

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CARBOPLAN® (Carboplatin)

Διάλυμα για έγχυση
50mg, 150mg & 450mg ανά φιαλίδιο

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CARBOPLAN®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο των 5ml περιέχει 50mg καρβοπλατίνης.
Κάθε φιαλίδιο των 15ml περιέχει 150mg καρβοπλατίνης.
Κάθε φιαλίδιο των 45ml περιέχει 450mg καρβοπλατίνης.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

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 η 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 400mg/m² επιφανείας σώματος εφάπαξ που χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση (διάρκειας 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 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 ανωτέρω τύπο, η ολική δόση σε καρβοπλατίνη υπολογίζεται σε mg και όχι σε mg/m².

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

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

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 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 δυννητική 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 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 κυκλοφωσφαμίδη, οι ηλικιωμένοι ασθενείς που έλαβαν καρβοπλατίνη ήταν πιθανότερο να αναπτύξουν θρομβοπενία απ' ότι 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 φαρμακευτικά προϊόντα 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 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 στη μητέρα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα

οδήγησης και χειρισμού μηχανών 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 1.893 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 εμέτους. 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 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 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 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 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.

4.9 Υπερδοσολογία

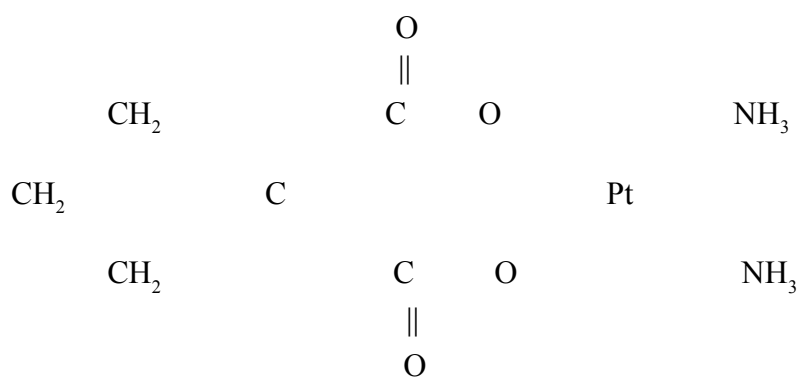
Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία της καρβοπλατίνης. Οι αναμενόμενες επιπλοκές από την υπέρβαση της δοσολογίας είναι μυελοκαταστολή και έκπτωση της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας. Η χρήση δόσεων υψηλότερων από τις συνιστώμενες έχει συνδεθεί με απώλεια όρασης (βλ. παράγραφο 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η δραστική ουσία [Cis-Diammine (1, 1-cyclobutane-dicarboxylato)platinum], είναι μία σύμπλοκη ένωση πλατίνας με αντινεοπλασματική δράση. Η καρβοπλατίνη είναι μια κρυσταλλική σκόνη με μοριακό τύπο $C_6H_{12}N_2O_4Pt$, και μοριακό βάρος 371,25. Είναι διαλυτή σε νερό σε συγκέντρωση 14mg/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 300-500mg/m², οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της καρβοπλατίνης ελαττώνονται διφασικά με μέσους χρόνους ημιζωής α και β 1,6 και 3,0 ώρες, αντίστοιχα.

Η συνολική κάθαρση, ο φαινομενικός όγκος κατανομής και ο μέσος χρόνος παραμονής της καρβοπλατίνης ανέρχονται σε 73ml/min, 16lt και 3,5 ώρες, αντίστοιχα. Οι Cmax 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 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 το 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.

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 στη διακύμανση της κάθαρσης της καρβοπλατίνης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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 μεταλλαξιογόνο δράση έχουν αναφερθεί σαν καρκινογόνες. Η καρβοπλατίνη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο εάν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

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

6.3 Διάρκεια ζωής

24 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την 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.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινα φιαλίδια που περιέχουν 5ml (50mg), 15ml (150mg), 45ml (450mg) διαλύματος καρβοπλατίνης 10mg/ml. Διάλυμα άχρωμο έως ελαφρά κίτρινο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

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

Οδηγίες για τον ασφαλή χειρισμό του φαρμάκου

Σημείωση: 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.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

CARBOPLAN 50mg/5ml VIAL : 49145/6-7-09

CARBOPLAN 150mg/15ml VIAL : 49146/6-7-09

CARBOPLAN 450mg/45ml VIAL : 49147/6-7-09

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

19-6-2002 / 5-6-2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

18 Ιουνίου 2009