



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός

Αθήνα, 1-4-2002

Δ/ση : Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Πληροφορίες: Δ. ΓΕΩΡΓΙΟΥ
Τηλέφωνο: 6507200

Αριθμός Πρωτ.: 12049

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλου Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **CARBOPLATIN**.

Έχοντας υπόψη:

- α. Τις διατάξεις του αρθ. 8 της Κοινής Υπουργικής Απόφασης Α6α/9392/91 "Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων",
- β. Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ. **Φ-393/14-7-2000**

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

- 1) Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **CARBOPLATIN** ορίζεται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Καρβοπλατίνη

Ενέσιμο διάλυμα για έγχυση 50 mg, 150 mg και 450 mg ανά φιαλίδιο

1. ΟΝΟΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΙΔΙΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο των 50 mg, 150 mg και 450 mg περιέχει 50 mg, 150 mg και 450 mg καρβοπλατίνης αντιστοίχως.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα για έγχυση

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η **CARBOPLATIN** ενδείκνυται στη θεραπεία των εξής νεοπλασμάτων:

- Προχωρημένου καρκινώματος των ωθηκών επιθηλιακής προελεύσεως
- Μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονος
- Μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμοντος
- 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/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 κάτω 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 κλιμακα 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 ναδύρ 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 θρομβοκυτοπενίας διατηρήθηκε σε επίπεδα περίπου 25% με τα ακόλουθα δοσολογικά σχήματα:

- 50mg/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 δόσεως, η αρχική δόση μπορεί να υπολογισθεί και με μαθηματικό τύπο, τον οποίο προτείνει ο Calvert. Ο τύπος αυτός είναι:

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

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

AUC: Προβλεπόμενες τιμές κάτω από την καμπύλη των συγκεντρώσεων της καρβοπλατίνης σε σχέση με το χρόνο.

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	Δεν έχει πάρει θεραπεία

	καρβοπλατίνη	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:

Dose (mg/m²) = 86 +

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

** Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εντατική θεραπεία στο παρελθόν είναι εκείνοι στους οποίους χορηγήθηκε: mitomycin C, nitrosouria, συνδυασμένη χημειοθεραπεία με 5 διαφορετικές ουσίες ή ακτινοθεραπεία ≥ 4500 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 επιθυμητό επίπεδο μυελοκαστολής.

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.

4.3 Αντενδείξεις

Η καρβοπλατίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα βαρεία νεφρική ανεπάρκεια (βλ. Δοσολογία και Τρόπος χορήγησης).

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 θρομβοκυτοπενία) εξαρτάται από το ύψος της δόσης 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 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 (βλ. Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης) 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 τον χρόνο χορήγησής τους με σκοπό την ελαχιστοποίηση των αθροιστικών επιδράσεων. Μολονότι η καρβοπλατίνη έχει περιορισμένη δυνητική τεφροτοξικότητα, 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 4.3 Αντενδείξεις και 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

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.

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 την διάρκεια της εγκυμοσύνης ή εάν η ασθενής καταστεί έγκυος κατά την 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.

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν συνιστάται η χρήση της καρβοπλατίνης μαζί 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 την διάρκεια της εγκυμοσύνης ή εάν η ασθενής καταστεί έγκυος κατά την 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.

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 ανεπιθυμητών 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 ουδετεροφίλων 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 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 εμέτους. Ναυτία παρατηρείται σε 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 αντιστρεπτές 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 στην εμφάνιση της σχήρσεως 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 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 υπονατριάμιας. Ενώ η συμβολή της καρβοπλατίνης δεν είναι σαφής αν ληφθούν υπόψη άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν (διούρηση, αναπνευστική δυσχέρεια, κακοήθεια κ.α.) η δυνατότητα προκλήσεως υπονατριάμιας 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 υπονατριάμια.

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. Ο ρόλος της επέκτασης του όγκου στο ήπαρ των ασθενών αυτών ήταν ασαφής.

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, και συνέβη 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 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 το CARBOPLATIN 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 στην χημειοθεραπεία ή στην γενική παθολογική κατάσταση του ασθενούς. 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 και 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.

(βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων: 77 93 777

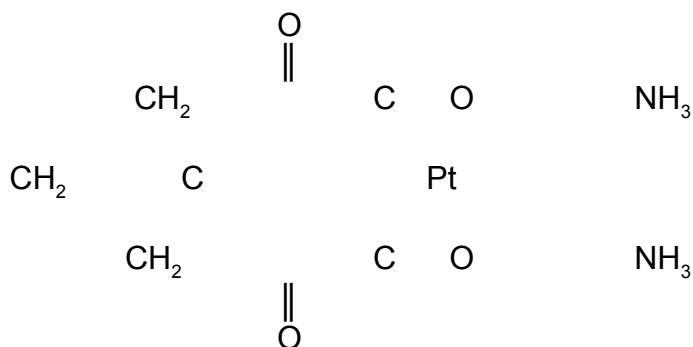
5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η δραστική ουσία [Cis-Diammine (1, 1-cyclobutane-dicarboxylato)platinum], είναι μία σύμπλοκη ένωση πλατίνης με αντινεοπλασματική δράση. Ο μοριακός τύπος είναι $C_6H_{12}N_2O_4Pt$, και το μοριακό βάρος 371,3. Στο νερό η διαλυτότητά της

καρβοπλατίνης είναι μικρότερη από 15mg/ml.

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.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης περίπου 60 ml/min και άνω όταν χορηγηθεί η καρβοπλατίνη σε δόσεις 300-500 mg/m², 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 κατανομής 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 ≥60ml/min.

Σημαντικές ποσότητες ελεύθερης υπερδιηθήσιμης ουσίας που να περιέχει άλλα 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 60ml/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 60ml/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 <60ml/min. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να αποδείξουν εάν λαμβάνει χώρα απέκκριση από τη χολή ή το έντερο.

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 δράση της καρβοπλατίνης δεν έχει μελετηθεί, αλλά ενώσεις με παρόμοιο μηχανισμό

δράσης και μεταλλαξιγόνο δράση έχουν αναφερθεί σαν κερκινογόνες. Το Paraplatin μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο εάν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

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 είναι δυνατόν να έρθουν σε επαφή με την καρβοπλατίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται

6.3 Χρόνος ζωής

6.4 Ειδικές προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

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 την 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.

7 ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΜΟΝΙΜΗ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8 ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΓΚΡΙΣΗΣ – ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

2) Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.

3) Κατόπιν των ανωτέρω παύει να ισχύει η εγκύκλιος μας με αρ. 46728/4-12-1995.

Κοινοποίηση:

ΕΤ. : BRISTOL MYERS SQUIBB
19^ο χλμ. ΕΘΝΙΚΗΣ ΟΔΟΥ ΑΘΗΝΩΝ-ΛΑΜΙΑΣ
144 51 Ν. ΕΡΥΘΡΑΙΑ ΑΤΤΙΚΗΣ

Η ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ ΔΣ/ΕΟΦ

ΟΛΓΑ ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ

Αποδέκτες για ενέργεια :

1. Υπουργείο Υγείας & Πρόνοιας
Δ/ση Φαρμάκων & Φαρμακείων
Αριστοτέλους 17, 101 87 Αθήνα
2. Υπ. Εργασίας & Κοιν. Ασφαλίσεων
Γενική Γραμματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων
Δ/ση Ασφάλισης Ασθένειας & Μητρότητας
Σταδίου 29, 101 10 Αθήνα
3. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο
Πλουτάρχου 3, 106 75 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωση των
τοπικών Ιατρικών Συλλόγων της χώρας).
4. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Κορύζη 6, 117 43 Αθήνα
5. Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Σύλλογο
Πειραιώς 134 & Αγαθημέρου
118 54 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των
τοπικών Φαρμακευτικών Συλλόγων της χώρας)
6. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων
Μιχαλακοπούλου 99, 115 27 Αθήνα
7. ΙΚΑ-Φαρμ/κή Υπηρεσία
Αγ.Κων/νου 8, 102 41 Αθήνα
8. ΟΓΑ Κλάδος Φαρμακευτικής Περίθαλψης
Πατησίων 30, 106 77 Αθήνα
9. Οίκος Ναύτου Πειραιώς
Κ.Παλαιολόγου 15
185 35 Πειραιάς
10. Οίκος Ναύτου Αθήνας
Σατωβριάνδου 20
104 31 Αθήνα
11. Κέντρο Δηλητηριάσεων
Νοσοκομείο Παίδων “Π.& Α. Κυριακού”
115 27 Γουδί
12. ΣΦΕΕ
Λ.Βασ. Γεωργίου 50 & Μ. Ασίας
152 33 Χαλάνδρι
13. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας
Δεληγιώργη 12, 104 37 Αθήνα
14. Σύλλογο Αντ/πων Φαρμακευτικών Ειδών & Ειδικοτήτων
Οδός Τατοΐου
18ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας
146 10 Ν. ΕΡΥΘΡΑΙΑ
15. Δελτίο Αγορανομίας
Πανεπιστημίου 42, 106 79 Αθήνα
16. Μη μέλη Συλλόγων
(όπως ο πίνακας)

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:

1. Δ/ση Αξιολόγησης Προϊόντων
Γραμματεία Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων Τμήμα Α'

2. Δ/ση Πληροφόρησης & Δημ. Σχέσεων
 3. Δ/ση Φαρ/κών Μελετών & Έρευνας
 4. Δ/ση Εργαστηρίων
 5. Δ/ση Ελέγχου Παραγωγής & Κυκλοφορίας Προϊόντων
 6. Δ/ση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
 - α) Τμήμα Γενικού Αρχείου
 - β) Τμήμα Μηχ. Ενημέρωσης
 - γ) Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
 7. Γραμματεία Δευτεροβάθμιου Επιστημονικού Συμβουλίου
- εγκ/2002