

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η καρβοπλατίνη είναι ένα παράγωγο σισπλατίνης δεύτερης γενιάς που έχει αποδειχθεί ότι έχει αντικαρκινική δράση έναντι ενός αριθμού κακοηθειών. Το φάρμακο ενδείκνυται στη θεραπεία των εξής συμπαγών όγκων:

- 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)
- Καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας σε αποτυχία ή εμφάνιση μη-αποδεκτής τοξικότητας αγωγής με σισπλατίνη ή όταν ο θεράπων κρίνει ότι αυτή δεν μπορεί να γίνει ανεκτή.

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 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 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).

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

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/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 συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη	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 επίπεδο μυελοκαταστολής, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο τύπος Egorin:

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

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

** 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 ≥ 4500 rads σε πεδίο ακτινοβολήσεως 20 X 20cm ή περισσότερο από ένα πεδίο θεραπείας.

Βελόνες ή διατάξεις ενδοφλέβιας χορήγησης που περιέχουν τμήματα αλουμινίου τα οποία μπορούν να έρθουν σε επαφή με την καρβοπλατίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για την προετοιμασία ή την χορήγηση του φαρμάκου. Το αλουμίνιο αντιδρά με την καρβοπλατίνη προκαλώντας σχηματισμό ιζήματος και/ή απώλεια της δραστηρότητας.

Τα μέτρα ασφαλείας για επικίνδυνες ουσίες πρέπει να τηρούνται κατά την προετοιμασία και χορήγηση. Η προετοιμασία πρέπει να διεξάγεται από προσωπικό που έχει εκπαιδευτεί στην ασφαλή χρήση και φοράει προστατευτικά γάντια, προστατευτική μάσκα και προστατευτικό ματιισμό.

Έκπτωση της Νεφρικής Λειτουργίας: Οι ασθενείς με τιμές κάθαρσης κρεατινίνης κάτω των 60 ml/min διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο βαριάς μυελοκαταστολής. Η συχνότητα βαριάς

λευκοπενίας, ουδετεροπενίας ή θρομβοπενίας διατηρήθηκε σε επίπεδα περίπου 25% με τα ακόλουθα δοσολογικά σχήματα:

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

Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα σχετικά με τη χρήση καρβοπλατίνης σε ασθενείς με τιμή κάθαρσης κρεατινίνης 15ml/min ή μικρότερη για να καταστεί δυνατή η σύσταση για θεραπεία.

Όλες οι παραπάνω δοσολογικές συστάσεις ισχύουν για την αρχική σειρά της θεραπείας. Η δοσολογία που θα επακολουθήσει θα πρέπει να προσαρμοσθεί 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.

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Σε ασθενείς ηλικίας πάνω από 65 χρόνων, ρύθμιση της δοσολογίας, της αρχικής ή της επόμενης, είναι αναγκαία ανάλογα με την φυσική κατάσταση του ασθενούς.

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

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Η θεραπεία με καρβοπλατίνη αντενδείκνυται στις ακόλουθες περιστάσεις:

- σε ασθενείς με ιστορικό αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην καρβοπλατίνη ή σε άλλες ενώσεις που περιέχουν πλατίνη (π.χ. σισπλατίνη)
- σε ασθενείς με προϋπάρχουσα βαριά νεφρική ανεπάρκεια (τιμή κάθαρσης κρεατινίνης < 30mL/min) εκτός εάν κατά την κρίση του γιατρού και του ασθενούς μετά από ενημέρωση τα πιθανά οφέλη υπερσταθμίζουν τους κινδύνους της θεραπείας
- σε ασθενείς με βαριά καταστολή του μυελού των οστών
- σε παρουσία σημαντικής αιμορραγίας
- σε ασθενείς που εμφανίζουν νεοπλασματικές εντοπίσεις που αιμορραγούν
- σε ταυτόχρονη χρήση με το εμβόλιο του κίτρινου πυρετού (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η χορήγηση της καρβοπλατίνης θα πρέπει να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη ιατρών που έχουν εκπαιδευτεί πλήρως στη χρήση κυτταροτοξικών φαρμάκων. Η στενή παρακολούθηση της τοξικότητας είναι υποχρεωτική, ιδιαίτερα στην περίπτωση χορήγησης υψηλών δόσεων φαρμάκων.

Η καρβοπλατίνη είναι ένα πολύ τοξικό φάρμακο με στενό θεραπευτικό δείκτη και είναι απίθανο να υπάρξει θεραπευτική δράση χωρίς κάποια ένδειξη τοξικότητας. 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.

Αιματολογική Τοξικότητα

Η μυελοκαταστολή (λευκοπενία, ουδετεροπενία και θρομβοπενία) είναι δόσοεξαρτώμενη και είναι η περιοριστική για τη δΟΣΟΛΟΓΙΑ τοξικότητα της καρβοπλατίνης. Οι μετρήσεις των εμμόρφων στοιχείων του περιφερικού αίματος θα πρέπει να γίνονται σε τακτικά μεσοδιαστήματα (π.χ. σε εβδομαδιαία βάση) στους ασθενείς που λαμβάνουν καρβοπλατίνη και σε περίπτωση τοξικής επίδρασης, μέχρις ότου αναλάβει ο ασθενής.

Αν και στις συνιστώμενες δόσεις φαρμάκου η αιματολογική τοξικότητα της καρβοπλατίνης είναι συνήθως μέτρια και αναστρέψιμη, μπορεί να εμφανιστεί σοβαρή μυελοκαταστολή (ειδικά θρομβοπενία) σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα (ή έχουν λάβει) άλλα μυελοκατασταλτικά φάρμακα ή ακτινοθεραπεία.

Ο μέσος όρος ημερών μέγιστης μυελοκαταστολής είναι η 21^η ημέρα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μονοθεραπεία με καρβοπλατίνη και η 15^η 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 ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων επανέλθει στο φυσιολογικό. Η θεραπεία δε θα πρέπει να επαναληφθεί μέχρι και 4 εβδομάδες μετά την προηγούμενη χορήγηση καρβοπλατίνης και/ή μέχρι ο αριθμός ουδετερόφιλων να είναι τουλάχιστον 2.000 ανά mm³ και ο αριθμός αιμοπεταλίων να είναι τουλάχιστον 100.000 ανά mm³.

Η θεραπεία της σοβαρής αιματολογικής τοξικότητας μπορεί να συνίσταται σε υποστηρικτική περίθαλψη, χορήγηση αντι-μικροβιακών παράγοντων για επιπλεγμένες λοιμώξεις, μεταγγίσεις προϊόντων αίματος, αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών, μεταμόσχευση περιφερικών βλαστικών κυττάρων και αιματοποιητικούς παράγοντες (παράγοντες διεγέρσεως αποικιών).

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.

Διαταραχές του Αιμοποιητικού και του Λεμφικού Συστήματος

Αιμολυτική αναιμία με παρουσία ορολογικών φαρμακοεπαγόμενων αντισωμάτων έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καρβοπλατίνη. Αυτό το συμβάν μπορεί να είναι θανατηφόρο.

Αιμολυτικό Ουραιμικό Σύνδρομο (ΑΟΣ)

Το Αιμολυτικό Ουραιμικό Σύνδρομο (ΑΟΣ) είναι μία απειλητική για τη ζωή ανεπιθύμητη ενέργεια. Η καρβοπλατίνη θα πρέπει να διακόπτεται με τα πρώτα σημάδια οποιουδήποτε αποδεικτικού στοιχείου της μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας, όπως η ταχεία πτώση της αιμοσφαιρίνης με ταυτόχρονη θρομβοπενία, αύξηση της χολερυθρίνης του ορού, της κρεατινίνης του ορού, του αζώτου της ουρίας του αίματος ή της LDH. Η νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να μην είναι αναστρέψιμη με την διακοπή της θεραπείας και μπορεί να απαιτηθεί αιμοκάθαρση.

Δευτερογενής Λευχαιμία

Οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS)/οξεία μυελογενής λευχαιμία (AML) έχουν αναφερθεί χρόνια μετά τη θεραπεία με καρβοπλατίνη και άλλες αντινεοπλασματικές θεραπείες.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Φλεβοοποφρακτική ηπατική νόσος

Έχουν αναφερθεί περιστατικά φλεβοαποφρακτικής ηπατικής νόσου (σύνδρομο απόφραξης κολποειδών αγγείων), ορισμένα από τα οποία ήταν θανατηφόρα. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν σημεία και συμπτώματα μη φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας ή πυλαίας υπέρτασης που δεν προκύπτουν προφανώς από μεταστάσεις στο ήπαρ.

Μυελοκαταστολή

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.

Μυελοκατασταλτικές επιδράσεις μπορεί να αθροίζονται σε εκείνες της ταυτόχρονης χημειοθεραπείας. Ασθενείς με σημαντική και επίμονη μυελοκαταστολή βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο λοιμωδών επιπλοκών συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων εκβάσεων (βλέπε παράγραφο 4.8). Εάν συμβεί οποιοδήποτε από αυτά τα γεγονότα, η χορήγηση καρβοπλατίνης θα πρέπει να διακόπτεται και να εξετασθεί η τροποποίηση της δόσης ή η διακοπή.

Γαστρεντερικές διαταραχές

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 επίπτωση και η σοβαρότητα του εμέτου μπορεί να μειωθεί με προθεραπεία με αντιεμετικά ή με χορήγηση καρβοπλατίνης ως συνεχή ενδοφλέβια (IV) έγχυση για 24 ώρες, ή ως ενδοφλέβια (IV) χορήγηση διαιρούμενων δόσεων για 5 διαδοχικές ημέρες παρά ως μία μεμονωμένη έγχυση. Οι εκλεκτικοί αναστολείς του τύπου 3 (5-HT₃), οι σεροτονεργικοί υποδοχείς (π.χ. ονδανσετρόνη) ή υποκατεστημένες βενζαμίδες (π.χ. μετοκλοπραμίδη) μπορεί να είναι ιδιαίτερος αποτελεσματικά αντιεμετικά, και η συνδυασμένη θεραπεία μπορεί να ληφθεί υπόψη για ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρά ή ανθεκτικά εμετογόνα αποτελέσματα.

Αλλεργικές Αντιδράσεις

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 γίνει διακοπή της χορήγησης και να αντιμετωπισθούν με την κατάλληλη θεραπεία υποστήριξης. Έχουν αναφερθεί διασταυρούμενες αντιδράσεις, ορισμένες φορές θανατηφόρες, με όλες τις ενώσεις πλατίνης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανές αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις και θα πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα ο κατάλληλος εξοπλισμός και φαρμακευτική αγωγή για τη θεραπεία τέτοιων αντιδράσεων (π.χ. αντισταμινικά, κορτικοστεροειδή, επινεφρίνη, οξυγόνο) κάθε φορά που χορηγείται καρβοπλατίνη.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αλλεργικών αντιδράσεων, περιλαμβανομένης της αναφυλαξίας, σε ασθενείς που έχουν ήδη δεχθεί θεραπεία με πλατίνη

Το πόμα φιαλιδίου για το Carboplatin/Hospira 150mg/15ml και 450mg/45ml περιέχει ξηρό φυσικό ελαστικό (ένα παράγωγο του latex), το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Έχουν υπάρξει αναφορές αντιδράσεων υπερευαισθησίας οι οποίες εξελίχθηκαν σε σύνδρομο Κούννη (οξύς αλλεργικός σπασμός των στεφανιαίων αρτηριών, που μπορεί να καταλήξει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου, βλ. παράγραφο 4.8). Το σύνδρομο Κούννη μπορεί να αναπτυχθεί σε ασθενείς με και χωρίς παράγοντες κινδύνου για καρδιακές παθήσεις, και ενδέχεται να

παρουσιαστεί ως ένας συνδυασμός καρδιακών και αλλεργικών συμπτωμάτων ή μεμονωμένα. Ο στεφανιαίος αγγειόσπασμος μπορεί να αντιμετωπιστεί με στεροειδή και αντιισταμινικά επιπροσθέτως της θεραπείας με σπασμολυτικά.

Νεφρική Τοξικότητα

Η καρβοπλατίνη απεκκρίνεται κυρίως στα ούρα και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στους ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο. Η κάθαρση κρεατινίνης φαίνεται να είναι το πιο ευαίσθητο μέτρο της νεφρικής λειτουργίας στους ασθενείς που λαμβάνουν καρβοπλατίνη.

Τα κριτήρια προσαρμογής της δόσης για ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας παρέχονται στην Παράγραφο 4.2. Σε αντίθεση με τη σισπλατίνη, δεν είναι απαραίτητη η ενυδάτωση πριν και μετά τη θεραπεία με καρβοπλατίνη, καθώς το φάρμακο έχει σχετικά χαμηλό νεφροτοξικό δυναμικό, ωστόσο, προηγούμενη θεραπεία με σισπλατίνη ή ταυτόχρονη χορήγηση άλλων νεφροτοξικών φαρμάκων (π.χ. αμινογλυκοσιδικά αντιβιοτικά) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.5).

Σε ασθενείς με ελαττωμένη νεφρική λειτουργία, η επίδραση της καρβοπλατίνης στο αιμοποιητικό σύστημα είναι εντονότερη και μεγαλύτερης δράσης από ότι σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε αυτή την ομάδα κινδύνου, η θεραπεία με καρβοπλατίνη πρέπει να διεξάγεται με ιδιαίτερη προσοχή (βλέπε παράγραφο 4.2).

Νευρολογική Τοξικότητα

Μολονότι η νευροτοξικότητα στο περιφερικό νευρικό σύστημα είναι γενικά κοινή και ήπια, περιορίζεται σε παραισθησία και μείωση των οστεοτενοντώδων αντανάκλαστικών, η συχνότητά της αυξάνεται σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών και/ή ασθενείς που έχουν ήδη υποβληθεί σε θεραπεία με σισπλατίνη.

Συνιστάται νευρολογική εξέταση ρουτίνας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοπλατίνη, ιδιαίτερα σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με σισπλατίνη και σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. Η καρβοπλατίνη μπορεί να προκαλέσει αθροιστική ωτοτοξικότητα. Ακοογράμματα θα πρέπει να εκτελούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή όταν εμφανίζονται ακουστικά συμπτώματα. Κλινικά σημαντική υποβάθμιση της ακουστικής λειτουργίας μπορεί να απαιτεί τροποποιήσεις της δοσολογίας ή διακοπή της θεραπείας. Ο κίνδυνος της ωτοτοξικότητας ενδέχεται να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων ωτοτοξικών φαρμάκων (π.χ., αμινογλυκοσίδες) (βλ. παράγραφο 4.5).

Έχει αναφερθεί καθυστερημένη έναρξη της απώλειας ακοής στους παιδιατρικούς ασθενείς. Συνιστάται μακροχρόνια παρακολούθηση με ακοομετρικό έλεγχο σε αυτόν τον πληθυσμό.

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.

Σύνδρομο Αναστρέψιμης Οπίσθιας Λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΣΑΟΛ)

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις Συνδρόμου Αναστρέψιμης Οπίσθιας Λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΣΑΟΛ) σε ασθενείς που λαμβάνουν καρβοπλατίνη σε συνδυασμένη χημειοθεραπεία. Η ΣΑΟΛ είναι μία σπάνια, αναστρέψιμη μετά την διακοπή της θεραπείας, ταχέως εξελισσόμενη νευρολογική κατάσταση, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει κρίση, υπέρταση, πονοκέφαλο, σύγχυση, τύφλωση και άλλες οπτικές και νευρολογικές διαταραχές (βλέπε παράγραφο 4.8). Η διάγνωση της ΣΑΟΛ βασίζεται σε επιβεβαίωση από απεικόνιση εγκεφάλου, κατά προτίμηση MRI (Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Σε μελέτες που περιελάμβαναν θεραπεία συνδυασμού με καρβοπλατίνη και κυκλοφωσφαμίδη, οι ηλικιωμένοι ασθενείς που έλαβαν καρβοπλατίνη ήταν πιθανότερο να αναπτύξουν θρομβοπενία απ' ό,τι νεότεροι 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 (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σύνδρομο λύσης όγκου (TLS)

Σύμφωνα με την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, σύνδρομο λύσης όγκου (TLS) έχει αναφερθεί σε ασθενείς μετά τη χρήση καρβοπλατίνης μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για TLS, όπως ασθενείς με υψηλό ποσοστό κυτταρικού πολλαπλασιασμού, υψηλό φορτίο όγκου και υψηλή ευαισθησία σε κυτταροτοξικούς παράγοντες, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις.

Άλλα

Έχουν αναφερθεί ανωμαλίες της ακοής κατά την διάρκεια της θεραπείας με καρβοπλατίνη. Η ωτοτοξικότητα μπορεί να είναι παρατεταμένη σε παιδιά. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις απώλειας της ακοής με καθυστερημένη έναρξη σε παιδιατρικούς ασθενείς. Συνιστάται μακρόχρονη ακουομετρική παρακολούθηση σε αυτόν τον πληθυσμό.

Ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις/Αυξημένη Ευαισθησία σε Λοιμώξεις

Η χορήγηση ζώντων ή ζώντων-εξασθενημένων εμβολίων σε ασθενείς που είναι σε ανοσοκαταστολή λόγω χημειοθεραπευτικών παραγόντων συμπεριλαμβανομένης της καρβοπλατίνης, μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ή θανατηφόρες λοιμώξεις. Ο εμβολιασμός με ζών εμβόλιο θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν καρβοπλατίνη. Θανατωμένα ή αδρανοποιημένα εμβόλια μπορούν να χορηγηθούν, ωστόσο, η απόκριση σε αυτά τα εμβόλια μπορεί να είναι μειωμένη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η καρβοπλατίνη χρησιμοποιείται κυρίως σε συνδυασμό με αντινεοπλασματικά φάρμακα που έχουν παρόμοια κυτταροτοξική δράση. Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι πιθανό να εμφανιστεί αθροιστική τοξικότητα. Η ταυτόχρονη χρήση καρβοπλατίνης και άλλων μυελοκατασταλτικών παραγόντων ή ακτινοθεραπείας μπορεί να ενισχύσει την αιματολογική τοξικότητα.

Λόγω της αύξησης του κινδύνου θρόμβωσης στις περιπτώσεις των ογκολογικών νόσων, η χρήση αντιπηκτικής θεραπείας είναι συχνή. Η υψηλή ενδο-ατομική διακύμανση της πηκτικότητας κατά την διάρκεια των νόσων, και το ενδεχόμενο της αλληλεπίδρασης μεταξύ πόσιμων αντιπηκτικών και αντικαρκινικής χημειοθεραπείας, μπορεί να απαιτεί μία αύξηση της συχνότητας παρακολούθησης του INR εάν αποφασισθεί ένας ασθενής να υποβληθεί σε θεραπεία με πόσιμα αντιπηκτικά.

Ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται με

- Εμβόλιο κίτρινου πυρετού: κίνδυνος γενικευμένης θανάσιμης νόσου από εμβόλιο (βλέπε παράγραφο 4.3)

Ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται με

- Ζώντα εξασθενημένα εμβόλια (εκτός του κίτρινου πυρετού): κίνδυνος συστηματικής, πιθανά θανατηφόρας νόσου. Αυτός ο κίνδυνος αυξάνεται σε άτομα που βρίσκονται ήδη σε ανοσοκαταστολή λόγω της υποκείμενης νόσου τους. Χρησιμοποιήστε ένα αδρανοποιημένο εμβόλιο όπου αυτό υπάρχει (πολιομυελίτιδα).

- Φαινυτοΐνη, φωσφαϊνυτοΐνη: Έχει παρατηρηθεί μείωση στα επίπεδα της φαϊνυτοΐνης ορού με την ταυτόχρονη χορήγηση καρβοπλατίνης και φαϊνυτοΐνης/φωσφοφαϊνυτοΐνης. Αυτό ενδέχεται να οδηγεί σε επιδείνωση των σπασμών (που προκύπτει από την μείωση της πεπτικής απορρόφησης της φαϊνυτοΐνης από το κυτταροτοξικό φάρμακο). Επίσης, υπάρχει κίνδυνος ενίσχυσης της τοξικότητας ή απώλεια της αποτελεσματικότητας του κυτταροτοξικού φαρμάκου (λόγω του αυξημένου ηπατικού μεταβολισμού από φαϊνυτοΐνη).

Ταυτόχρονη χρήση που πρέπει να ληφθεί υπόψη

- Κυκλοσπορίνη (και κατ' επέκταση τακρόλιμους και σιρόλιμους): Υπερβολική ανοσοκαταστολή με κίνδυνο λεμφοϋπερπλασίας.
- Αμινογλυκοσίδες: Η ταυτόχρονη χορήγηση καρβοπλατίνης και αμινογλυκοσιδών έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο νεφροτοξικότητας και / ή ωτοτοξικότητας, και τα φάρμακα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με προσοχή. Η χρήση άλλων νεφροτοξικών φαρμάκων επιφέρει ενίσχυση των νεφρικών επιδράσεων από την καρβοπλατίνη.
- Διουρητικά αγκύλης: Η ταυτόχρονη χρήση καρβοπλατίνης με διουρητικά αγκύλης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη λόγω της αθροιστικής νεφροτοξικότητας και ωτοτοξικότητας.
- Έχει αναφερθεί αυξημένη συχνότητα εμφάνισης εμέτου όταν χορηγούνται ταυτόχρονα καρβοπλατίνη και άλλα εμετογόνα φάρμακα ή όταν χορηγείται καρβοπλατίνη σε ασθενείς που προηγουμένως έλαβαν εμετογόνο θεραπεία.

Η καρβοπλατίνη αλληλεπιδρά με το αλουμίνιο σχηματίζοντας ένα μαύρο ίζημα πλατίνης και απώλεια ισχύος. Συσκευές για ενδοφλέβια (IV) χορήγηση, βελόνες, καθετήρες και σύριγγες που περιέχουν αλουμίνιο δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για χορήγηση.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευονται να αποφεύγουν να μένουν έγκυες όταν λαμβάνουν καρβοπλατίνη και να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοπλατίνη και για τουλάχιστον 7 μήνες μετά από την τελευταία δόση. Οι άνδρες με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευονται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοπλατίνη και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά από την τελευταία δόση.

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. Το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο σε καταστάσεις απειλητικές για τη ζωή ή για ασθένεια για την οποία δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ασφαλέστερα φάρμακα ή που είναι αναποτελεσματικά. Εάν το φάρμακο αυτό χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή εάν η ασθενής καταστεί έγκυος ενώ λαμβάνει καρβοπλατίνη, πρέπει να ενημερωθεί η ασθενής για το ενδεχόμενο βλαπτικής επίδρασης στο έμβρυο.

Θηλασμός

Η καρβοπλατίνη και οι ενεργοί μεταβολίτες της έχουν ανιχνευθεί στο ανθρώπινο γάλα μητέρων που έλαβαν θεραπεία. Λόγω της πιθανότητας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στα βρέφη, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 μήνα μετά από την τελευταία δόση της θεραπείας ή η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται, λαμβάνοντας υπόψη τη σημασία του φαρμάκου για τη μητέρα.

Γονιμότητα

Η ανδρική και γυναικεία γονιμότητα ενδέχεται να επηρεαστούν από τη θεραπεία με καρβοπλατίνη (βλ. παράγραφο 5.3). Τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες θα πρέπει να ζητήσουν συμβουλή σχετικά με τη διατήρηση της γονιμότητας πριν από τη θεραπεία με καρβοπλατίνη. Καταστολή των γονάδων που οδηγεί σε αμηνόρροια ή αζωοσπερμία μπορεί να συμβεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αντινεοπλασματική θεραπεία. Αυτές οι επιδράσεις φαίνεται να σχετίζονται με την δόση και την διάρκεια της θεραπείας και μπορεί να είναι μη αναστρέψιμες. Πρόβλεψη του βαθμού δυσλειτουργίας των όρχεων ή των ωοθηκών περιπλέκεται από την κοινή χρήση συνδυασμών πολλών αντινεοπλασματικών, γεγονός που καθιστά δύσκολη την εκτίμηση των επιδράσεων των μεμονωμένων παραγόντων.

Οι άντρες ασθενείς θα πρέπει να ζητήσουν συμβουλή σχετικά με την συντήρηση σπέρματος πριν την έναρξη της θεραπείας, εξαιτίας της πιθανότητας της μη αναστρέψιμης στειρότητας λόγω της θεραπείας με καρβοπλατίνη.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η επίδραση της καρβοπλατίνης στην ικανότητα οδήγησης ή χρήσης μηχανημάτων δεν έχει αξιολογηθεί συστηματικά. Ωστόσο, η καρβοπλατίνη μπορεί να προκαλέσει ναυτία, έμετο, διαταραχές της όρασης και ωτοτοξικότητα, και ως εκ τούτου οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά με την πιθανή επίδραση αυτών των γεγονότων στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

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.

Ο κατάλογος παρουσιάζεται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος, με προτεινόμενους όρους κατά MedDRA, και συχνότητα που χρησιμοποιεί τις παρακάτω κατηγορίες συχνότητας: πολύ συχνή ($\geq 1/10$), συχνή ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνή ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), σπάνια ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), πολύ σπάνια ($< 1/10000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα	Όροι κατά MedDRA
Νεοπλάσματα, καλοήγη και κακοήγη (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)	Μη γνωστής συχνότητας	Θεραπεία σχετιζόμενη με δευτεροπαθή κακοήθεια.
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνή	Λοιμώξεις*
	Μη γνωστής συχνότητας	Πνευμονία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνή	Θρομβοπενία, ουδετεροπενία, λευκοπενία, αναιμία
	Συχνή	Αιμορραγία*
	Μη γνωστής	Βλάβη του μυελού των οστών, εμπύρετος

	συχνότητας	ουδετεροπενία, αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο (ΑΟΣ), αιμολυτική αναιμία (ορισμένες φορές θανατηφόρα)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνή	Υπερευαισθησία, αντίδραση αναφυλακτικού τύπου
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μη γνωστής συχνότητας	Αφυδάτωση, ανορεξία, υπονατριαιμία, σύνδρομο λύσης όγκου
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνή	Περιφερική νευροπάθεια, παραισθησία, μείωση των οστεοτενοντώδων αντανakλαστικών, αισθητηριακές διαταραχές, δυσγευσία
	Μη γνωστής συχνότητας	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο*, εγκεφαλοπάθεια, σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΣΑΟΛ)
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνή	Οπτική διαταραχή Σπάνιες περιπτώσεις απώλειας της όρασης
Διαταραχές του ωτός και του λαβύρινθου	Συχνή	Ωτοτοξικότητα
Καρδιακές διαταραχές	Συχνή	Καρδιαγγειακή διαταραχή*
	Μη γνωστής συχνότητας	Καρδιακή ανεπάρκεια*, σύνδρομο Κούνη (Kounis syndrome) (αγγειοσπαστική αλλεργική στηθάγχη)
Αγγειακές διαταραχές	Μη γνωστής συχνότητας	Εμβολή*, υπέρταση, υπόταση, φλεβοαποφρακτική νόσος (θανατηφόρος)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, θώρακος και μεσοθωρακίου	Συχνή	Αναπνευστική διαταραχή, διάμεση πνευμονοπάθεια, βρογχόσπασμος
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ συχνή	Έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος
	Συχνή	Διάρροια, δυσκοιλιότητα, διαταραχή της βλεννώδους μεμβράνης
	Μη γνωστής συχνότητας	Στοματίτιδα, παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνή	Αλωπεκία, διαταραχή του δέρματος
	Μη γνωστής συχνότητας	Κνίδωση, εξάνθημα, ερύθημα, κνησμός
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών	Συχνή	Μυοσκελετική διαταραχή
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνή	Διαταραχή του ουρογεννητικού
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνή	Εξασθένιση
	Μη γνωστής συχνότητας	Νέκρωση στο σημείο της ένεσης, αντίδραση στο σημείο της ένεσης, εξαγγείωση στο σημείο της ένεσης, ερύθημα στο σημείο της ένεσης, κακουχία
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνή	Μείωση της νεφρικής κάθαρσης κρεατινίνης, αύξηση της ουρίας αίματος, αύξηση της αλκαλική φωσφατάσης αίματος, αύξηση της ασπαρτικής αμινοτρασφεράσης, μη φυσιολογική δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας, μείωση του νατρίου στο αίμα, μείωση του καλίου στο αίμα, μείωση του

		ασβεστίου στο αίμα, μείωση του μαγνησίου στο αίμα
	Συχνή	Αύξηση της χολερυθρίνης στο αίμα, αύξηση της κρεατινίνης στο αίμα, αύξηση του ουρικού οξέος στο αίμα

*Θανατηφόρο σε <1%, θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβάντα σε <1% συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας, εμβολής και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε συνδυασμό.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Ο κίνδυνος της επαγόμενης από καρβοπλατίνη νεφροτοξικότητας (π.χ. διαταραγμένη κάθαρση κρεατινίνης) καθίσταται περισσότερο εμφανής σε σχετικά υψηλές δόσεις ή σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με σισπλατίνη. Η κύρια και περιοριστική για τη δοσολογία τοξικότητα της καρβοπλατίνης είναι η καταστολή του μυελού των οστών, η οποία εκδηλώνεται με θρομβοπενία, λευκοπενία, ουδετεροπενία και / ή αναιμία. Η μυελοκαταστολή είναι δοσοεξαρτώμενη. 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. Τα ναδίρ των αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων / κοκκιοκυττάρων εμφανίζονται συνήθως δύο έως τρεις εβδομάδες από τη χορήγηση του φαρμάκου. Ειδικότερα, παρατηρείται συνήθως την 21η ημέρα (ή την 15η ημέρα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνδυασμένη θεραπεία με καρβοπλατίνη και άλλα αντινεοπλασματικά φάρμακα). Η μυελοκαταστολή μπορεί να επιδεινωθεί με τον συνδυασμό της καρβοπλατίνης με άλλες μυελοκατασταλτικές ουσίες ή μορφές θεραπείας. Ήδη μέχρι την 28η ημέρα παρατηρείται αποκατάσταση του αριθμού των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων.

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. Η αποκατάσταση είναι γενικά επαρκής ώστε να επιτρέπει τη χορήγηση της επόμενης δόσης καρβοπλατίνης τέσσερις εβδομάδες μετά από προηγούμενη χορήγηση.

Η αναιμία (αιμοσφαιρίνη μικρότερη από 11 g / dL), η οποία μπορεί να είναι συμπτωματική, εμφανίζεται σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών. Αυτή η επίδραση μπορεί να είναι σωρευτική και μπορεί να χρειαστούν μεταγγίσεις, ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν παρατεταμένη θεραπεία (π.χ., περισσότερους από 6 κύκλους). Μπορεί να αναμένονται κλινικά επακόλουθα του μυελού των οστών / αιματολογικής τοξικότητας όπως πυρετός, λοιμώξεις, σηψαιμία / σηπτικό σοκ και αιμορραγία. Αναιμία με τιμές αιμοσφαιρίνης κάτω των 8g/dl παρατηρήθηκε στο 15% των ασθενών με φυσιολογικές αρχικές τιμές

Νεοπλάσματα, καλοήγη και κακοήγη (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)

Έχουν αναφερθεί δευτεροπαθείς οξείες κακοήθειες μετά από κυτταροστατικές συνδυαστικές θεραπείες που περιέχουν καρβοπλατίνη. Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές οξείας μυελογενούς λευχαιμίας και μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου που προκύπτουν σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με καρβοπλατίνη, κυρίως όταν χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους δυνητικά λευχαιμογόνους παράγοντες.

Διαταραχές του Μεταβολισμού και της Θρέψης

Διαταραχές ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπασβεστιαίμια, υπονατρίαμια και / ή υπομαγνησιμία).

Γαστρεντερικές διαταραχές

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, που γενικά είναι ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας, μπορεί να εμφανιστούν εντός 6-12 ωρών μετά τη χορήγηση της καρβοπλατίνης και μπορεί να παραμείνουν έως και 24 ώρες ή και περισσότερο. 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. Ο έμετος αυξάνει όταν η καρβοπλατίνη χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα εμετογόνα φάρμακα.

Άλλες γαστρεντερικές παρενέργειες ήταν πόνος σε 8% των ασθενών, διάρροια σε 6% και δυσκοιλιότητα επίσης σε 6% των ασθενών. Επίσης, έχει αναφερθεί βλεννογονίτιδα.

Περιπτώσεις ανορεξίας αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Η πραγματική συμμετοχή της καρβοπλατίνης στα παραπάνω φαινόμενα δεν είναι σαφής.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Περιφερική νευροπάθεια (κυρίως παραισθησίες και μείωση των οστεοτενοντώδων αντανakλαστικών) σημειώθηκε στο 4% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε η καρβοπλατίνη. Η επίδραση, συνηθέστερη σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών, φαίνεται να είναι σωρευτική, που παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν παρατεταμένη θεραπεία και / ή σε αυτούς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με σισπλατίνη.

Κλινικώς σημαντικές αισθητηριακές διαταραχές (όπως οπτικές διαταραχές και μεταβολές της γεύσης) παρατηρήθηκαν μόνο στο 1% των ασθενών.

Συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα τα οποία φαίνεται συχνά ότι αποδίδονται στην αντιεμετική θεραπεία έχουν αναφερθεί σπάνια.

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. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η νευροτοξικότητα που παρατηρείται με την καρβοπλατίνη μπορεί να είναι το αποτέλεσμα συνδυασμού με κάποια καθυστερημένη επίδραση της προηγούμενης θεραπείας με σισπλατίνη.

Οφθαλμικές διαταραχές

Μπορεί να εμφανιστούν οπτικές ανωμαλίες, όπως παροδική απώλεια όρασης (η οποία μπορεί να είναι πλήρης για το φως και τα χρώματα) ή άλλες ενοχλήσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν καρβοπλατίνη. Η βελτίωση και / ή η ολική ανάκτηση της όρασης συμβαίνει συνήθως μέσα σε εβδομάδες μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Έχει αναφερθεί φλοιώδης τύφλωση σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία που λαμβάνουν καρβοπλατίνη υψηλής δόσης.

Διαταραχές του ωτός και του λαβύρινθου

Εμβοές και απώλεια ακοής έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν καρβοπλατίνη.

Ακουστικές ανωμαλίες εκτός του εύρους ομιλίας με διαταραχές στο εύρος υψηλής συχνότητας (4.000 -8.000 Hz) βρέθηκαν σε σειριακές ακουομετρικές εξετάσεις με συχνότητα 15%. Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις υποακοΐας.

Σε ασθενείς που έχουν ήδη υποστεί ακουστική βλάβη λόγω της σισπλατίνης, μία περαιτέρω επιδείνωση της λειτουργίας ακοής συμβαίνει ορισμένες φορές κατά την διάρκεια της θεραπείας με καρβοπλατίνη.

Έχει αναφερθεί κλινικώς σημαντική απώλεια της ακοής σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν υψηλότερες από τις συνιστώμενες δόσεις σε συνδυασμό με άλλα ωτοτοξικά φάρμακα.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Μεταβολή της νεφρικής λειτουργίας σε χορήγηση συνήθων δόσεων, υπήρξε ασυνήθης παρά το γεγονός ότι η καρβοπλατίνη χορηγήθηκε χωρίς ενυδάτωση με μεγάλο όγκο υγρών και/ή ενίσχυση της διούρησης. Έχει αναφερθεί σπάνια οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Μπορεί να εμφανιστεί αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο. Αύξηση της κρεατινίνης του ορού σημειώθηκε σε 6% των ασθενών, αύξηση του αζώτου 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. 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. Ο κίνδυνος της επαγόμενης από καρβοπλατίνη νεφροτοξικότητας (π.χ. *διαταραγμένη* κάθαρση κρεατινίνης) καθίσταται περισσότερο εμφανής σε σχετικά υψηλές δόσεις ή σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με σισπλατίνη.

Καρδιαγγειακές διαταραχές

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις καρδιαγγειακών επεισοδίων (καρδιακή ανεπάρκεια, εμβολή) καθώς και μεμονωμένες περιπτώσεις αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και συνδρόμου Kounis (αγγειοσπαστική αλλεργική στηθάγχη). Επίσης, διαταραχές της στεφανιαίας αρτηρίας ισχαιμικού τύπου (π.χ., Έμφραγμα του μυοκαρδίου, Καρδιακή ανακοπή, Στηθάγχη, Ισχαιμία του μυοκαρδίου).

Παρακλινικές εξετάσεις

Μείωση της στάθμης των ηλεκτρολυτών του ορού σημειώθηκε για το νάτριο στο 29%, το κάλιο στο 20%, το ασβέστιο στο 22% και το μαγνήσιο στο 29% των ασθενών. 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. Οι απώλειες των ηλεκτρολυτών είναι μικρές και συνήθως δεν συνοδεύονται από οποιαδήποτε κλινικά συμπτώματα.

Ηπατοχολικές διαταραχές

Μπορεί να εμφανιστεί ήπια και συνήθως παροδική αύξηση των συγκεντρώσεων της αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό, της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης ή της χολερυθρίνης. 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.

Περιπτώσεις οξείας, ακαριαίας νέκρωσης των ηπατικών κυττάρων παρατηρήθηκαν μετά από χορήγηση υψηλών δόσεων καρβοπλατίνης.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Έχουν αναφερθεί αλλεργικές αντιδράσεις στην καρβοπλατίνη. Αντιδράσεις αναφυλακτικού τύπου (αναφυλαξία/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις), ορισμένες φορές θανατηφόρες, μπορούν να συμβούν μέσα σε λίγα λεπτά από την χορήγηση του προϊόντος: οίδημα προσώπου, δύσπνοια, ταχυκαρδία, χαμηλή πίεση αίματος, κνίδωση, αναφυλακτικό σοκ,

βρογχόσπασμος. Επίσης, έχει αναφερθεί πυρετός. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να εμφανιστούν μέσα σε λίγα λεπτά μετά την ενδοφλέβια (IV) χορήγηση καρβοπλατίνης.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Μπορεί σπάνια να συμβεί αποφολιδωτική δερματίτιδα. Έχουν επίσης αναφερθεί ερυθρηματώδεις εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση και αλωπεκία σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη.

Διαταραχές του μυοσκελετικού και του συνδετικού ιστού

Μυαλγία/Αρθραλγία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Έχουν αναφερθεί εξασθένιση, συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη, αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (κάψιμο, πόνος, ερυθρότητα, οίδημα, κνίδωση, νέκρωση που σχετίζεται με εξαγγείωση).

Έχει αναφερθεί περιστασιακά ρίγη.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Παρενέργειες του αναπνευστικού, του κυκλοφορικού, των βλεννογόνων, του ουροποιογεννητικού, του δέρματος και του μυοσκελετικού συστήματος σημειώθηκαν στο 5% ή λιγότερο των ασθενών. Αρτηριακή υπέρταση έχει αναφερθεί μετά τη κυκλοφορία του φαρμάκου. Μεταξύ των διαφόρων παρενεργειών συχνότερες υπήρξαν η αδυναμία και η αλωπεκία. Σπάνια αναφέρθηκε αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο. Αίσθημα κακουχίας και δυσγευσία έχουν αναφερθεί περιστασιακά.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν γνωστά αντίδοτα για την υπερδοσολογία με καρβοπλατίνη, συνεπώς θα πρέπει να ληφθεί κάθε πιθανό μέτρο για την αποφυγή υπερδοσολογίας. Αυτό περιλαμβάνει πλήρη επίγνωση του δυνητικού κινδύνου από μία υπερδοσολογία, προσεκτικό υπολογισμό της δόσης που πρέπει να χορηγηθεί και διαθεσιμότητα κατάλληλων διαγνωστικών και θεραπευτικών μέσων. Η οξεία υπερδοσολογία με καρβοπλατίνη μπορεί να οδηγήσει σε ενίσχυση των αναμενόμενων τοξικών επιδράσεων της (π.χ. σοβαρή μυελοκαταστολή, ναυτία που είναι δύσκολο να ανακουφιστεί και έμετος, σοβαρές νευροαισθητηριακές τοξικότητες, ηπατική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια κλπ.). Η χρήση δόσεων υψηλότερων από τις συνιστώμενες έχει συνδεθεί με απώλεια όρασης. (βλέπε παράγραφο 4.4). Θάνατος μπορεί να ακολουθήσει. Η αιμοκάθαρση είναι αποτελεσματική μόνο, ακόμη και εν μέρει, έως και 3 ώρες μετά τη χορήγηση λόγω της ταχείας και εκτεταμένης δέσμμευσης της πλατίνης στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Τα σημεία και τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με υποστηρικτικά μέτρα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

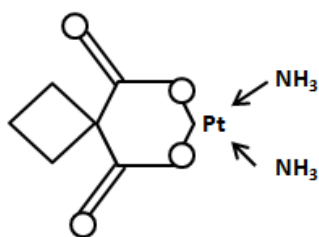
Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες- Ενώσεις πλατίνης

Κωδικός ATC: L01X A02

Η δραστική ουσία καρβοπλατίνη είναι μία σύμπλοκη ένωση πλατίνης, cis-diammine (1,1-cyclobutane-dicarboxyl) platinum, με αντινεοπλασματική δράση. Οι βιοχημικές ιδιότητες είναι παρόμοιες με εκείνες της σισπλατίνης.

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:



Μηχανισμός δράσης

Η καρβοπλατίνη δεσμεύεται στο DNA και προκαλεί κυρίως διασταυρούμενη σύνδεση μεταξύ των δύο αλυσίδων του DNA. Αυτό επιφέρει αλλαγή στη διαμόρφωση της έλικας και αναστολή της σύνθεσης του DNA. Το αποτέλεσμα είναι πιθανώς ανεξάρτητο από τον κύκλο.

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από μια εφάπαξ δόση με ενδοφλέβια (IV) έγχυση για 60 λεπτά, η συγκέντρωση πλάσματος της ολικής πλατίνης και της ελεύθερης πλατίνης (υπερδιήθημα) μειώνεται διαφασικά ακολουθώντας πρωτοταξική κινητική. Ο αρχικός χρόνος ημίσειας ζωής της ελεύθερης πλατίνης είναι της τάξης των 1-2 ωρών και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής 3-6 ώρες. Η ολική πλατίνη έχει τον ίδιο αρχικό χρόνο ημίσειας ζωής, ενώ ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής είναι μεγαλύτερος (περίπου 5 ημέρες). Επιτυγχάνεται μια περίπου γραμμική σχέση μεταξύ της δόσης (στην περιοχή 300-500 mg/m²) και της AUC πλάσματος της ολικής και της ελεύθερης πλατίνης. Επαναλαμβανόμενες δόσεις καρβοπλατίνης κατά τη διάρκεια τεσσάρων συνεχών ημερών δεν προκαλούν συσσώρευση πλατίνης στο πλάσμα. Εικοσιτέσσερις ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης, το 85% της πλατίνης του πλάσματος είναι δεσμευμένο με πρωτεΐνη.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της καρβοπλατίνης είναι 16 λίτρα.

Αποβολή

Η καρβοπλατίνη απεκκρίνεται κυρίως στα ούρα, όπου το 30% της δόσης εκκρίνεται αμετάβλητο. Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 60 ml / min ή υψηλότερη, το 65% και το 70% της δόσης ανακτάται μετά από 12 και 24 ώρες, αντίστοιχα. Η συνολική κάθαρση για την καρβοπλατίνη είναι 4,4 λίτρα / ώρα.

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 LD₅₀ για ενδοφλέβια (IV) καρβοπλατίνη είναι για ποντίκια και αρουραίους 150 και 61 mg / kg αντίστοιχα, και πάνω από 31,1 mg / kg για σκύλους. Τα κύρια όργανα στόχοι μετά από εφάπαξ χορήγηση ήταν το αιμολεμφοποιητικό σύστημα, οι νεφροί και η γαστρεντερική οδός. Οι τοξικές επιδράσεις μετά από επαναλαμβανόμενη δοσολογία διερευνήθηκαν σε ποντίκια, αρουραίους και σκύλους. Τα κύρια όργανα στόχοι ήταν το αιμολεμφοποιητικό σύστημα, η γαστρεντερική οδός, οι νεφροί, το ήπαρ και τα αναπαραγωγικά όργανα τόσο των θηλυκών όσο και των αρσενικών.

Η θεραπεία αρουραίων, αρσενικών και θηλυκών, με ενδοφλέβια (IV) καρβοπλατίνη πριν από το ζευγάρισμα και μέχρι την εμφύτευση, προκάλεσε αυξημένη εμβρυϊκή θνησιμότητα και λιγότερα ζωντανά έμβρυα. Η αγωγή των εγκύων αρουραίων με ενδοφλέβια (IV) καρβοπλατίνη κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης (ημέρες 7-17) προκάλεσε καθυστερημένη εμβρυϊκή ανάπτυξη και αύξηση, και βραδύτερη μεταγεννητική αύξηση. Η αγωγή των αρουραίων από την 17η ημέρα της εγκυμοσύνης και κατά την περίοδο θηλασμού μέχρι τον απογαλακτισμό δεν προκάλεσε καμία επίδραση στη γέννηση ή τη βιωσιμότητα ή στην ανάπτυξη των απογόνων. Η καρβοπλατίνη είναι γονοτοξική στις περισσότερες *in vitro* και *in vivo* δοκιμασίες που έχουν διεξαχθεί.

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. Μελέτες τοξικότητας έχουν δείξει ότι η εξωαγγειακή ένεση θα προκαλέσει νέκρωση ιστών.

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

6.3 Χρόνος ζωής

24 μήνες

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 θερμοκρασία μικρότερη των 25°C ή για 24 ώρες στο ψυγείο (2-8°C).

6.4 Ειδικές προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Τα φιαλίδια που δεν έχουν ανοιχθεί είναι σταθερά έως την ημερομηνία που αναγράφεται στη συσκευασία όταν φυλάσσονται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C προστατευμένα από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα παρεντερικώς χορηγούμενα φάρμακα πρέπει να ελέγχονται οπτικώς για τυχόν σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση, όποτε το διάλυμα και ο περιέκτης το επιτρέπουν. Εάν παρατηρηθούν σωματίδια, ανακινήστε και επανελέγξτε. Φιαλίδια με ορατά σωματίδια δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται. Χειρισμός: Το προσωπικό θα πρέπει να εκπαιδεύεται σε καλές πρακτικές για την ανασύσταση και τον χειρισμό. Έγκυες γυναίκες που ανήκουν στο προσωπικό θα πρέπει να αποκλειστούν από την εργασία με καρβοπλατίνη.

Η προετοιμασία θα πρέπει να πραγματοποιείται σε ειδικά διαμορφωμένο χώρο κατά προτίμηση σε θάλαμο κάθετης νηματικής ροής, με την επιφάνεια εργασίας να καλύπτεται με απορροφητικό χαρτί μιας χρήσης με πλαστική επένδυση.

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 των αντικαρκινικών φαρμάκων. Αρκετές οδηγίες έχουν δημοσιευθεί επί του θέματος. Δεν υπάρχει συμφωνία ότι οι συνιστώμενοι κανόνες είναι όλοι απαραίτητοι ή γενικεύσιμοι. Θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε να αποφεύγεται η εισπνοή σωματιδίων και η έκθεση του δέρματος στην καρβοπλατίνη. Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η δερματική έκθεση κατά το χειρισμό του φιαλιδίου, θα πρέπει να φοράτε επαρκή προστατευτικό μακιζάζ, όπως γάντια από PVC, γυαλιά ασφαλείας, ρόμπες μίας χρήσης και μάσκες. Συνιστάται να χρησιμοποιούνται συστήματα συναρμολόγησης των συριγγίων και των εξοπλισμών που κλειδώνουν για τη χορήγηση ώστε να αποφεύγεται η διαρροή. 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. Σε περίπτωση επαφής με τα μάτια, πλύνετε με άφθονο νερό ή φυσιολογικό ορό. Εάν το δέρμα έρθει σε επαφή με το φάρμακο, πλύνετε σχολαστικά με νερό και ζητήστε και στις δύο περιπτώσεις ιατρική συμβουλή. Ζητήστε άμεση ιατρική φροντίδα εάν το φάρμακο έχει καταποθεί ή εισπνευστεί.

Όλα τα χρησιμοποιημένα υλικά, βελόνες, σύριγγες, φιαλίδια και άλλα αντικείμενα που

έχουν έρθει σε επαφή με κυτταροτοξικά φάρμακα θα πρέπει να αποτεφρώνονται. Τα υπολείμματα της συσκευασίας θα πρέπει να αντιμετωπίζονται παρομοίως. Οι μολυσμένες επιφάνειες θα πρέπει να πλυθούν με άφθονη ποσότητα νερού.

Απόρριψη: Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Λ. Μεσογείων 243
154 51, Ν. Ψυχικό
Ελλάδα
Τηλ.: 210 6785800

Κύπρος – Τοπικός αντιπρόσωπος:
Pfizer Ελλάς Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ. +357 22 817690

8 ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

Ελλάδα
Carboplatin/Hospira 150mg/15ml: 36310/91/4-12-1992
Carboplatin/Hospira 450mg/45ml: 36311/91/4-12-1992

Κύπρος
10mg/ml: 12081

9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:

Ελλάδα:
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης αδείας: 04-12-1992
Ημερομηνία ανανέωσης αδείας: 06-02-2007

Κύπρος:
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης αδείας: 24-01-1989
Ημερομηνία ανανέωσης αδείας: 17-07-2013

10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:

11/2023