

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ
CARBOPLAN®
Carboplatin
Διάλυμα για έγχυση 50mg, 150mg & 450mg ανά φιαλίδιο

1. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1.1 Ονομασία: CARBOPLAN®

1.2 Σύνθεση

Δραστική ουσία: Καρβοπλατίνη

Έκδοχα: Water for injection

1.3 Φαρμακοτεχνική μορφή

Διάλυμα για έγχυση.

1.4 Περιεκτικότητα σε δραστική ουσία

Κάθε 1 ml διαλύματος για έγχυση περιέχει 10 mg καρβοπλατίνη.

1.5 Περιγραφή-Συσκευασία

Γυάλινο φιαλίδιο που περιέχει διάλυμα καρβοπλατίνης 10mg/ml. Διάλυμα άχρωμο έως ελαφρά κίτρινο.

- Κουτί που περιέχει 1 φιαλίδιο των 5ml
- Κουτί που περιέχει 1 φιαλίδιο των 15ml
- Κουτί που περιέχει 1 φιαλίδιο των 45ml

1.6 Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία

Κυτταροστατικό.

1.7 Υπεύθυνος κυκλοφορίας

BIANEΞ Α.Ε. - Οδός Τατοΐου, 146 71 Νέα Ερυθραία, Τηλ. 210 8009111-120

1.8 Παρασκευαστής

BIANEΞ Α.Ε. - ΕΡΓΟΣΤΑΣΙΟ Γ', Παλλήνη Αττικής

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕ Ο ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΑΣ

2.1 Γενικές πληροφορίες

Η καρβοπλατίνη είναι ένα αντινεοπλασματικό φάρμακο. Δρα στον κυτταρικό κύκλο παρεμποδίζοντας την αναπαραγωγή του DNA.

2.2 Ενδείξεις

Η καρβοπλατίνη ενδείκνυται στη θεραπεία των εξής νεοπλασμάτων:
Προχωρημένου καρκινώματος των ωοθηκών επιθηλιακής προελεύσεως

- ❖ Μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονος
- ❖ Μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονος
- ❖ Επιδερμογενούς καρκίνου της κεφαλής και τραχήλου
- ❖ Καρκίνου της ουροδόχου κύστεως από μεταβατικό επιθήλιο (σε συνδυασμό με άλλα κυτταροστατικά)

Σημαντικές ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν όταν η καρβοπλατίνη χρησιμοποιήθηκε στη θεραπεία του καρκινώματος του τραχήλου της μήτρας.

2.3 Αντενδείξεις

Η καρβοπλατίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα βαρεία νεφρική ανεπάρκεια εκτός εάν κατά την κρίση του γιατρού και του ασθενούς τα πιθανά οφέλη υπερσταθμίζουν τους κινδύνους της θεραπείας (βλ. παράγραφο 2.6).

Η καρβοπλατίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με βαρεία μυελοκαταστολή και/ή σε ασθενείς που εμφανίζουν νεοπλασματικές εντοπίσεις που αιμορραγούν. Η καρβοπλατίνη αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων στην καρβοπλατίνη ή σε άλλες ενώσεις που περιέχουν πλατίνη.

2.4 Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση

2.4.1 Γενικά

Η καρβοπλατίνη είναι ένα κυτταροστατικό φάρμακο και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από γιατρούς με πείρα στα αντικαρκινικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Πρέπει να γίνεται τακτικά αιματολογικός έλεγχος καθώς και έλεγχος της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας. Το φάρμακο διακόπτεται εάν παρατηρηθεί παθολογική καταστολή του μυελού των οστών ή παθολογική μεταβολή της νεφρικής ή της ηπατικής λειτουργίας.

Η μυελοκαταστολή (λευκοπενία, ουδετεροπενία και θρομβοπενία) είναι δοσοεξαρτώμενη και περιορίζει τη δόση. Οι μετρήσεις των εμμόρφων στοιχείων του περιφερικού αίματος πρέπει να γίνονται συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την καρβοπλατίνη και σε περίπτωση τοξικής επίδρασης, μέχρις ότου αναλάβει ο ασθενής.

Ο μέσος όρος ημερών του ναδίρ είναι η 21η ημέρα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μονοθεραπεία με καρβοπλατίνη και η 15η ημέρα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνδυασμένη θεραπεία με καρβοπλατίνη και άλλα χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Γενικά τα περιοδικά θεραπευτικά σχήματα με καρβοπλατίνη δεν πρέπει να επαναλαμβάνονται μέχρις ότου ο αριθμός των λευκοκυττάρων, των ουδετεροφίλων και των αιμοπεταλίων επανέλθει στο φυσιολογικό.

Υποστήριξη με μεταγγίσεις απαιτείται συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοπλατίνη, ιδιαίτερα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε παρατεταμένη θεραπεία, επειδή η αναιμία είναι συχνή και αθροιστική. Η μυελοκαταστολή αυξάνεται σε ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία (ιδιαίτερα με σισπλατίνη) ή και με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Οι αρχικές δόσεις της καρβοπλατίνης στις παραπάνω ομάδες ασθενών πρέπει να ελαττώνονται κατάλληλα (βλέπε παράγραφο 2.6) και να παρακολουθούνται προσεκτικά οι επιδράσεις με συχνές εξετάσεις του περιφερικού αίματος μεταξύ των κύκλων θεραπείας.

Η συνδυασμένη θεραπεία με καρβοπλατίνη και άλλες μυελοκατασταλτικές μορφές θεραπείας πρέπει να σχεδιασθεί με μεγάλη προσοχή όσον αφορά τις δόσεις και το χρόνο χορήγησής τους με σκοπό την ελαχιστοποίηση των αθροιστικών επιδράσεων.

Μολονότι η καρβοπλατίνη έχει περιορισμένη δυνητική νεφροτοξικότητα, η σύγχρονη χορήγηση

με τις αμινογλυκοσίδες οδήγησε σε επεισόδια αυξημένης νεφρο- και ωτοτοξικότητας. Έχει αναφερθεί κλινικώς σημαντική απώλεια της ακοής σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν υψηλότερες από τις συνιστώμενες δόσεις σε συνδυασμό με άλλα ωτοτοξικά φάρμακα.

Η καρβοπλατίνη μπορεί να προκαλέσει ναυτία και έμετο, που μπορεί να είναι εντονότερα σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί στο παρελθόν σε θεραπεία (ιδιαίτερα με σισπλατίνη). Η προληπτική χορήγηση αντιεμετικών και η παράταση του χρόνου χορήγησης της καρβοπλατίνης (με συνεχή στάγδην έγχυση ή μέσα σε 5 συνεχείς ημέρες) αναφέρθηκαν σαν χρήσιμα μέτρα για την ελάττωση της συχνότητας και της έντασης της παραπάνω παρενέργειας.

Μολονότι η νευροτοξικότητα στο περιφερικό νευρικό σύστημα είναι γενικά σπάνια και ήπια, η συχνότητά της αυξάνεται σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών και/ή ασθενείς που έχουν ήδη υποβληθεί σε θεραπεία με σισπλατίνη. Η σταθεροποίηση ή η βελτίωση προϋπαρχόντων νευροτοξικών φαινομένων που προκλήθηκαν από την σισπλατίνη σημειώθηκε σε μισούς περίπου ασθενείς που υποβλήθηκαν σε συμπληρωματική θεραπεία με καρβοπλατίνη.

Όπως συμβαίνει και με άλλες σύμπλοκες ενώσεις της πλατίνης, αναφέρθηκαν αλλεργικές αντιδράσεις με την καρβοπλατίνη. Αυτές μπορούν να συμβούν μέσα σε λίγα λεπτά από τη χορήγηση και πρέπει να αντιμετωπισθούν με την κατάλληλη θεραπεία υποστήριξης. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αλλεργικών αντιδράσεων, περιλαμβανομένης της αναφυλαξίας, σε ασθενείς που έχουν ήδη δεχθεί θεραπεία με πλατίνη (βλέπε παραγράφους 2.3 και 2.8).

Σε ασθενείς με νεφρική βλάβη και μετά από χρήση της καρβοπλατίνης σε δόσεις μεγαλύτερες από τις συνιστώμενες, αναφέρθηκαν σπάνιες περιπτώσεις οπτικών διαταραχών περιλαμβανομένης και απώλειας όρασης. Η όραση αποκαθίσταται πλήρως ή σε μεγάλο βαθμό εντός εβδομάδων από τη διακοπή των υψηλών δόσεων.

Πολύ υψηλές δόσεις καρβοπλατίνης (μέχρι ύψους πενταπλάσιου από τη συνιστώμενη δόση του φαρμάκου σε μονοθεραπεία) οδήγησαν σε σοβαρές ανωμαλίες της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας.

2.4.2 Ηλικιωμένοι

Σε μελέτες που περιελάμβαναν θεραπεία συνδυασμού με καρβοπλατίνη και κυκλοφωσφαμίδη, οι ηλικιωμένοι ασθενείς που έλαβαν καρβοπλατίνη ήταν πιθανότερο να αναπτύξουν θρομβοπενία απ' ό,τι νεώτεροι ασθενείς. Σε μελέτες μονοθεραπείας με καρβοπλατίνη για διάφορους τύπους όγκων, τα συμβάματα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια μεταξύ νέων και ηλικιωμένων. Ωστόσο, μεγαλύτερη ευαισθησία των ηλικιωμένων ατόμων δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Επειδή η νεφρική λειτουργία είναι συχνά μειωμένη στους ηλικιωμένους, θα πρέπει αυτή να λαμβάνεται υπόψη όταν καθορίζεται η δοσολογία.

2.4.3 Κύηση

Η καρβοπλατίνη μπορεί να προκαλέσει βλάβη του εμβρύου όταν χορηγηθεί στην έγκυο γυναίκα. Η καρβοπλατίνη αποδείχθηκε ότι ασκεί εμβρυοτοξική και τερατογόνο δράση στους αρουραίους κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης. Δεν έχουν διεξαχθεί ελεγχόμενες μελέτες στις εγκύους γυναίκες. Εάν το φάρμακο αυτό πρόκειται να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή εάν η ασθενής καταστεί έγκυος κατά τη διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου αυτού, πρέπει να ενημερωθεί η ασθενής για το ενδεχόμενο βλαπτικής επίδρασης στο έμβρυο. Οι γυναίκες που είναι δυνατό να καταστούν έγκυες πρέπει να αποτρέπονται από μία ενδεχόμενη εγκυμοσύνη όταν τους χορηγείται καρβοπλατίνη.

2.4.4 Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό κατά πόσον το φάρμακο απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Επειδή πολλά φάρμακα απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα και λόγω του ενδεχόμενου πρόκλησης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από την καρβοπλατίνη στο βρέφος που θηλάζει, πρέπει να διακόπτεται η γαλουχία ή να διακόπτεται η θεραπεία αφού ληφθεί υπόψη η σημασία της χορήγησης του φαρμάκου στη μητέρα.

2.4.5 Παιδιά

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στα παιδιά δεν έχουν τεκμηριωθεί.

2.4.6 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχει αναφερθεί καμία επίδραση. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η δυνατότητα οφθαλμικής και ακουστικής τοξικότητας καθώς επίσης και η φυσική κατάσταση του ασθενούς.

2.4.7 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις για τα περιεχόμενα έκδοχα

Καμία.

2.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή ουσίες

Δεν συνιστάται η χρήση της καρβοπλατίνης με άλλα νεφροτοξικά φάρμακα.

2.6 Δοσολογία

Η καρβοπλατίνη χορηγείται ενδοφλέβια μόνον.

Σε ενήλικες ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία που δεν έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία, η συνιστώμενη δόση είναι 400mg/m² επιφανείας σώματος εφάπαξ που χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση (διάρκεια 15 έως 60 λεπτών).

Η θεραπεία δεν πρέπει να επαναλαμβάνεται πριν περάσουν τέσσερις εβδομάδες από την προηγούμενη θεραπεία με καρβοπλατίνη ή και εφόσον τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια είναι πάνω από 2.000 και 100.000 ανά mm³ αντίστοιχα. Ελάττωση της αρχικής δόσης κατά 20-25% συνιστάται σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες όπως είναι προηγούμενη μυελοκατασταλτική θεραπεία και όχι καλή κατάσταση λειτουργίας (Performance status κλίμακα ECOG-Zubrod 2-4 ή Karnofsky κάτω από 80). Σε ασθενείς ηλικίας πάνω από 65, ρύθμιση της δοσολογίας, της αρχικής ή επόμενης, μπορεί να είναι αναγκαία ανάλογα με τη φυσική κατάσταση του ασθενούς.

Προσδιορισμός του αιματολογικού ναδίρ εβδομαδιαία κατά τους πρώτους κύκλους θεραπείας με καρβοπλατίνη είναι απαραίτητος για να καθοριστεί η επόμενη δοσολογία.

Έκπτωση της Νεφρικής Λειτουργίας: Οι ασθενείς με τιμές κάθαρσης κρεατινίνης κάτω των 60ml/min διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο βαρείας μυελοκαταστολής. Η συχνότητα βαρείας λευκοπενίας, ουδετεροπενίας ή θρομβοπενίας διατηρήθηκε σε επίπεδα περίπου 25% με τα ακόλουθα δοσολογικά σχήματα:

- 250mg/m² καρβοπλατίνη ενδοφλέβια την 1η ημέρα σε ασθενείς με αρχικές τιμές κάθαρσης κρεατινίνης μεταξύ 41-59ml/min.
- 200mg/m² καρβοπλατίνη ενδοφλέβια την 1η ημέρα σε ασθενείς με αρχικές τιμές κάθαρσης κρεατινίνης μεταξύ 16-40ml/min.

Εκτός από τον ανωτέρω εμπειρικό τρόπο υπολογισμού της αρχικής δόσης, η αρχική δόση μπορεί

να υπολογισθεί και με μαθηματικό τύπο, τον οποίο προτείνει ο Calvert. Ο τύπος αυτός είναι:

$$\text{Dose (mg)} = (\text{target AUC}^*) \times (\text{GFR} + 25)$$

GFR: Ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης (ml/min).

AUC: Προβλεπόμενες τιμές κάτω από την καμπύλη των συγκεντρώσεων της καρβοπλατίνης σε σχέση με το χρόνο (mg/ml • min).

Σημείωση: Με τον ανωτέρω τύπο, η ολική δόση σε καρβοπλατίνη υπολογίζεται σε mg και όχι σε mg/m².

* TARGET AUC	Τρόπος Θεραπείας	Κατάσταση Ασθενούς
5-7 mg/ml • min	Μονοθεραπεία με καρβοπλατίνη	Δεν έχει πάρει θεραπεία στο παρελθόν
4-6 mg/ml • min	Μονοθεραπεία με καρβοπλατίνη	Έχει πάρει θεραπεία στο παρελθόν
4-6 mg/ml • min	Θεραπεία με καρβοπλατίνη σε συνδυασμό με Cyclophosphamide	Δεν έχει πάρει θεραπεία στο παρελθόν

Για τους ασθενείς που στο παρελθόν έχουν πάρει εντατική** θεραπεία και στους οποίους χορηγείται μονοθεραπεία με καρβοπλατίνη, όταν ο στόχος είναι να επιτευχθεί ένα συγκεκριμένο ναδίρ αιμοπεταλίων, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο τύπος Egorin:

$$\text{Dose (mg/m}^2\text{)} = 86 +$$

$$+ 0,091 \frac{\text{Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)}}{\text{Επιφάνεια σώματος (m}^2\text{)}} \times \frac{\text{αριθ. αιμοπεταλίων πριν τη θεραπεία} \times \text{Επιθυμητό ναδίρ αιμοπεταλίων}}{\text{αριθμός αιμοπεταλίων πριν τη θεραπεία}} \times 100 - 17$$

** Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εντατική θεραπεία στο παρελθόν είναι εκείνοι στους οποίους χορηγήθηκε: mitomycin C, nitrosourea, συνδυασμένη χημειοθεραπεία με δοξορουβικίνη, κυκλοφωσφαμίδη και σισπλατίνη, συνδυασμένη χημειοθεραπεία με 5 ή περισσότερες διαφορετικές ουσίες ή ακτινοθεραπεία ≥ 4.500 rads σε πεδίο ακτινοβολήσεως 20 x 20 cm ή περισσότερο από ένα πεδίο θεραπείας.

Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση της καρβοπλατίνης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15ml/min ή λιγότερο.

Όλες οι παραπάνω δοσολογικές συστάσεις ισχύουν για την αρχική σειρά της θεραπείας. Η δοσολογία που θα επακολουθήσει θα πρέπει να προσαρμοσθεί (προς τα άνω ή προς τα κάτω) σύμφωνα με την ανοχή του ασθενούς και το αποδεκτό επίπεδο μυελοκαταστολής.

Συνδυασμένη θεραπεία: Όταν η καρβοπλατίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα μυελοκατασταλτικά φάρμακα, πρέπει να γίνονται ρυθμίσεις της δοσολογίας ανάλογα με τη θεραπευτική αγωγή και το σχήμα που εφαρμόζεται.

Παιδιατρικοί ασθενείς: Τα στοιχεία είναι ανεπαρκή για την τεκμηρίωση δοσολογικών συστάσεων στον παιδιατρικό πληθυσμό.

2.7 Υπερδοσολογία-Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία της καρβοπλατίνης. Οι αναμενόμενες επιπλοκές από την υπέρβαση της δοσολογίας είναι μυελοκαταστολή και έκπτωση της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας. Η χρήση δόσεων υψηλότερων από τις συνιστώμενες έχει συνδεθεί με απώλεια όρασης (βλ. παράγραφο 2.4).

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων: 210 7793777

2.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω βασίζεται στα συνολικά δεδομένα από 1893 ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε η καρβοπλατίνη σαν μονοθεραπεία και στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Αιματολογικές

Η μυελοκαταστολή αποτελεί την περιοριστική για τη δοσολογία τοξική επίδραση της καρβοπλατίνης. Σε ασθενείς με φυσιολογικές αρχικές τιμές, θρομβοπενία με αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο από 50.000/mm³ παρατηρείται στο 25% των ασθενών, ουδετεροπενία με αριθμό ουδετερόφιλων μικρότερο από 1.000/mm³ στο 18% των ασθενών και λευκοπενία με αριθμό λευκοκυττάρων μικρότερο από 2.000/mm³ στο 14% των ασθενών. Το ναδίρ παρατηρείται συνήθως την 21η ημέρα (ή την 15η ημέρα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνδυασμένη θεραπεία με καρβοπλατίνη και άλλα αντινεοπλασματικά φάρμακα). Ήδη μέχρι την 28η ημέρα παρατηρείται αποκατάσταση του αριθμού των αιμοπεταλίων πάνω από 100.000/mm³ στο 90% των ασθενών, των ουδετερόφιλων πάνω από 2.000/mm³ στο 74% και των λευκοκυττάρων πάνω από 4.000/mm³ στο 67% των ασθενών. Εμπύρετη ουδετεροπενία έχει αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Η θρομβοπενία, η ουδετεροπενία και η λευκοπενία είναι βαρύτερες σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί και προηγούμενα σε θεραπεία (ιδιαίτερα με σισπλατίνη) και σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Ασθενείς σε όχι καλή γενική κατάσταση εμφανίζουν επίσης σε μεγαλύτερο βαθμό λευκοπενία και θρομβοπενία. Οι παραπάνω δράσεις, μολονότι συνήθως αναστρέψιμες, οδήγησαν σε λοιμογόνες και σε αιμορραγικές επιπλοκές στο 4% και 5% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε η καρβοπλατίνη, αντίστοιχα. Οι παραπάνω επιπλοκές οδήγησαν σε θάνατο από τοξικότητα σε ποσοστό λιγότερο από 1% των ασθενών. Αναιμία με τιμές αιμοσφαιρίνης κάτω των 11g/dl παρατηρήθηκε στο 71% των ασθενών με φυσιολογικές αρχικές τιμές. Η συχνότητα αναιμίας είναι μεγαλύτερη όσο περισσότερο εκτίθεται ο οργανισμός στην καρβοπλατίνη. Υποστήριξη με μεταγγίσεις εφαρμόστηκε στο 26% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε η καρβοπλατίνη. Η μυελοκαταστολή μπορεί να επιδεινωθεί με το συνδυασμό της καρβοπλατίνης με άλλες μυελοκατασταλτικές ουσίες ή μορφές θεραπείας.

Γαστρεντερικές

Έμετος παρατηρείται στο 65% των ασθενών. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών αυτών εμφανίζει έντονους έμετους. Ναυτία παρατηρείται σε ένα επιπλέον 15% των ασθενών. Οι ασθενείς στους οποίους έχει στο παρελθόν γίνει θεραπεία (ιδιαίτερα με σισπλατίνη) εμφανίζουν μεγαλύτερη τάση προς έμετο.

Η ναυτία και/ή ο έμετος υποχωρούν συνήθως μέσα σε 24 ώρες μετά από τη χορήγηση και συνήθως ανταποκρίνονται στη χορήγηση αντιεμετικών φαρμάκων ή προλαμβάνονται με αυτή. Φαίνεται ότι η παρατεταμένη χορήγηση της καρβοπλατίνης (με συνεχή στάγδην ενδοφλέβια έγχυση ή μέσα σε 5 συνεχείς ημέρες) μπορεί να προκαλέσει λιγότερο έμετο από το απλό επαναλαμβανόμενο θεραπευτικό σχήμα. Ο έμετος αυξάνει όταν η καρβοπλατίνη χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα εμετογόνα φάρμακα. Άλλες γαστρεντερικές παρενέργειες ήταν πόνος σε 17% των ασθενών, διάρροια σε 6% και δυσκοιλιότητα επίσης σε 6% των ασθενών. Περιπτώσεις ανορεξίας αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Η πραγματική συμμετοχή της καρβοπλατίνης στα παραπάνω φαινόμενα δεν είναι σαφής.

Νευρολογικές

Περιφερική νευροπάθεια σημειώθηκε στο 4% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε η καρβοπλατίνη και εκδηλώθηκε κυρίως με παραισθησίες. Οι ασθενείς άνω των 65 ετών και εκείνοι που είχαν στο παρελθόν υποβληθεί σε θεραπεία με τη σισπλατίνη καθώς και εκείνοι που υποβλήθηκαν σε παρατεταμένη θεραπεία με καρβοπλατίνη φαίνεται ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης περιφερικής νευροπάθειας. Περαιτέρω επιδείνωση των συμπτωμάτων δεν παρατηρείται στους μισούς από τους ασθενείς που είχαν ήδη εκδηλώσει περιφερική νευροτοξικότητα λόγω χορήγησης σισπλατίνης πριν από την έναρξη της θεραπείας με καρβοπλατίνη.

Κλινικώς σημαντική ωτοτοξικότητα και άλλες αισθητηριακές διαταραχές (όπως οπτικές διαταραχές και μεταβολές της γεύσης) παρατηρήθηκαν μόνο στο 1% των ασθενών. Συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα αναφέρθηκαν στο 5% των ασθενών και φαίνεται ότι συχνά σχετίζονται με τη χρήση αντιεμετικών.

Αν και η συνολική εμφάνιση νευρολογικών παρενεργειών φαίνεται να αυξάνει σε ασθενείς που παίρνουν καρβοπλατίνη σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, αυτό μπορεί και να σχετίζεται με τη μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας στους ασθενείς στους οποίους έχει γίνει οι παρατηρήσεις αυτές.

Νεφρικές

Μεταβολή της νεφρικής λειτουργίας σε χορήγηση συνήθων δόσεων, υπήρξε ασυνήθης παρά το γεγονός ότι η καρβοπλατίνη χορηγήθηκε χωρίς ενυδάτωση με μεγάλο όγκο υγρών ή και ενίσχυση της διούρησης. Αύξηση της κρεατινίνης του ορού σημειώθηκε σε 6%, της ουρίας του αίματος σε 14% και του ουρικού οξέος σε 5% των ασθενών.

Αυτές οι δράσεις ήταν συνήθως ήπιες και αναστρέψιμες στο 50% των ασθενών. Η κάθαρση της κρεατινίνης αποδείχθηκε η περισσότερο ευαίσθητη παράμετρος ελέγχου της νεφρικής λειτουργίας στους ασθενείς που χορηγείτο η καρβοπλατίνη και η χρησιμότερη όσον αφορά την εμφάνιση της σχέσεως που υπάρχει μεταξύ κάθαρσης του φαρμάκου και μυελοκαταστολής. Το 27% των ασθενών με αρχική τιμή μεγαλύτερη ή ίση από 60ml/min εμφάνισαν ελάττωση κάτω από την τιμή αυτή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοπλατίνη.

Ηλεκτρολυτικές

Μειώσεις της στάθμης των ηλεκτρολυτών του ορού σημειώθηκαν για το νάτριο στο 29%, το κάλιο στο 20%, το ασβέστιο στο 22% και το μαγνήσιο στο 29% των ασθενών. Καμία πρόσθετη χορήγηση ηλεκτρολυτών δεν έγινε μαζί με την καρβοπλατίνη. Η συνδυασμένη χημειοθεραπεία δεν αύξησε τη συχνότητα αυτών των ηλεκτρολυτικών μεταβολών.

Αναφέρθηκαν αρκετές μορφές πρώιμης υπονατριαιμίας. Ενώ η συμβολή της καρβοπλατίνης δεν είναι σαφής αν ληφθούν υπόψη άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν (διούρηση, αναπνευστική δυσχέρεια, κακοήθεια κ.α.), η δυνατότητα προκλήσεως υπονατριαιμίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ιδιαίτερα σε ασθενείς με άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες, όπως η σύγχρονη θεραπεία με διουρητικά. Η χορήγηση νατρίου ή ο περιορισμός του νερού ανέστρεψε γενικά την υπονατριαιμία.

Ηπατικές

Οι μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας συνίσταντο σε αύξηση της ολικής χολερυθρίνης στο 5%, της SGOT στο 15% και της αλκαλικής φωσφατάσης στο 24% των ασθενών με φυσιολογικές αρχικές τιμές. Οι μεταβολές αυτές ήταν γενικά ήπιες και αναστρέψιμες στους μισούς περίπου ασθενείς.

Σε περιορισμένη σειρά ασθενών στους οποίους χορηγήθηκαν πολύ υψηλές δόσεις καρβοπλατίνης και έγινε μεταμόσχευση αυτόλογου μοσχεύματος μυελού των οστών, σημειώθηκε μεγάλη αύξηση των τιμών των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Υπερευαισθησία στην καρβοπλατίνη αναφέρθηκε στο 2% των ασθενών. Αναφυλακτικού τύπου αντιδράσεις συνέβησαν μέσα σε λίγα λεπτά από τη χορήγηση. Οι αλλεργικές αυτές αντιδράσεις, ανάλογες στα γνωρίσματα και την έκβαση με όσα έχουν αναφερθεί στην περίπτωση των άλλων ενώσεων που περιέχουν πλατίνη (εξάνθημα, κνίδωση, ερύθημα, κνησμός, σπάνια βρογχόσπασμος και υπόταση) αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με επιτυχία με τη συνήθη θεραπεία με αδρεναλίνη, κορτικοστεροειδή και αντιϊσταμινικά.

Άλλα σπάνια συμβάντα

Δευτερογενείς κακοήθειες έχουν σχετισθεί με συνδυασμένη θεραπεία με πολλαπλά φάρμακα. Ωστόσο η σχέση με την καρβοπλατίνη δεν είναι βέβαιη. Παρενέργειες του αναπνευστικού, του κυκλοφορικού, των βλεννογόνων, του ουροποιογεννητικού, του δέρματος και του μυοσκελετικού συστήματος σημειώθηκαν στο 5% ή λιγότερο των ασθενών. Μολονότι σημειώθηκε θάνατος λόγω κυκλοφορικών ανωμαλιών (καρδιακή ανεπάρκεια, εμβολή, εγκεφαλικό επεισόδιο) σε λιγότερο από το 1% των ασθενών, είναι ασαφές το κατά πόσο αυτός οφείλονταν στη χημειοθεραπεία ή στη γενική παθολογική κατάσταση του ασθενούς. Αρτηριακή υπέρταση έχει αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Μεταξύ των διαφόρων παρενεργειών συχνότερες υπήρξαν η αδυναμία (8%) και η αλωπεκία (3%). Η συχνότητά τους εμφανίζονταν πολύ αυξημένη σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με καρβοπλατίνη σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα.

Σπάνια αναφέρθηκε αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο. Αίσθημα κακουχίας, αφυδάτωση, στοματίτιδα καθώς επίσης αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, που περιλαμβάνουν ερυθρότητα, οίδημα και πόνο έχουν αναφερθεί μετά την έγκριση και κυκλοφορία του φαρμάκου. Επίσης νέκρωση που σχετίζεται με εξαγγείωση.

2.9 Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής σε περίπτωση που παραλείψει να πάρει κάποια δόση

Δεν εφαρμόζεται

2.10 Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής για την ημερομηνία λήξης του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και το φιαλίδιο. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

2.11 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

Τα φιαλίδια που δεν έχουν ανοιχθεί είναι σταθερά έως την ημερομηνία που αναγράφεται στη συσκευασία όταν φυλάσσονται σε θερμοκρασία $\leq 25^{\circ}\text{C}$ προστατευμένα από το φως.

Το προϊόν μπορεί να αραιωθεί με διάλυμα 5% δεξτρόζης ή διάλυμα 0,9% χλωριούχου νατρίου, σε συγκεντρώσεις μέχρι 0,5mg/ml. Μετά την αραιώση με διάλυμα 5% δεξτρόζης, το διάλυμα παραμένει σταθερό για 8 ώρες σε θερμοκρασία $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ή για 24 ώρες σε θερμοκρασία $2^{\circ}\text{-}8^{\circ}\text{C}$. Μετά την αραιώση με διάλυμα 0,9% χλωριούχου νατρίου, το διάλυμα παραμένει σταθερό για 1 ώρα σε θερμοκρασία $\leq 25^{\circ}\text{C}$.

2.12 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Κατά την παρασκευή ή τη χορήγηση δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται βελόνες ή ενδοφλέβιες συσκευές που μέρη τους αποτελούνται από αλουμίνιο που μπορεί να έρθει σε επαφή με την καρβοπλατίνη. Το αλουμίνιο αντιδρά με την καρβοπλατίνη προκαλώντας σχηματισμό ιζήματος και/ή απώλεια ισχύος.

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι διαδικασίες για τη σωστή χρησιμοποίηση και απόρριψη των αντικαρκινικών φαρμάκων. Αρκετές οδηγίες έχουν δημοσιευθεί επί του θέματος. Δεν υπάρχει συμφωνία ότι οι συνιστώμενοι κανόνες είναι όλοι απαραίτητοι ή γενικευόμενοι.

Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η δερματική έκθεση κατά το χειρισμό του φιαλιδίου, φοράτε πάντα αδιαπέραστα γάντια. Αυτό περιλαμβάνει όλους τους χειρισμούς στην κλινική πράξη, στο φαρμακείο, στις αποθήκες και στην κατ' οίκο χρήση, περιλαμβανομένων των χειρισμών αποσυσκευασίας και ελέγχου, μεταφοράς εντός των ιδίων εγκαταστάσεων και προετοιμασίας δόσης για χορήγηση.

2.13 Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών

18 Ιουνίου 2009

3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- ❖ Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δεν θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευθεί το γιατρό σας.
- ❖ Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανισθεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- ❖ Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν το φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεσθε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- ❖ Για την ασφάλειά σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- ❖ Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει

- να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.
- ❖ Να μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, διότι η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να το καταστήσουν επιβλαβές για την υγεία σας.
 - ❖ Να μην κρατάτε φάρμακα που δεν τα χρειάζεστε πλέον ή που έχουν ήδη λήξει.
 - ❖ Για μεγαλύτερη ασφάλεια κρατάτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

4. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Για Νοσοκομειακή χρήση.