratamentul cu carboplatină administrată în monoterapie și înainte de iradiere) ca urmare a administrării de carboplatină în monoterapie sau în cadrul terapiei asociate (relația de cauzalitate nu este stabilită).

Tulburări hematologice și limfatice

Mielosupresia reprezintă toxicitatea care limitează doza pentru carboplatină soluție injectabilă. La pacienți cu valori normale ale concentrațiilor inițiale, trombocitopenie cu număr de trombocite sub 50000/mm³ apare la 25% dintre pacienți, neutropenie cu număr de granulocite sub 1000/mm³ la 18% dintre pacienți și leucopenie cu număr de leucocite sub 2000/mm³ la 14% dintre pacienți. Limita inferioară apare, de obicei, în ziua 21.

Mielosupresia poate fi agravată de asocierea soluției injectabile de carboplatină cu alte medicamente sau forme de tratament mielosupresive.

Mielotoxicitatea este mai gravă la pacienți cărora li s-a administrat anterior tratament, în special pacienți care au fost tratați cu cisplatină și la pacienți cu insuficiență renală. Pacienții cu status de performanță scăzut au prezentat, de asemenea, o incidență crescută a leucopeniei și trombocitopeniei. Aceste efecte, deși de obicei reversibile, au avut ca rezultat infecții și complicații hemoragice la 4% și, respectiv, 5% dintre pacienții cărora li s-a administrat soluție injectabilă de carboplatină. Aceste complicații au avut ca rezultat decesul, la mai puțin de 1% din pacienți.

Anemia cu valori ale hemoglobinei mai mici de 8 g/dl a fost observată la 15% dintre pacienții cu valori inițiale normale. Incidența anemiei crește cu creșterea expunerii la carboplatină soluție injectabilă.

Tulburări ale sistemului imunitar

Reacții alergice:

Reacții de tip anafilactic, uneori letale, pot să apară cel mai adesea în decurs de câteva minute după injectarea medicamentului: edem facial, dispnee, tahicardie, hipotensiune arterială, urticarie, șoc anafilactic, bronhospasm (vezi pct. 4.4).

Aceste reacții sunt similare cu cele observate după administrarea altor medicamente care conțin platină și trebuie abordate terapeutic prin tratamente de susținere adecvate.

Tulburări metabolice și de nutriție

Electroliți:

Hiponatriemie, hipopotasemie, hipocalcemie și hipomagneziemie se produc la 29%, 20%, 22% și, respectiv, 29% dintre pacienți. În mod particular, au fost raportate cazuri de hiponatriemie precoce. Pierderile de electroliți sunt minore și, în cele mai multe cazuri, nu apar simptome clinice.

Neurologic:

Neuropatia periferică (în principal, parestezie și scădere a reflexelor osteotendinoase) a apărut la 4% dintre pacienții cărora li s-a administrat carboplatină soluție injectabilă. Se pare că pacienții cu vârsta mai mare de 65 de ani și pacienții cărora li s-a administrat anterior tratament cu cisplatină, precum și cei care primesc tratament prelungit cu carboplatină soluție injectabilă, prezintă un risc crescut.

La 1% dintre pacienți, s-au produs tulburări senzoriale semnificative clinic (adică, tulburări vizuale și modificări ale gustului).

Frecvența globală a reacțiilor adverse neurologice pare a fi crescută la pacienții cărora li se administrează soluție injectabilă de carboplatină în asociere. Acest fapt poate fi asociat, de asemenea, cu o expunere cumulativă de lungă durată.

Tulburări acustice și vestibulare

Ototoxicitate: defecte auditive în afara intervalului de frecvențe pentru vorbire, cu afectare a intervalului de frecvență înaltă (4000 - 8000 Hz), au fost determinate în cadrul unor investigații audiometrice, cu o frecvență de 15%. Au fost raportate cazuri foarte rare de hipoacuzie.

În timpul tratamentului cu carboplatină, la pacienții cu tulburări preexistente la nivelul aparatului auditiv, induse de utilizarea cisplatinei, s-a observat uneori o agravare suplimentară a disfuncției auditive.

Tulburări gastro-intestinale

Vărsăturile s-au raportat la 65% dintre pacienți, iar la aproximativ o treime dintre aceștia, sunt severe. Grețea apare la încă 15%. Pacienții cărora li s-a administrat anterior tratament (în special, pacienții cărora li s-a administrat anterior tratament cu cisplatină) par a fi mai predispuși la apariția vărsăturilor. Grețea și vărsăturile apar, în general, în decurs de până la 6-12 ore după administrarea carboplatinei.

Aceste efecte dispar, de obicei, în decurs de 24 de ore după tratament și, în general, răspund la sau pot fi prevenite cu ajutorul medicației antiemetice. Vărsăturile apar, cu precădere, atunci când carboplatină soluție injectabilă este administrată în asociere cu alte medicamente emetogene.

Celelalte reacții adverse gastrointestinale au fost durere la 8% dintre pacienți, diaree și constipație la 6% dintre pacienți.

Tulburări hepatobiliare

Au fost observate tulburări ale funcției hepatice la pacienți cu valori inițiale normale, incluzând creșterea bilirubinei totale la 5%, a SGOT la 15% și a fosfatazei alcaline la 24% dintre pacienți. Aceste tulburări au fost, în general, ușoare și reversibile la aproximativ o jumătate dintre pacienți. În cazul unui număr limitat de pacienți cărora li se administrează doze foarte mari de carboplatină soluție injectabilă și transplant autolog de măduvă osoasă, au fost raportate modificări severe ale testelor funcției hepatice.

Rare: ca urmare a administrării unor doze mari de carboplatină, s-au observat cazuri de necroză celulară hepatică acută, fulminantă.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Atunci când se administrează în doze uzuale, apar, mai puțin frecvent, rezultate anormale ale testelor

pentru funcția renală, deși carboplatina soluție injectabilă a fost administrată fără a fi însoțită de hidratare cu volume mari de lichide și/sau de diureză forțată. La 6% dintre pacienți crește creatininemia, la 14% dintre pacienți crește azotul ureic sanguin și la 5% dintre pacienți crește acidul uric. La aproximativ jumătate dintre pacienți, aceste reacții sunt, în mod obișnuit, ușoare și reversibile. Clearance-ul creatininei s-a demonstrat a fi cea mai sensibilă metodă de determinare a funcției rinichilor la pacienții cărora li se administrează carboplatină soluție injectabilă. Douăzeci și șapte procente (27%) din pacienții care au avut o valoare inițială de 60 ml/min sau mai mare au prezentat o scădere sub această valoare în timpul tratamentului cu carboplatină soluție injectabilă. Incidența și severitatea nefrotoxicității pot să crească la pacienții care au avut funcția renală afectată anterior tratamentului cu carboplatină. Nu este clar dacă un regim hidric adecvat poate depăși acest efect, dar scăderea dozelor sau oprirea tratamentului sunt necesare dacă funcția renală este afectată moderat (clearance al creatininei între 41-59 ml/min) sau dacă există insuficiență renală severă (clearance al creatininei între 21-40 ml/min). Carboplatina este contraindicată la pacienții cu clearance al creatininei de 20 ml/min sau mai mic.

Alte reacții adverse:

Au fost raportate afecțiuni maligne acute secundare, după tratament citostatic în asocieră, care a inclus carboplatină.

Au fost observate, ocazional, alopecie, febră și frisoane, mucozită, astenie, stare generală de rău, precum și disgeuzie.

Au fost raportate cazuri izolate de sindrom hemolitic uremic.

Au fost raportate cazuri izolate de evenimente cardiovasculare (insuficiență cardiacă, embolie), precum și cazuri izolate de accidente vasculare cerebrale.

Au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială.

Reacții locale:

Au fost raportate reacții la nivelul locului de injecție (arsură, durere, eritem, edem, urticarie, necroză, asociate cu extravazare).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478-RO
Tel: +4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome de supradozaj

Carboplatina a fost administrată în unele studii de fază I în doze de până la 1600 mg/m² i.v. per cură de tratament. La aceste doze, au fost observate reacții adverse hematologice care pot pune viața în pericol, cu granulocitopenie, trombocitopenie și anemie. Valorile minime ale numărului granulocitelor, trombocitelor și ale hemoglobinei au fost observate între zilele 9-25 (valoare mediană: zilele 12-17). Numărul granulocitelor a atins valori $\geq 500/\mu\text{l}$, după 8-14 zile (valoare mediană: ziua 11) și numărul trombocitelor a atins valori $\geq 25000/\mu\text{l}$, după 3-8 zile (valoare mediană: ziua 7).

S-au produs, de asemenea, și următoarele reacții adverse non-hematologice: tulburări la nivelul funcției renale, cu o scădere de 50% a ratei de filtrare glomerulară, neuropatie, ototoxicitate, cecitate, hiperbilirubinemie, mucozită, diaree, greață și vărsături cu cefalee, eritem și infecție severă. În majoritatea cazurilor, tulburările auditive au fost tranzitorii și reversibile.

Tratamentul supradozajului

Nu există antidot cunoscut pentru supradozajul cu carboplatină. Complicațiile anticipate ale supradozajului sunt corelate cu mielosupresia, precum și cu afectarea funcțiilor hepatică, renală și auditivă. Transplantul de măduvă osoasă și transfuziile (trombocite, sânge) pot fi măsuri eficiente pentru a gestiona reacțiile adverse hematologice. Utilizarea unor doze mai mari decât dozele recomandate de carboplatină soluție injectabilă a fost asociată cu pierderea vederii (vezi pct. 4.4).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice, compuși de platină, codul ATC: L01XA02.

Carboplatina este un medicament antineoplazic. Acțiunea sa a fost demonstrată împotriva mai multor linii celulare murine și umane.

Carboplatina a demonstrat o activitate comparabilă cu a cisplatinei împotriva unei game largi de tumori, indiferent de locul de apariție.

Mecanism de acțiune

Tehnicile de eluție alcalină și studiile de legare de ADN au demonstrat moduri de acțiune similare din punct de vedere calitativ între carboplatină și cisplatina. Carboplatina, similar cisplatinei, induce modificări la nivelul structurii dublu spiralate a ADN-ului, ceea ce este echivalent cu un “efect de scurtare al ADN”.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți: siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți nu au fost stabilite (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

Administrarea de doze repetate pe parcursul a patru zile consecutive nu a produs o acumulare de platină în plasmă.

Metabolizare

După administrarea carboplatinei, valorile raportate pentru timpul de înjumătățire plasmatică al fazei de eliminare pentru platina liberă ultra-filtrabilă și carboplatină, la om, sunt de aproximativ 6 ore și, respectiv, 1,5 ore. În faza inițială, cea mai mare parte din platina liberă ultra-filtrabilă este prezentă sub formă de carboplatină. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru concentrația plasmatică totală a platinei este de 24 de ore. Aproximativ 87% din platina din plasmă se leagă de proteinele plasmatică, în decurs de 24 ore după administrare.

Eliminare

Carboplatina se excretă, în principal, în urină, cu recuperarea a aproximativ 70% din platina administrată, în decurs de 24 ore. Cea mai mare parte a cantității de medicament este excretată în primele 6 ore. Clearance-ul total și cel renal, pentru platina liberă ultra-filtrabilă, se corelează cu rata de filtrare glomerulară, dar nu și cu secreția tubulară.

Clearance-ul carboplatinei la copii și adolescenți variază de 3 până la 4 ori (vezi pct. 4.2 și 4.4). În ceea ce privește pacienții adulți, datele din literatura de specialitate sugerează faptul că funcția renală poate contribui la modificarea clearance-ului carboplatinei.

Liniaritate/non-liniaritate

După administrarea carboplatinei la om, există o corelație liniară între doză și concentrațiile plasmatiche ale platinei totale și platinei libere, ultra-filtrabile. De asemenea, aria de sub curba concentrației plasmatiche în funcție de timp pentru platina totală arată o corelație liniară cu doza, atunci când clearance-ul creatininei ≥ 60 ml/min.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carboplatina s-a dovedit a fi embriotoxică și teratogenă la șobolani. Aceasta este mutagenă *in vivo* și *in vitro* și, deși potențialul carcinogen al carboplatinei nu a fost studiat, carcinogenitatea a fost raportată pentru compuși cu mecanisme de acțiune și mutagenitate similare.

Studiile cu privire la toxicitate au demonstrat faptul că extravazarea în timpul administrării de carboplatină cauzează necroză tisulară.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

Carboplatina poate interacționa cu aluminiul și poate forma un precipitat negru. Acele, seringile, cateterele sau seturile pentru administrare intravenoasă care conțin componente din aluminiu și care ar putea ajunge în contact cu carboplatina, nu trebuie utilizate pentru prepararea sau administrarea acesteia. Precipitarea poate duce la o scădere a activității antineoplazice.

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul ambalat pentru comercializare:

2 ani

După diluare:

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată după diluarea cu glucoză 5% pentru 96 de ore, la 2°C-8°C și la 20°C-25°C.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată după diluarea cu clorură de sodiu 0,9% pentru 24 de ore, la 2°C-8°C și pentru 8 ore, la 20°C-25°C.

Totuși, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioada și condițiile de păstrare înaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la 2°C-8°C, cu excepția cazului în care diluarea a fost realizată în condiții de asepsie, controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacoanele nedeschise: a se păstra la temperaturi sub 25°C. A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

După diluare: pentru condițiile de păstrare ale medicamentului diluat, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

5 ml/15 ml/45 ml/60 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, în flacon din sticlă incoloră tip I F.E., cu dop din cauciuc flurotec, sigilat cu capsă detașabilă din aluminiu de culoare verde/albastră/roșie/galbenă, pentru fiecare formă de prezentare. Fiecare flacon poate fi acoperit cu un film protector și poate să fie/să nu fie ambalat într-un recipient din plastic.

Mărimi de ambalaj:
1 flacon

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Instrucțiuni speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Acest medicament este numai pentru o singură utilizare. Orice soluție perfuzabilă neutilizată trebuie eliminată.

Instrucțiuni pentru diluare

Medicamentul trebuie diluat înainte de perfuzare cu glucoză 5% soluție perfuzabilă sau clorură de sodiu 0,9% soluție perfuzabilă, până la o concentrație de 0,5 mg/ml (500 micrograme/ml).

Soluția trebuie inspectată vizual pentru particule și modificări de culoare, înainte de administrare. Soluția trebuie utilizată numai dacă este limpede și fără particule.

Ghid pentru manipularea în siguranță a medicamentelor antineoplazice:

1. Carboplatina trebuie pregătită pentru administrare numai de către personalul instruit în utilizarea în siguranță a medicamentelor chimioterapeutice.
2. Această acțiune trebuie să se desfășoare într-un spațiu special destinat.
3. Trebuie purtate mănuși, mască pentru față și îmbrăcăminte de protecție adecvate.
4. Trebuie luate măsuri de precauție pentru a evita contactul accidental dintre medicament și ochi. În caz de contact cu ochii, a se spăla cu apă și/sau ser fiziologic.
5. Preparatul citotoxic nu trebuie manipulat de gravide.
6. Trebuie acordată o îngrijire adecvată și trebuie luate măsuri de precauție pentru eliminarea obiectelor (seringi, ace, etc.) utilizate pentru reconstituirea medicamentelor citotoxice. Excesul de substanță și deșeurile umane pot fi eliminate prin plasarea în saci din polietilenă dublu sigilați și incinerarea la o temperatură de 1000°C.
7. Suprafața de lucru trebuie acoperită cu hârtie absorbantă, plastifiată pe suprafața inferioară, de unică folosință.
8. A se utiliza dispozitive Luer-Lock pentru toate seringile și seturile de administrare. Se recomandă ace mari, pentru a reduce la minimum presiunea și posibilitatea formării de bule de aer. Posibilitatea formării de bule de aer poate fi redusă, de asemenea, prin utilizarea unui ac de ventilară.

Contaminare

În cazul în care carboplatina intră în contact cu ochii sau pielea, se spală zona afectată cu cantități mari de apă sau ser fiziologic. Poate fi utilizată o cremă neiritantă pentru a trata înțepăturile tranzitorii de la nivelul pielii. Trebuie solicitat un consult medical, în cazul în care sunt afectați ochii.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FRESENIUS KABI ROMANIA SRL
Strada Henri Coandă, Nr. 2,
Oraș Ghimbav, Județ Brașov,

România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10718/2018/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2019