

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΙΔΙΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ

CARBOPLATIN/HOSPIRA Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση: - 150MG/15ML  
- 450MG/45ML

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο των 150mg και 450mg περιέχει 150mg και 450mg καρβοπλατίνης, αντιστοίχως.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

#### 4.1 Θεραπευτικές 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 καρβοπλατίνη χρησιμοποιήθηκε στη θεραπεία του καρκινώματος του τραχήλου της μήτρας.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η καρβοπλατίνη χορηγείται ενδοφλέβια μόνον.

Σε ενήλικες ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία που δεν έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία, η συνιστώμενη δόση είναι 400 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας 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 100.00 ανά mm<sup>3</sup> 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 την 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 60 ml/min διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο βαρείας μυελοκαταστολής. Η συχνότητα βαρείας λευκοπενίας, ουδετεροπενίας ή θρομβοπενίας διατηρήθηκε σε επίπεδα περίπου 25% με τα ακόλουθα δοσολογικά σχήματα:

250mg/m<sup>2</sup> καρβοπλατίνη ενδοφλέβια την 1<sup>η</sup> ημέρα σε ασθενείς με αρχικές τιμές κάθαρσης κρεατινίνης μεταξύ 41-59 ml/min.

200mg/m<sup>2</sup> καρβοπλατίνη ενδοφλέβια την 1<sup>η</sup> ημέρα σε ασθενείς με αρχικές τιμές κάθαρσης κρεατινίνης μεταξύ 16-40 ml/min.

Εκτός από τον ανωτέρω εμπειρικό τρόπο υπολογισμού της αρχικής δόσεως, 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 ανώτερο τύπο, η ολική δόση σε καρβοπλατίνη υπολογίζεται σε mg και όχι σε mg/m<sup>2</sup>.

*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 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:

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

\*\* 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  $\geq 4500$  rads σε πεδίο ακτινοβολήσεως 20 X 20cm 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 την θεραπευτική αγωγή και το σχήμα που εφαρμόζεται.

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

#### 4.3 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 (βλέπε παράγραφο 4.2).

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.

#### 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

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 δόσοεξαρτώμενη και περιορίζει την δόση. Οι μετρήσεις των εμμόρφων στοιχείων του περιφερικού αίματος πρέπει να γίνονται συχνά κατά την διάρκεια της θεραπείας με την καρβοπλατίνη και σε περίπτωση τοξικής επίδρασης, μέχρις ότου αναλάβει ο ασθενής.

Ο μέσος όρος ημερών του ναδίρ είναι η 21<sup>η</sup> ημέρα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μονοθεραπεία με καρβοπλατίνη και η 15<sup>η</sup> 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 4.2) 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 σχεδιαστεί με μεγάλη προσοχή όσον αφορά τις δόσεις και τον 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 νέφρο 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 4.3 και 4.8).

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 οράσεως. 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.

**Παιδιατρική χρήση:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στα παιδιά δεν έχουν τεκμηριωθεί.

**Ηλικιωμένοι ασθενείς:** Σε μελέτες που περιελάμβαναν θεραπεία συνδυασμού με καρβοπλατίνη και κυκλοφωσφamide, 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.

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν συνιστάται η χρήση της καρβοπλατίνης με άλλα νεφροτοξικά φάρμακα.

#### 4.6 Κύηση και γαλουχία

##### *Χρήση κατά την 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 έμβryo. Οι γυναίκες που είναι δυνατό να καταστούν έγκυες πρέπει να αποτρέπονται από μία ενδεχόμενη εγκυμοσύνη όταν τους χορηγείται καρβοπλατίνη.

##### *Χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας*

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 στην μητέρα.

#### 4.7 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.

#### 4.8 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/mm<sup>3</sup> παρατηρείται στο 25% των ασθενών, ουδετεροπενία με αριθμό ουδετερόφιλων μικρότερο από 1.000/mm<sup>3</sup> στο 18% των ασθενών και λευκοπενία με αριθμό λευκοκυττάρων μικρότερο από 2.000 /mm<sup>3</sup> στο 14% των ασθενών. Το ναδίρ παρατηρείται συνήθως την 21<sup>η</sup> ημέρα (ή την 15<sup>η</sup> ημέρα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνδυασμένη θεραπεία με καρβοπλατίνη και άλλα αντινεοπλασματικά φάρμακα). Ήδη μέχρι της 28<sup>η</sup> ημέρα παρατηρείται αποκατάσταση του αριθμού των αιμοπεταλίων πάνω από 100.000/mm<sup>3</sup> στο 90% των ασθενών, των ουδετερόφιλων πάνω από 2.000/mm<sup>3</sup> στο 74% και των λευκοκυττάρων πάνω από 4.000/mm<sup>3</sup> 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 στα 26% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε η καρβοπλατίνη. Η μυελοκαταστολή μπορεί να επιδεινωθεί με τον 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 την χορήγηση και συνήθως ανταποκρίνονται στην 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 την 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 την 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 την μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας στους ασθενείς στους οποίους έχουν 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 60 ml/min εμφάνισαν ελάττωση κάτω από την τιμή αυτή κατά την 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 την 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**

Υπερευαίσθησία στην καρβοπλατίνη αναφέρθηκε στο 2% των ασθενών. Αναφυλακτικού τύπου αντιδράσεις συνέβησαν μέσα σε λίγα λεπτά από τη χορήγηση. Οι αλλεργικές αυτές αντιδράσεις, ανάλογες, 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 την 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 ουροποιητικού, 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 στην χημειοθεραπεία ή στην γενική παθολογική κατάσταση του ασθενούς. Αρτηριακή υπέρταση έχει αναφερθεί μετά τη 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.

#### 4.9 Υπερδοσολογία

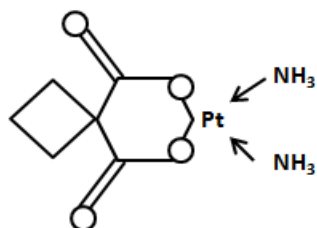
Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία της καρβοπλατίνης. Οι αναμενόμενες επιπλοκές από την υπέρβαση της δοσολογίας είναι μυελοκαταστολή και έκπτωση της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας. Η χρήση δόσεων υψηλότερων από τις συνιστώμενες έχει συνδεθεί με απώλεια όρασης. (βλέπε παράγραφο 4.4).

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η δραστική ουσία [Cis-Diamine (1, 1-cyclobutane-dicarboxylato)platinum], είναι μία σύμπλοκη ένωση πλατίνας με αντινεοπλασματική δράση. Η καρβοπλατίνη είναι μία κρυσταλλική σκόνη με μοριακό τύπο  $C_6H_{12}N_2O_4Pt$ , και μοριακό βάρος 371,25. Είναι διαλυτή σε νερό σε συγκέντρωση 14 mg/ml, και το pH διαλύματος 1% είναι 5-7. Είναι ουσιαστικά αδιάλυτη σε αιθανόλη, ακετόνη και διμεθυλοακεταμίδιο.

Ο συντακτικός τύπος της καρβοπλατίνης είναι ο εξής:



Η καρβοπλατίνη έχει βιοχημικές ιδιότητες παρόμοιες με εκείνες της σισπλατίνης και προκαλεί κυρίως εγκάρσιους δεσμούς μεταξύ των δύο αλυσίδων του DNA.

Παιδιατρικοί ασθενείς: δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά.

#### 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης περίπου 60ml/min και άνω όταν χορηγηθεί η καρβοπλατίνη σε δόσεις 300-500 mg/m<sup>2</sup>, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της καρβοπλατίνης ελαττώνονται διφασικά με μέσους χρόνους ημιζωής  $a$  και  $b$  1,6 και 3,0 ώρες αντίστοιχα.

Η συνολική κάθαρση, ο φαινομενικός όγκος κατανομή και ο μέσος χρόνος παραμονής της

καρβοπλατίνης ανέρχονται σε 73 ml/min, 16 lt, και 3,5 ώρες αντίστοιχα. Οι  $C_{max}$  και AUC αυξάνονται γραμμικά με τη δόση. Συνεπώς πάνω από το εύρος των δόσεων του φαρμάκου που μελετήθηκαν η καρβοπλατίνη επιδεικνύει γραμμική φαρμακοκινητική συμπεριφορά σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 60$  ml/min.

Σημαντικές ποσότητες ελεύθερης υπερδιηθήσιμης ουσίας που να περιέχει αλλά είδη πλατίνης εκτός από την καρβοπλατίνη δεν ανευρίσκονται στο πλάσμα, αλλά η πλατίνη από την καρβοπλατίνη δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος και αποβάλλεται αργά με ελάχιστο χρόνο ημιζωής 5 ημερών.

Η κύρια οδός απέκκρισης της καρβοπλατίνης είναι η απέκκριση από τους νεφρούς. Οι ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης περίπου 60 ml/min και άνω απεκκρίνουν τα 70% της δόσης της καρβοπλατίνης με τα ούρα κατά το πλείστο μέσα σε 12-16 ώρες. Όλη η πλατίνη στα ούρα του 24ώρου είναι υπό μορφή καρβοπλατίνης και μόνο 3-5% της πλατίνης που χορηγήθηκε απεκκρίνεται μεταξύ 24 και 96 ωρών.

Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω των 60 ml/min, η νεφρική και η ολική κάθαρση της καρβοπλατίνης ελαττώνονται όταν μειώνεται η κάθαρση της κρεατινίνης.

Οι δόσεις, επομένως της καρβοπλατίνης, πρέπει να ελαττώνονται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης  $< 60$  ml/min. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να αποδείξουν εάν λαμβάνει χώρα απέκκριση από τη χολή ή το έντερο.

Έχει αναφερθεί ότι η κάθαρση της καρβοπλατίνης έχει διακυμάνσεις τριπλάσιων έως τετραπλάσιων τιμών σε παιδιατρικούς ασθενείς. Όπως και στους ενήλικες ασθενείς, τα βιβλιογραφικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η νεφρική λειτουργία πιθανά συμβάλλει στην διακύμανση της κάθαρσης της καρβοπλατίνης.

### **5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας**

Η καρβοπλατίνη ασκεί εμβρυοτοξική και τερατογόνο δράση στους αρουραίους, στους οποίους χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης. Η καρβοπλατίνη αποδείχθηκε ότι ασκεί μεταλλαξιογόνο δράση *in vitro* και *in vivo*. Η καρκινογόνος δράσης της καρβοπλατίνης δεν έχει μελετηθεί, αλλά ενώσεις με παρόμοιο μηχανισμό δράσης και μεταλλαξιογόνο δράση έχουν αναφερθεί σαν καρκινογόνες. Η καρβοπλατίνη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο εάν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Ύδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Το αλουμίνιο αντιδρά με την καρβοπλατίνη σχηματίζοντας ίζημα και/ή ελάττωση της ισχύος. Γι' αυτό, βελόνες ή συσκευές για ενδοφλέβια χορήγηση που περιέχουν τμήματα από αλουμίνιο που δεν είναι δυνατόν να έρθουν σε επαφή με την καρβοπλατίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται.

### **6.3 Χρόνος ζωής**

24 μήνες

### **6.4 Ειδικές 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 15-25°C προστατευμένα από το φως.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κουτί που περιέχει ένα φιαλίδιο των 15ml ή 45ml.



## 6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Το προϊόν μπορεί να αραιωθεί με 5% διάλυμα δεξτρόζης ή 0,9% διάλυμα Χλωριούχου Νατρίου, σε συγκεντρώσεις μέχρι 0,5 mg/ml. Τα διαλύματα που παρασκευάζονται με αυτόν τον τρόπο παραμένουν σταθερά τουλάχιστον για 8 ώρες σε 15-25°C ή για 24 ώρες στο ψυγείο (2-8°C).

### Οδηγίες για τον ασφαλή χειρισμό του φαρμάκου

**Σημείωση:** Κατά την Παρασκευή ή την 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.

## 7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Hospira UK Limited  
Queensway  
Royal Leamington Spa  
Warwickshire, CV31 3RW  
Ηνωμένο Βασίλειο

## 8 ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

69517/08/18-3-2009

## 9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:

6-2-2007

## 10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:

18-06-2009