

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Carboplatină Accord 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 până la galben palid, fără particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Carboplatină Accord este indicată pentru tratamentul:

1. carcinomului ovarian de origine epitelială în stadiu avansat, ca:
 - a) tratament de primă linie
 - b) 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:

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 durată de 15-60 minute. Alternativ, se poate utiliza formula Calvert, prezentată mai jos, pentru determinarea dozei:

$$\text{Doza (mg)} = \text{ASC țintă (mg/ml și min)} \times [\text{RFG ml/min} + 25]$$

Doza (mg) = ASC țintă (mg/ml x min) x [RGF 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	tratată 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.

Tratamentul nu trebuie repetat la mai puțin de patru săptămâni de la cura anterioară cu carboplatină și/sau până când numărul de neutrofile este de minimum 2 000 celule/mm³, iar numărul de trombocite este de minimum 100 000 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:

La pacienții cu funcția renală afectată, doza de carboplatină trebuie redusă (a se vedea formula Calvert) și trebuie monitorizate nadirurile hematologice și funcția 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:

Valoarea inițială a clearance-ului creatininei	Doza inițială (Ziua 1)
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.

Tratament în asociere:

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

Pacienți vârstnici:

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

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Carboplatină Accord trebuie administrată numai pe cale intravenoasă.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Carboplatina este contraindicată la:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- pacienți cu mielosupresie severă
- pacienți cu 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
- pacienți cu tumori hemoragice
- utilizarea concomitentă cu vaccinul pentru febra galbenă (vezi pct. 4.5)
- pacienți cu antecedente de reacție alergică severă la alți compuși care conțin platină.

Ajustarea dozei poate permite utilizarea în prezența insuficienței renale ușoare (vezi pct. 4.2).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Facilitățile de diagnosticare și tratament trebuie să fie ușor accesibile pentru gestionarea tratamentului și a posibilelor complicații.

Trebuie monitorizate îndeaproape hemogramele periferice, testele funcției renale și hepatice.

Hemoleucograma trebuie efectuată înainte de începerea tratamentului cu carboplatină și la intervale săptămânale după aceea. Medicamentul trebuie întrerupt în cazul în care se observă o depresie anormală a măduvei osoase sau o funcție renală sau hepatică anormală.

În general, tratamentele cu carboplatină nu trebuie repetate mai des decât la fiecare 4 săptămâni pentru a se asigura că a avut loc nadirul hemogramelor și că s-a revenit la un nivel satisfăcător.

Apariția, severitatea și prelungirea toxicității este probabil să fie mai mare la pacienții care au primit anterior un tratament extins cu medicamentul pentru boala lor sau cu cisplatină, care au o stare de performanță slabă și sunt în vârstă avansată. Parametrii funcției renale trebuie evaluați înainte, în timpul și după tratamentul cu carboplatină.

Toxicitate hematologică:

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. Acest lucru va monitoriza toxicitatea și va ajuta la determinarea nadirului și a recuperării parametrilor hematologici și va ajuta la ajustarea ulterioară a dozei. Concentrațiile minime apar, în medie, în ziua 21 la pacienții cărora li se administrează carboplatină în monoterapie și în ziua 15 la pacienții cărora li se administrează carboplatină în asociere cu alți agenți chimioterapeutici.

În general, curele intermitente cu doză unică de carboplatină nu trebuie repetate până când valorile leucocitelor, neutrofilelor și trombocitelor nu revin la normal. Dacă nivelul neutrofilelor scade sub 2.000 de celule/mm³ sau trombocitele sunt mai mici de 100.000 de celule/mm³, atunci trebuie luată în considerare amânarea tratamentului cu carboplatină până când recuperarea măduvei osoase este evidentă. Această recuperare durează de obicei 5 până la 6 săptămâni. Este posibil să fie necesare transfuzii și să se recomande reducerea dozelor pentru tratamentul ulterior.

Pacienții cu mielosupresie severă și persistentă prezintă un risc ridicat de complicații infecțioase, inclusiv rezultate fatale (vezi pct. 4.8). În cazul apariției oricărui dintre aceste evenimente, carboplatina trebuie întreruptă și trebuie luată în considerare modificarea dozei sau întreruperea tratamentului.

Mielosupresia ca urmare a tratamentului cu carboplatină este strâns legată de clearance-ul renal al medicamentului. Prin urmare, la pacienții cu funcție renală anormală sau care primesc tratament concomitent cu medicamente nefrotactice, mielosupresia, în special trombocitopenia, poate fi mai severă și mai prelungită. Dozele inițiale de carboplatină la aceste grupuri de pacienți trebuie reduse corespunzător (vezi pct. 4.2) și efectele trebuie monitorizate cu atenție prin hemograme frecvente între cicluri.

Efectele mielosupresive pot fi adiționale la cele ale chimioterapiei concomitente. Tratamentul combinat cu alte medicamente mielosupresoare poate necesita modificarea dozei/timpului schemelor pentru a minimiza efectele aditive.

Anemia este frecventă și cumulativă, însă rareori necesită o transfuzie.

La pacienții tratați cu carboplatină a fost raportată anemie hemolitică cu prezența anticorpilor serologici induși de medicament. Acest eveniment poate fi fatal.

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).

Sindromul hemolitic-uraemic (SHU)

Sindromul hemolitic-uraemic (SHU) este o reacție adversă care pune în pericol viața. Carboplatina trebuie întreruptă la primele semne de apariție a oricărei dovezi de anemie hemolitică microangiopatică, cum ar fi scăderea rapidă a hemoglobinei cu trombocitopenie concomitentă, creșterea bilirubinei serice, a creatininei serice, a azotului ureic din sânge sau a LDH. Insuficiența renală poate să nu fie reversibilă la întreruperea tratamentului și poate fi necesară dializa.

Reacții alergice

Ca și în cazul altor medicamente pe bază de platină, pot apărea reacții alergice care apar cel mai adesea în timpul administrării și care necesită întreruperea perfuziei. Pacienții trebuie observați cu atenție și trebuie inițiat un tratament simptomatic adecvat (inclusiv antihistaminice, adrenalină și/sau glucocorticoizi) și în astfel de cazuri. Reacții încrucișate, uneori letale, au fost raportate cu toți compușii din platină (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Toxicitate renală:

Incidența și severitatea nefrotoxicității pot crește la pacienții care au funcția renală afectată înainte de tratamentul cu carboplatină. Nu este clar dacă un program adecvat de hidratare ar putea depăși un astfel de efect, dar este necesară reducerea dozei sau întreruperea tratamentului în prezența unei alterări severe a testului funcției renale. Afectarea funcției renale este mai probabilă la pacienții care au prezentat anterior nefrotoxicitate ca urmare a tratamentului cu Cisplatină.

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 alți agenți chimioterapici. Pacienții cu risc crescut de SLT, cum sunt pacienții cu rată crescută de proliferare, încărcătură tumorală mare și sensibilitate crescută la agenți citotoxici, trebuie monitorizați cu atenție și trebuie luate măsurile de precauție adecvate.

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 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).

Utilizarea la vârstnici

În studii în cadrul cărora s-a administrat tratament asociat cu carboplatină și ciclofosfamidă, 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.

Alte atenționări:

Au fost raportate defecte auditive în timpul tratamentului cu carboplatină. Ototoxicitatea poate fi mai pronunțată la copii și este mai probabil să fie observată la pacienții tratați anterior cu cisplatină. Au fost raportate cazuri de pierdere a auzului cu debut întârziat la pacienții copii și adolescenți. Se recomandă o urmărire audiometrică pe termen lung la această categorie de pacienți.

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.

Echipamentele care conțin aluminiu nu trebuie utilizate în timpul preparării și administrării carboplatinei (vezi pct. 4.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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.

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 anti-cancer, necesită, o creștere a frecvenței de monitorizare a INR dacă un pacient este tratat cu anticoagulante orale.

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), risc de toxicitate crescută sau pierdere a eficacității medicamentului citotoxic (din cauza creșterii metabolizării hepatice, determinată de fenitoină).

Asocieri care trebuie monitorizate

- Ciclosporină (și prin extrapolare, tacrolimus și sirolimus): Imunosupresie excesivă, cu risc de limfoproliferare.
- Tratamentul concomitent cu medicamente nefrotoxice sau ototoxice, cum ar fi aminoglicozidele, vancomicina, capreomicina și diureticele, poate crește sau exacerba toxicitatea, în special la pacienții cu insuficiență renală, din cauza modificărilor induse de carboplatină în clearance-ul renal.
- Diuretice de ansă: utilizarea concomitentă a carboplatinei cu diuretice de ansă trebuie ținută sub observație din cauza nefrotoxicității și ototoxicității cumulative.

Tratamentul combinat cu alți agenți mielosupresori poate necesita modificări ale dozelor sau reprogramarea dozelor pentru a minimiza efectele mielosupresoare aditive.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Carboplatina poate produce leziuni fetale, atunci când este administrată femeilor gravide. Carboplatina 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.

Nu a fost stabilită siguranța utilizării carboplatinei în timpul sarcinii. Atât bărbații, cât și femeile care primesc carboplatină trebuie să fie informați cu privire la riscul potențial de reacții adverse asupra reproducerii (vezi pct. 5.3). Femeile cu potențial fertil trebuie sfătuite să evite să rămână însărcinate prin utilizarea unui mijloc de contracepție eficient și trebuie să fie informate pe deplin cu privire la riscul potențial pentru făt în cazul în care rămân însărcinate în timpul tratamentului cu carboplatină. Carboplatina nu trebuie utilizată la femeile gravide sau la femeile cu potențial fertil care ar putea rămâne însărcinate, cu excepția cazului în care beneficiile potențiale pentru mamă depășesc riscurile posibile pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă carboplatina se elimină în laptele matern.

Pentru a evita posibilele efecte nocive la sugar, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu carboplatină.

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. Pacienții bărbați trebuie să solicite consiliere cu privire la conservarea spermei, înainte de începerea tratamentului, deoarece există posibilitatea apariției infertilității ireversibile, ca urmare a tratamentului cu carboplatină.

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 cărora li s-a administrat 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>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</i>	Cu frecvență necunoscută	Afecțiuni maligne secundare datorate tratamentului
<i>Infecții și infestări</i>	Frecvente	Infecții*
	Cu frecvență necunoscută	Pneumonie
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Foarte frecvente	Trombocitopenie, neutropenie, leucopenie, anemie
	Frecvente	Hemoragie*
	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență medulară, sindrom hemolitic uremic, anemie hemolitică
	Rare	Neutropenie febrilă
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Frecvente	Hipersensibilitate, reacție de tip anafilactoid
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Cu frecvență necunoscută	Deshidratare, anorexie, sindrom de liză tumorală, hiponatremie
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Frecvente	Neuropatie periferică, parestezie, scăderea reflexelor osteotendinoase, tulburări senzoriale, disgeuzie
	Cu frecvență necunoscută	Accident cerebrovascular*, sindrom de leucoencefalopatie reversibilă posterioară (SLRP)
<i>Tulburări oculare</i>	Frecvente	Tulburări vizuale (inclusiv cazuri rare de pierdere a vederii)

<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	Frecvente	Ototoxicitate
<i>Tulburări cardiace</i>	Frecvente	Tulburări cardiovasculare*
	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență cardiacă*
<i>Tulburări vasculare</i>	Cu frecvență necunoscută	Embolie*, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, boala veno-ocluzivă**
<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
	Cu frecvență necunoscută	Stomatită, pancreatită
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Frecvente	Alopecie, afecțiuni cutanate,
	Cu frecvență necunoscută	Urticarie, erupție cutanată, eritem, prurit
<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>	Frecvente	Astenie
	Cu frecvență necunoscută	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, uree din sange crescută, 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.

** Inclusiv evenimente letale

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 50 000/mm³ apare la 25% dintre pacienți, neutropenie cu număr de granulocite sub 1 000/mm³ la 18% dintre pacienți și leucopenie cu număr de leucocite sub 2 n000/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.

Mielosupresia poate fi mai severă și mai prelungită la pacienții cu insuficiență renală, tratament anterior extensiv, stare de performanță slabă și vârstă peste 65 de ani.

La dozele maxime tolerate de carboplatină administrat ca agent unic, trombocitopenia, cu un număr de trombocite la nadir mai mic de $50 \times 10^9/l$, apare la aproximativ o treime dintre pacienți. Nadirul apare de obicei între zilele 14 și 21, cu recuperare în termen de 35 de zile de la începerea tratamentului.

Leucopenia a apărut, de asemenea, la aproximativ 20% dintre pacienți, dar recuperarea acesteia din ziua nadirului (ziua 14-28) poate fi mai lentă și apare de obicei în termen de 42 de zile de la începerea tratamentului. Neutropenia cu un număr de granulocite sub $1 \times 10^9/l$ apare la aproximativ o cincime dintre pacienți. Valori ale hemoglobinei sub 9,5 mg/100 ml au fost observate la 48% dintre pacienții cu valori normale la linia de bază.

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

Au fost raportate afecțiuni maligne secundare după terapii combinate citostatice care conțin carboplatină.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte rare: fibroză pulmonară, manifestată prin opresiune toracică și dispnee. Acest lucru trebuie luat în considerare dacă este exclusă o stare de hipersensibilitate pulmonară (a se vedea Tulburări generale de mai jos).

Tulburări gastro-intestinale

Vărsăturile s-au raportat la 65% dintre pacienți, iar la aproximativ o treime dintre aceștia, sunt severe. Greața 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. Greața și vărsăturile apar, în general, în decurs de până la 6-12 ore după administrarea carboplatinei, răspund la sau pot fi prevenite cu ajutorul medicației antiemetice și dispar în decurs de 24 de ore. Vărsăturile apar, cu precădere, atunci când carboplatina 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 ale sistemului nervos

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 vârstă 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. Parastezeniile prezente înainte de tratament, în special dacă sunt cauzate de cisplatină, pot persista sau se pot agrava în timpul tratamentului cu carboplatină (vezi pct. 4.4).

Tulburări oculare

Tulburările vizuale, inclusiv pierderea vederii, sunt de obicei asociate cu tratamentul cu doze mari la pacienții cu insuficiență renală.

Tulburări **acustice** și **vestibulare**

Foarte frecvente: O scădere subclinică a acuității auditive în domeniul frecvențelor înalte (4000-8000 Hz), determinată prin audiogramă, a apărut la 15% dintre pacienți. Au fost raportate cazuri foarte rare de hipoacuzie.

Frecvente:

Tinnitus a fost, de asemenea, raportat frecvent. Pierderea auzului ca urmare a tratamentului cu cisplatină poate duce la simptome persistente sau care se agravează. La doze mai mari decât cele recomandate, în comun cu alți agenți ototoxici, s-a raportat apariția unei pierderi de auz semnificative din punct de vedere clinic la pacienții copii și adolescenți atunci când se administrează carboplatină.

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.

Cazuri de necroză acută, fulminantă a celulelor hepatice au apărut după administrarea de doze mari de carboplatină.

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.

Foarte frecvente: Toxicitatea renală nu este, de obicei, limitatoare de doză la pacienții care primesc carboplatină și nici nu necesită măsuri preventive, cum ar fi hidratarea cu volume mari de lichide sau diureza forțată.

Frecvente: Insuficiența funcției renale, definită prin scăderea clearance-ului creatininei sub 60 ml/min.

Tulburări ale sistemului imunitar

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.

De asemenea, a fost raportată febră fără o cauză aparentă.

Afecțiuni ale pielii și ale țesutului subcutanat

Au fost observate erupții cutanate eritematoase, febră și prurit. Acestea au fost reacții similare cu cele observate după tratamentul cu cisplatină, dar în câteva cazuri nu a fost prezentă reactivitate încrucișată.

Investigații diagnostice

Scăderi ale concentrațiilor serice de sodiu, potasiu, calciu și magneziu apar la 29%, 20%, 22% și, respectiv, 29% dintre pacienți. În special, au fost raportate cazuri de hiponatremie precoce. Pierderile de electroliți sunt minore și de cele mai multe ori au o evoluție fără simptome clinice.

Tulburări cardiace

Au fost raportate cazuri izolate de incidente cardiovasculare (insuficiență cardiacă, embolie), precum și cazuri izolate de accidente cerebrovasculare.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Au fost raportate reacții la locul de injectare (arsură, durere, înroșire, umflături, urticarie, necroză în legătură cu extravazarea).

Ocazional au fost observate febră, frisoane și mucozită.

Tulburări hepatobiliare

Foarte frecvente: Nivelul fosfatazei alcaline este crescut mai frecvent decât SGOT, SGPT sau bilirubina totală. Majoritatea acestor anomalii regresează spontan în cursul tratamentului.

Rare: Au fost raportate disfuncții hepatice severe (inclusiv necroză hepatică acută) după administrarea unor doze de carboplatină mai mari decât cele recomandate.

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 la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478-RO
e-mail: adr@anm.ro
website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu a apărut niciun supradozaj în timpul studiilor clinice.

Simptome:

Simptomele pot include mielosupresie, afectarea funcției renale, hepatice și auditive. Rapoartele privind doze de până la 1600mg/ m² indică faptul că pacienții se simt extrem de rău, cu diaree și apariția alopeciei. Utilizarea unor doze de carboplatin mai mari decât cele recomandate a fost asociată cu pierderea vederii (vezi pct. 4.4).

Management:

Nu se cunoaște niciun antidot pentru supradozajul cu carboplatină. Totuși, dacă este necesar, pacientul poate avea nevoie de tratament de susținere referitor la mielosupresie, afectarea funcției renale, hepatice și auditive.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Carboplatina, la fel ca cisplatina, interferează cu legăturile încrucișate intracatenare și intercatenare ale ADN-ului în celulele expuse la medicament. Reactivitatea ADN-ului a fost corelată cu citotoxicitatea.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării la copii și adolescenți nu au fost stabilite.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

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

Absorbție

După o perfuzie de 1 oră (20-520 mg/m²), nivelurile plasmatice ale platinei totale și ale platinei libere (ultra-filtrabile) scad bifazic, urmând o cinetică de ordinul întâi. Pentru platina liberă, timpul de înjumătățire în faza inițială (t alfa) este de aproximativ 90 de minute, iar în faza ulterioară (t beta) de aproximativ 6 ore. Toată platina liberă este sub formă de carboplatină în primele 4 ore după administrare.

Distribuție

Legarea proteică a carboplatinei atinge 85-89% în 24 de ore de la administrare, deși în primele 4 ore,

doar până la 29% din doză este legată de proteine. Pacienții cu funcție renală deficitară pot necesita ajustări ale dozei din cauza farmacocineticii modificate a carboplatinei.

Eliminare

Carboplatina se excretă în principal prin filtrare glomerulară în urină, cu o recuperare de 65% dintr-o doză în 24 de ore. Cea mai mare parte a medicamentului este excretată în primele 6 ore. Aproximativ 32% dintr-o anumită doză de carboplatină este excretată neschimbată.

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

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.

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 acestora. Precipitarea poate duce la o scădere a activității antineoplazice (vezi pct. 4.5).

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoanele nedeschise:

2 ani

După diluare:

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 de ore la temperatura camerei și 30 de ore la 2-8 °C.

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

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului diluat, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Carboplatină Accord este furnizat în flacoane din sticlă brună de tip I, a 5 ml, 15 ml, 50 ml, 100 ml conținând 5 ml, respectiv 15 ml, 45 ml, 60 ml concentrat pentru soluție. Flacoanele sunt închise cu

un dop gri din cauciuc clorobutlic și sigilat cu sigiliu din aluminiu.
1 flacon din sticlă în cutie de carton
Flacon de 5 ml, conținând 50 mg de carboplatină, 10 mg/ml.
Flacon de 15 ml, conținând 150 mg de carboplatină, 10 mg/ml.
Flacon de 50 ml, conținând 450 mg de carboplatină, 10 mg/ml.
Flacon de 100 ml, conținând 600 mg de carboplatină, 10 mg/ml.

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.

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.

Diluare

Medicamentul trebuie diluat înainte de perfuzare cu soluție de dextroză 5 % sau soluție de clorură de sodiu 0,9 %, până la concentrații de până la 0,5 mg/ml.

Ghid pentru manipularea în siguranță a agenților antineoplazici:

1. Carboplatina trebuie pregătită pentru administrare numai de către personalul instruit în utilizarea în siguranță a agenților chimioterapeutici.
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. Deșeurile lichide pot fi spălate cu cantități abundente de apă.
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 ventilare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14981/2023/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2023