# REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Carboplatină Venus 10 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă

## 2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

1 ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă conţine carboplatină 10 mg.

Fiecare flacon a 15 ml conţine carboplatină 150 mg.
Fiecare flacon a 45 ml conţine carboplatină 450 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă.
Soluţie limpede, incoloră până la galben pal, fără particule vizibile.
pH: 5.0-7.0
Osmolalitate: aproximativ 26 mOsmol.
Densitate: NLT 0,98 g/ml

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicaţii terapeutice

Carboplatină Venus este indicată pentru tratamentul:

1. carcinomului ovarian de origine epitelială în stadiu avansat, ca:
   - tratament de primă linie
   - tratament de linia a doua, după ce alte tratamente nu au avut rezultat
2. carcinomului pulmonar cu celule mici.

### 4.2 Doze şi mod de administrare

Doze şi administrare:

Doza recomandată de carboplatină pentru pacienţii adulţi cărora nu li s-a administrat anterior tratament şi care au funcţie renală normală, adică clearance-ul creatininei > 60 ml/min, este de 400 mg/m$^2$, administrată în doză unică, prin intermediul unei perfuzii i.v., cu durata de 15-60 minute. Alternativ, se poate utiliza formula Calvert, prezentată mai jos, pentru determinarea dozei:

Doza (mg) = ASC ţintă (mg/ml şi min) x [RFG ml/min + 25]

| **Doza (mg) = ASC ţintă (mg/ml x min) x [RGF ml/min + 25]** | | |
|---|---|---|
| **ASC ţintă** | **Chimioterapie planificată** | **Statusul tratamentului pacientului** |
| 5-7 mg/ml şi min | carboplatină administrată în monoterapie | netratat anterior |
| 4-6 mg/ml şi min | carboplatină administrată în monoterapie | tratat anterior |
| 4-6 mg/ml şi min | carboplatină plus ciclofosfamidă | netratat anterior |

Notă: folosind formula Calvert, doza totală de carboplatină este calculată în mg, nu în mg/$m^2$.

Tratamentul nu trebuie repetat la mai puţin de patru săptămâni de la cura anterioară cu carboplatină şi/sau până când numărul de neutrofile este de minimum 2 000 celule/$mm^3$, iar numărul de trombocite este de minimum 100 000 celule/$mm^3$.

În cazul pacienţilor care prezintă factori de risc, cum sunt tratament mielosupresiv anterior şi status de performanţă mic (ECOG-Zubrod 2-4 sau Karnofsky sub 80), se recomandă reducerea dozei iniţiale cu 20-25%.

Pentru ajustarea dozelor ulterioare se recomandă determinarea celor mai mici valori ale parametrilor hematologici prin evaluarea săptămânală a numărului de celule sanguine, pe perioada curei iniţiale de tratament cu carboplatină.

Insuficienţă renală:
La pacienții cu funcția renală afectată, doza de carboplatină trebuie redusă (a se vedea formula Calvert) și trebuie monitorizate nadirurile hematologice și funcția renală.

Pacienţii cu valori ale clearance-ului creatininei mai mici de 60 ml/min prezintă risc crescut de mielosupresie severă. Frecvenţa leucopeniei, neutropeniei sau trombocitopeniei severe a fost menţinută la aproximativ 25%, cu următoarele recomandări pentru doze:

| Valoarea iniţială a clearance-ului creatininei | Doza iniţială |
|---|---|
| (Ziua 1) 41-59 ml/min i.v. | 250 mg/$m^2$ |
| 16-40 ml/min | 200 mg/$m^2$ i.v. |

Datele existente privind utilizarea soluţiei injectabile de carboplatină la pacienţii cu clearance de 15 ml/min sau mai mic sunt insuficiente pentru a permite recomandarea unui tratament.

Toate recomandările de dozare de mai sus se aplică pentru cura iniţială de tratament. Dozele ulterioare trebuie ajustate în funcţie de toleranţa pacientului şi de nivelul acceptabil al mielosupresiei.

Tratament în asociere:
Pentru o utilizare optimă a carboplatinei atunci când este administrată în asociere cu alte medicamente mielosupresoare este necesară ajustarea dozelor în funcţie de schema terapeutică şi programul care urmează a fi aplicate.

Pacienţi vârstnici:
La pacienţii cu vârsta peste 65 de ani, este necesară ajustarea dozei de carboplatină la începutul sau în timpul tratamentului, în funcţie de starea clinică generală.

Copii şi adolescenţi
Informaţiile disponibile sunt insuficiente pentru a face o recomandare privind doza la copii şi adolescenţi.

Mod de administrare
Carboplatină Venus trebuie administrată numai pe cale intravenoasă.
Pentru instrucţiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

## 4.3 Contraindicaţii

Carboplatina este contraindicată la:
- hipersensibilitate la substanţa activă sau alți compuși care conțin platină
- pacienți cu mielosupresie severă
- pacienți cu insuficienţă renală severă pre-existentă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), cu excepţia cazului în care medicul şi pacientul sunt de părere că posibilele beneficii ale tratamentului depăşesc riscurile
- pacienți cu tumori hemoragice
- utilizarea concomitentă cu vaccinul pentru febra galbenă (vezi pct. 4.5)

## 4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Carboplatina trebuie administrată de către persoane aflate sub supravegherea unui medic specialist, cu experienţă în utilizarea agenților chimioterapeutici.
Facilitățile de diagnosticare și tratament trebuie să fie ușor accesibile pentru abordarea terapeutică a tratamentului și a posibilelor complicații.

Trebuie monitorizate îndeaproape hemogramele periferice, testele funcției renale și hepatice. Hemoleucograma trebuie efectuată înainte de începerea tratamentului cu carboplatină și la intervale săptămânale după aceea. Medicamentul trebuie întrerupt în cazul în care se observă o depresie anormală a măduvei osoase sau o funcție renală sau hepatică anormală.

În general, tratamentele cu carboplatină nu trebuie repetate mai des decât la fiecare 4 săptămâni pentru a se asigura că a avut loc nadirul hemogramelor și că s-a revenit la un nivel satisfăcător.

Apariția, severitatea și prelungirea toxicității este probabil să fie mai mare la pacienții care au primit anterior un tratament extins cu medicamentul pentru boala lor sau cu cisplatină, care au o stare de performanță slabă și sunt în vârstă avansată. Parametrii funcției renale trebuie evaluați înainte, în timpul și după tratamentul cu carboplatină.

**Mielosupresia**
Mielosupresia ca urmare a tratamentului cu carboplatină este strâns legată de clearance-ul renal al medicamentului. Prin urmare, la pacienții cu funcție renală anormală sau care primesc tratament concomitent cu medicamente nefrotoxice, mielosupresia, în special trombocitopenia, poate fi mai severă și mai prelungită. Dozele inițiale de carboplatină la aceste grupuri de pacienți trebuie reduse corespunzător (vezi pct. 4.2) și efectele trebuie monitorizate cu atenție prin hemograme frecvente între cicluri.

Efectele mielosupresive pot fi adiționale la cele ale chimioterapiei concomitente. Tratamentul combinat cu alte medicamente mielosupresoare poate necesita modificarea dozei/timpului schemelor pentru a minimiza efectele aditive.

**Toxicitate renală**
Incidența și severitatea nefrotoxicității pot crește la pacienții care au funcția renală afectată înainte de tratamentul cu carboplatină. Nu este clar dacă un program adecvat de hidratare ar putea depăși un astfel de efect, dar este necesară reducerea dozei sau întreruperea tratamentului în prezența unei alterări severe a testului funcției renale. Afectarea funcției renale este mai probabilă la pacienții care au prezentat anterior nefrotoxicitate ca urmare a tratamentului cu Cisplatină.

**Reacţii alergice**
Ca și în cazul altor medicamente pe bază de platină, pot apărea reacții alergice care apar cel mai adesea în timpul administrării și care necesită întreruperea perfuziei. Pacienții trebuie observați cu atenție și trebuie inițiat un tratament simptomatic adecvat (inclusiv antihistaminice, adrenalină și/sau glucocorticoizi) și în astfel de cazuri. Reacții încrucișate, uneori letale, au fost raportate cu toți compușii din platină (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate care au progresat către sindromul Kounis (spasm coronar alergic acut care poate duce la infarct miocardic, vezi secțiunea 4.8).

**Toxicitate hematologică**
Leucopenia, neutropenia şi trombocitopenia sunt dependente de doză şi limitează doza. Este recomandată monitorizarea frecventă a numărului celulelor sanguine din sângele periferic, pe parcursul tratamentului cu carboplatină. Acest lucru va monitoriza toxicitatea și va ajuta la determinarea nadirului și a recuperării parametrilor hematologici și va ajuta la ajustarea ulterioară a dozei. Concentraţiile minime apar, în medie, în ziua 21 la pacienţii cărora li se administrează carboplatină în monoterapie şi în ziua 15 la pacienţii cărora li se administrează carboplatină în asociere cu alți agenți chimioterapeutici.

În general, curele intermitente cu doză unică de carboplatină nu trebuie repetate până când valorile leucocitelor, neutrofilelor şi trombocitelor nu revin la normal. Dacă nivelul neutrofilelor scade sub 2.000 de celule/mm3 sau trombocitele sunt mai mici de 100.000 de celule/mm3, atunci trebuie luată în considerare amânarea tratamentului cu carboplatină până când recuperarea măduvei osoase este evidentă. Această recuperare durează de obicei 5 până la 6 săptămâni. Este posibil să fie necesare transfuzii și să se recomande reducerea dozelor pentru tratamentul ulterior.

Anemia este frecventă şi cumulativă, însă rareori necesită o transfuzie.
La pacienții tratați cu carboplatină a fost raportată anemie hemolitică cu prezența anticorpilor serologici induși de medicament. Acest eveniment poate fi fatal.

După câţiva ani de la tratamentul cu carboplatină şi alte tratamente antineoplazice, s-au raportat leucemie promielocitară acută şi sindrom mielodisplazic (SMD)/leucemie mieloidă acută (LMA).

**Sindromul hemolitic-uraemic (SHU)**
Sindromul hemolitic-uraemic (SHU) este o reacție adversă care pune în pericol viața. Carboplatina trebuie întreruptă la primele semne de apariție a oricărei dovezi de anemie hemolitică microangiopatică, cum ar fi scăderea rapidă a hemoglobinei cu trombocitopenie concomitentă, creșterea bilirubinei serice, a creatininei serice, a azotului ureic din sânge sau a LDH. Insuficiența renală poate să nu fie reversibilă la întreruperea tratamentului și poate fi necesară dializa.

**Boală veno-ocluzivă hepatică**
S-au raportat cazuri de boală veno-ocluzivă hepatică (sindrom de obstrucție sinusoidală), dintre care unele au fost letale. Pacienții trebuie monitorizați cu privire la semnele și simptomele unei disfuncții hepatice sau ale hipertensiunii portale, care nu sunt rezultatul evident al metastazelorhepatice.

**Sindrom de liză tumorală (SLT)**
În cadrul experienţei ulterioare punerii pe piaţă, s-a raportat sindromul de liză tumorală (SLT) la pacienţi, ca urmare a utilizării carboplatinei în monoterapie sau în asociere cu alți agenți chimioterapeutici. Pacienţii cu risc crescut de SLT, cum sunt pacienţii cu rată crescută de proliferare, încărcătură tumorală mare şi sensibilitate crescută la agenți citotoxici, trebuie monitorizaţi cu atenţie şi trebuie luate măsurile de precauţie adecvate.

**Neurotoxicitate**
Deşi toxicitatea neurologică periferică este, în general, frecventă şi uşoară, limitată la parestezie şi scăderea reflexelor osteotendinoase, frecvenţa sa este crescută la pacienţi cu vârsta peste 65 de ani

şi/sau la pacienţi trataţi anterior cu cisplatină. Monitorizarea şi examinările neurologice trebuie efectuate la intervale regulate.

Tulburările de vedere, incluzând cecitatea, au fost raportate după utilizarea de carboplatină, în doze mai mari decât dozele recomandate, la pacienţi cu insuficienţă renală.
S-a observat că vederea se recuperează total sau într-un procent semnificativ, în decurs de câteva săptămâni după întreruperea acestor doze mari.

**Sindrom de leucoencefalopatie reversibilă posterioară (SLRP)**
S-au raportat cazuri de sindrom de leucoencefalopatie reversibilă posterioară (SLRP) la pacienții cărora li s-a administrat carboplatină în asociere cu alte chimioterapice. SLRP este o afecțiune neurologică rară, reversibilă (după întreruperea tratamentului) și cu evoluție rapidă, care poate include crize convulsive, hipertensiune arterială, cefalee, confuzie, cecitate, precum și alte tulburări vizuale şi neurologice (vezi pct. 4.8). Diagnosticul de SLRP se stabilește după ce a fost confirmat prin teste de imagistică cerebrală, de preferat prin RMN (Rezonanţă Magnetică Nucleară).

**Utilizarea la vârstnici**
În studii în cadrul cărora s-a administrat tratament asociat cu carboplatină şi ciclofosfamidă, probabilitatea ca pacienţii vârstnici trataţi cu carboplatină să dezvolte trombocitopenie severă a fost mai mare decât în cazul pacienţilor mai tineri. Întrucât funcţia renală este adesea scăzută la vârstnici, aceasta trebuie avută în vedere atunci când se stabileşte doza.

**Ototoxicitate**
Au fost raportate defecte auditive în timpul tratamentului cu carboplatină. Ototoxicitatea poate fi mai pronunțată la copii și este mai probabil să fie observată la pacienții trataţi anterior cu cisplatină. Au fost raportate cazuri de pierdere a auzului cu debut întârziat la pacienții copii și adolescenți. Se recomandă o urmărire audiometrică pe termen lung la această categorie de pacienți.

**Alte atenționări**
Administrarea de vaccinuri cu virusuri vii sau cu virusuri vii atenuate, la pacienţi cu imunitate compromisă din cauza medicamentelor chimioterapice, inclusiv carboplatină, poate determina infecţii grave sau letale. Vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii trebuie evitată în cazul pacienţilor cărora li se administrează carboplatină.
Pot fi administrate vaccinuri cu virusuri moarte sau inactivate; cu toate acestea, răspunsul la astfel de vaccinuri poate fi diminuat.

Echipamentele care conţin aluminiu nu trebuie utilizate în timpul preparării şi administrării carboplatinei (vezi pct. 4.5).

## 4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Carboplatina poate interacționa cu aluminiul, formând un precipitat negru. Nu trebuie utilizate pentru prepararea sau administrarea medicamentului acele, seringile, cateterele sau seturile pentru administrare intravenoasă care conţin elemente din aluminiu şi care ar putea ajunge în contact cu carboplatina.

Din cauza riscului trombotic crescut în cazul afecţiunilor tumorale, se utilizează frecvent tratament anticoagulant. Variabilitatea intra-individuală crescută a coagulabilităţii în timpul afecţiunilor, precum şi eventualitatea interacţiunii dintre anticoagulantele orale şi chimioterapia anti-cancer, necesită, o creștere a frecvenței de monitorizare a INR dacă un pacient este tratat cu anticoagulante orale.

Asociere contraindicată
Vaccin împotriva febrei galbene: risc de boală vaccinală generalizată letală (vezi pct. 4.3).

Asocieri nerecomandate
- Vaccinuri cu virusuri vii atenuate (exceptând vaccinul împotriva febrei galbene): risc de

boală sistemică, posibil letală. Riscul este mai crescut la pacienţi care prezintă deja imunosupresie, din cauza afecţiunii preexistente. În cazul în care este disponibil un vaccin cu virus inactiv (poliomielită), se recomandă utilizarea acestuia.

- Fenitoină, fosfenitoină: risc de exacerbare a convulsiilor (rezultat ca urmare a scăderii absorbţiei digestive a fenitoinei, din cauza administrării medicamentului citotoxic), risc de toxicitate crescută sau pierdere a eficacităţii medicamentului citotoxic (din cauza creşterii metabolizării hepatice, determinată de fenitoină).

Asocieri care trebuie monitorizate
- Ciclosporină (şi prin extrapolare, tacrolimus şi sirolimus): Imunosupresie excesivă, cu risc de limfoproliferare.
- Tratamentul concomitent cu medicamente nefrotoxice sau ototoxice, cum ar fi amino-glicozidele, vancomicina, capreomicina și diureticele, poate crește sau exacerba toxicitatea, în special la pacienții cu insuficiență renală, din cauza modificărilor induse de carboplatină în clearance-ul renal.
- Diuretice de ansă: utilizarea concomitentă a carboplatinei cu diuretice de ansă trebuie ţinută sub observaţie din cauza nefrotoxicităţii şi ototoxicităţii cumulative.

Tratamentul combinat cu alți agenți mielosupresori poate necesita modificări ale dozelor sau reprogramarea dozelor pentru a minimiza efectele mielosupresoare aditive.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă / Contracepția la bărbați și femei
Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie informate despre potențialul pericol pentru făt și ar trebui sfătuite să evite să rămână gravide, folosind metode contraceptive eficiente. Datorită potențialului genotoxic al carboplatinei, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timp ce sunt tratate cu carboplatină timp de 7 luni după terminarea tratamentului.
Bărbaților li se recomandă să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și să nu conceapă un copil în timpul tratamentului cu carboplatină și timp de 4 luni după terminarea tratamentului.

Sarcina
Siguranța utilizării carboplatinei în timpul sarcinii nu a fost stabilită. Studii efectuate la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Carboplatina poate afecta fătul dacă este administrată la femei gravide. Carboplatina nu trebuie administrată în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar și dacă beneficiul potențial depășește riscurile potențiale pentru făt.

Alăptarea
Carboplatina și metaboliții săi sunt eliminați în laptele uman. Pentru a evita posibilele efecte nocive la sugar, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu carboplatină și o lună după ultima doză.

Fertilitatea
Supresia gonadelor, având ca rezultat amenoree sau azoospermie, poate apărea la pacienţi cărora li se administrează tratament antineoplazic. Aceste efecte par a fi dependente de doză şi de durata tratamentului şi pot fi ireversibile. Anticiparea gradului de supresie a funcţiei testiculare sau ovariene indusă de utilizarea asocierilor mai multor medicamente antineoplazice este complicată, de aceea este dificilă evaluarea efectelor fiecărui medicament în parte.

Înainte de inițierea terapiei, atât pacienții de sex masculin, cât și cei de sex feminin ar trebui să solicite sfaturi cu privire la conservarea fertilității lor din cauza posibilității infertilității ireversibile cauzate de terapia cu carboplatină.

## 4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii cu privire la efectele asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. Cu toate acestea, carboplatina poate provoca greaţă, vărsături, tulburări ale vederii şi ototoxicitate; prin urmare, pacienţii trebuie avertizaţi asupra potenţialelor efecte ale acestor reacţii asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacţii adverse

Frecvenţa reacţiilor adverse raportate se bazează pe date cumulative obţinute de la 1893 de pacienţi cărora li s-a administrat carboplatină în monoterapie şi pe experienţa de după punerea pe piaţă. Lista este prezentată în funcţie de clasificarea pe aparate, sisteme şi organe, utilizând termenii MedDRA, iar frecvenţa este prezentată utilizând următoarele categorii:

Foarte frecvente (≥1/10)
Frecvente (≥1/100 şi <1/10)
Mai puţin frecvente (≥1/ 1000 şi <1/100)
Rare (≥1/10 000 şi <1/1 000)
Foarte rare (<1/10 000)
Cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)

| **Aparate, sisteme şi organe** | **Frecvenţă** | **Termen MedDRA** |
|---|---|---|
| Infecţii şi infestări | Frecvente | Infecţii* |
| | Cu frecvenţă necunoscută | Pneumonie |
| Tumori benigne, maligne şi nespecificate (incluzând chisturi şi polipi) | Cu frecvenţă necunoscută | Afecţiuni maligne secundare datorate tratamentului |
| Tulburări hematologice şi limfatice | Foarte frecvente | Trombocitopenie, neutropenie, leucopenie, anemie |
| | Frecvente | Hemoragie* |
| | Cu frecvenţă necunoscută | Insuficienţă medulară, sindrom hemolitic uremic, anemie hemolitică* |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Frecvente | Hipersensibilitate, reacţie de tip anafilactoid |
| | Rare | Angioedem |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie | Rare | Hiponatremie, anorexie |
| | Cu frecvenţă necunoscută | Deshidratare, sindrom de liză tumorală |
| Tulburări ale sistemului nervos | Frecvente | Neuropatie periferică, parestezie, scăderea reflexelor osteotendinoase, tulburări senzoriale, disgeuzie |
| | Cu frecvenţă necunoscută | Accident cerebrovascular*, sindrom de leucoencefalopatie reversibilă posterioară (SLRP) |
| Tulburări oculare | Frecvente | Tulburări vizuale |
| | Rare | Pierderea vederii |
| | Cu frecvenţă necunoscută | Neurită optică |

| | | |
|---|---|---|
| Tulburări acustice şi vestibulare | Cu frecvenţă necunoscută | Ototoxicitate (scădere subclinică a acuității auditive, constând în pierderea auzului la frecvențe înalte (4000-8000 Hz)) |
| Tulburări cardiace | Frecvente | Tulburări cardiovasculare* |
| | Cu frecvenţă necunoscută | Insuficienţă cardiacă*, boli coronariene ischemice, sindromul Kounis (angină alergică vasospastică) |
| Tulburări vasculare | Cu frecvenţă necunoscută | Embolie*, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, boala veno-ocluzivă** |
| Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale | Frecvente | Tulburări respiratorii, boală pulmonară interstiţială, bronhospasm |
| Tulburări gastrointestinale | Foarte frecvente | Vărsături, greaţă, durere abdominală |
| | Frecvente | Diaree, constipaţie, afecţiuni ale mucoasei |
| | Cu frecvenţă necunoscută | Stomatită, pancreatită |
| Tulburări hepatobiliare | Cu frecvenţă necunoscută | Disfuncție hepatica severă |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | Frecvente | Alopecie, afecţiuni cutanate |
| | Cu frecvenţă necunoscută | Urticarie, erupție cutanată, eritem, prurit |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv | Frecvente | Tulburări musculo-scheletice |
| | Mai puțin frecvente | Mialgie, atralgie |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare | Foarte frecvente | Insuficiență renală |
| | Frecvente | Tulburări urogenitale, hiperuricemie |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | Frecvente | Astenie |
| | Mai puțin frecvente | Febră și frisoane fără dovezi de infecție |
| | Cu frecvenţă necunoscută | Necroză la locul de injectare, reacţie la locul de injectare, extravazare la locul de injectare, eritem la locul de injectare, stare generală de rău |
| Investigaţii | Foarte frecvente | Scăderea clearance-ului renal al creatininei, uree din sange crescută, creşterea concentraţiei fosfatazei alcaline din sânge, creşterea concentraţiei aspartataminotransferazei, tulburări ale testelor pentru funcţia hepatică, hiponatriemie, hipopotasemie, hipocalcemie și hipomagneziemie |
| | Frecvente | Hiperbilirubinemie, hipercreatininemie, hiperuricemie |

*Letale la < 1%, evenimentele cardiovasculare letale la < 1% au inclus, asociat, insuficienţă cardiacă, embolie şi accident cerebrovascular.

**Tulburări hematologice şi limfatice**

Mielosupresia reprezintă toxicitatea care limitează doza pentru carboplatină soluţie injectabilă. La pacienţi cu valori normale ale concentraţiilor iniţiale, trombocitopenie cu număr de trombocite sub 50 000/mm$^3$ apare la 25% dintre pacienţi, neutropenie cu număr de granulocite sub 1 000/mm$^3$ la 18% dintre pacienţi şi leucopenie cu număr de leucocite sub 2000/mm$^3$ la 14% dintre pacienţi. Limita inferioară apare, de obicei, în ziua 21. Mielosupresia poate fi agravată de asocierea soluţiei injectabile

de carboplatină cu alte medicamente sau forme de tratament mielosupresive.

Mielotoxicitatea este mai gravă la pacienţi cărora li s-a administrat anterior tratament, în special pacienţi care au fost trataţi cu cisplatină şi la pacienţi cu insuficienţă renală. Pacienţii cu status de performanţă scăzut au prezentat, de asemenea, o incidenţă crescută a leucopeniei şi trombocitopeniei. Aceste efecte, deşi de obicei reversibile, au avut ca rezultat infecţii şi complicaţii hemoragice la 4% şi, respectiv, 5% dintre pacienţii cărora li s-a administrat soluţie injectabilă de carboplatină. Aceste complicaţii au avut ca rezultat decesul, la mai puţin de 1% din pacienţi.

Anemia cu valori ale hemoglobinei mai mici de 8 g/dl a fost observată la 15% dintre pacienţii cu valori iniţiale normale. Incidenţa anemiei creşte cu creşterea expunerii la carboplatină soluţie injectabilă.
Mielosupresia poate fi mai severă și mai prelungită la pacienții cu insuficiență renală, tratament anterior extensiv, stare de performanță slabă și vârstă peste 65 de ani.
La dozele maxime tolerate de carboplatină administrat ca agent unic, trombocitopenia, cu un număr de trombocite la nadir mai mic de 50 x $10^9$/l, apare la aproximativ o treime dintre pacienți. Nadirul apare de obicei între zilele 14 și 21, cu recuperare în termen de 35 de zile de la începerea tratamentului. Leucopenia a apărut, de asemenea, la aproximativ 20% dintre pacienți, dar recuperarea acesteia din ziua nadirului (ziua 14-28) poate fi mai lentă și apare de obicei în termen de 42 de zile de la începerea tratamentului. Neutropenia cu un număr de granulocite sub 1 x $10^9$/l apare la aproximativ o cincime dintre pacienți. Valori ale hemoglobinei sub 9,5 mg/100 ml au fost observate la 48% dintre pacienții cu valori normale la linia de bază.

**Tumori benigne, maligne şi nespecificate (incluzând chisturi şi polipi)**

Au fost raportate afecţiuni maligne secundare după terapii combinate citostatice care conţin carboplatină.

**Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale**

Foarte rare: fibroză pulmonară, manifestată prin opresiune toracică și dispnee. Acest lucru trebuie luat în considerare dacă este exclusă o stare de hipersensibilitate pulmonară (a se vedea Tulburări generale de mai jos).

**Tulburări gastro-intestinale**

Vărsăturile s-au raportat la 65% dintre pacienţi, iar la aproximativ o treime dintre aceştia, sunt severe. Greaţa apare la încă 15%. Pacienţii cărora li s-a administrat anterior tratament (în special, pacienţii cărora li s-a administrat anterior tratament cu cisplatină) par a fi mai predispuşi la apariţia vărsăturilor. Greaţa şi vărsăturile apar, în general, în decurs de până la 6-12 ore după administrarea carboplatinei, răspund la sau pot fi prevenite cu ajutorul medicaţiei antiemetice și dispar în decurs de 24 de ore.
Vărsăturile apar, cu precădere, atunci când carboplatina soluţie injectabilă este administrată în asociere cu alte medicamente emetogene.

Celelalte reacţii adverse gastrointestinale au fost durere la 8% dintre pacienţi, diaree şi constipaţie la 6% dintre pacienţi.

**Tulburări ale sistemului nervos**

Neuropatia periferică (în principal, parestezie şi scădere a reflexelor osteotendinoase) a apărut la 4% dintre pacienţii cărora li s-a administrat carboplatină soluţie injectabilă. Se pare că pacienţii cu vârsta mai mare de 65 de ani şi pacienţii cărora li s-a administrat anterior tratament cu cisplatină, precum şi cei care primesc tratament prelungit cu carboplatină soluţie injectabilă, prezintă un risc crescut.

La 1% dintre pacienţi, s-au produs tulburări senzoriale semnificative clinic (adică, tulburări vizuale şi modificări ale gustului).

Frecvenţa globală a reacţiilor adverse neurologice pare a fi crescută la pacienţii cărora li se administrează soluţie injectabilă de carboplatină în asociere. Acest fapt poate fi asociat, de asemenea, cu o expunere cumulativă de lungă durată. Parastezeniile prezente înainte de tratament, în special dacă sunt cauzate de cisplatină, pot persista sau se pot agrava în timpul tratamentului cu carboplatină (vezi pct. 4.4).

**Tulburări oculare**

Tulburările vizuale, inclusiv pierderea vederii, sunt de obicei asociate cu tratamentul cu doze mari la pacienții cu insuficiență renală.

**Tulburări acustice şi vestibulare**

Foarte frecvente:
O scădere subclinică a acuității auditive în domeniul frecvențelor înalte (4000-8000 Hz), determinată prin audiogramă, a apărut la 15% dintre pacienți. Au fost raportate cazuri foarte rare de hipoacuzie.

Frecvente:
Tinitus a fost, de asemenea, raportat frecvent. Pierderea auzului ca urmare a tratamentului cu cisplatină poate duce la simptome persistente sau care se agravează. La doze mai mari decât cele recomandate, în comun cu alți agenți ototoxici, s-a raportat apariția unei pierderi de auz semnificative din punct de vedere clinic la pacienții copii și adolescenți atunci când se administrează carboplatină.

**Tulburări hepatobiliare**

Au fost observate tulburări ale funcţiei hepatice la pacienţi cu valori iniţiale normale, incluzând creşterea bilirubinei totale la 5%, a SGOT la 15% şi a fosfatazei alcaline la 24% dintre pacienţi. Aceste tulburări au fost, în general, uşoare şi reversibile la aproximativ o jumătate dintre pacienţi.

În cazul unui număr limitat de pacienţi cărora li se administrează doze foarte mari de carboplatină soluţie injectabilă şi transplant autolog de măduvă osoasă, au fost raportate modificări severe ale testelor funcţiei hepatice.
Cazuri de necroză acută, fulminantă a celulelor hepatice au apărut după administrarea de doze mari de carboplatină.

**Tulburări renale şi ale căilor urinare**

Atunci când se administrează în doze uzuale, apar, mai puţin frecvent, rezultate anormale ale testelor pentru funcţia renală, deşi carboplatina soluţie injectabilă a fost administrată fără a fi însoţită de hidratare cu volume mari de lichide şi/sau de diureză forţată. La 6% dintre pacienţi creşte creatininemia, la 14% dintre pacienţi creşte azotul ureic sanguin şi la 5% dintre pacienţi creşte acidul uric. La aproximativ jumătate dintre pacienţi, aceste reacţii sunt, în mod obişnuit, uşoare şi reversibile. Clearance-ul creatininei s-a demonstrat a fi cea mai sensibilă metodă de determinare a funcţiei rinichilor la pacienţii cărora li se administrează carboplatină soluţie injectabilă. Douăzeci şi şapte procente (27%) din pacienţii care au avut o valoare iniţială de 60 ml/min sau mai mare au prezentat o scădere sub această valoare în timpul tratamentului cu carboplatină soluţie injectabilă. Incidența și severitatea nefrotoxicității pot să crească la pacienţii care au avut funcția renală afectată anterior tratamentului cu carboplatină.

Foarte frecvente*:* Toxicitatea renală nu este, de obicei, limitatoare de doză la pacienții care primesc carboplatină și nici nu necesită măsuri preventive, cum ar fi hidratarea cu volume mari de lichide sau diureza forțată.

Frecvente: Insuficiența funcției renale, definită prin scăderea clearance-ului creatininei sub 60

ml/min.

**Tulburări ale sistemului imunitar**

Reacţii de tip anafilactic, uneori letale, pot să apară cel mai adesea în decurs de câteva minute după injectarea medicamentului: edem facial, dispnee, tahicardie, hipotensiune arterială, urticarie, şoc anafilactic, bronhospasm.

De asemenea, a fost raportată febră fără o cauză aparentă.

**Afecțiuni ale pielii și ale țesutului subcutanat**

Au fost observate erupții cutanate eritematoase, febră și prurit. Acestea au fost reacții similare cu cele observate după tratamentul cu cisplatină, dar în câteva cazuri nu a fost prezentă reactivitate încrucișată.

**Investigații diagnostice**

Scăderi ale concentrațiilor serice de sodiu, potasiu, calciu și magneziu apar la 29%, 20%, 22% și, respectiv, 29% dintre pacienți. În special, au fost raportate cazuri de hiponatremie precoce. Pierderile de electroliți sunt minore și de cele mai multe ori au o evoluție fără simptome clinice.

**Tulburări cardiace**

Au fost raportate cazuri izolate de incidente cardiovasculare (insuficiență cardiacă, embolie), precum și cazuri izolate de accidente cerebrovasculare.

**Tulburări generale și la nivelul locului de administrare**

Au fost raportate reacții la locul de injectare (arsură, durere, înroșire, umflături, urticarie, necroză în legătură cu extravazarea).
Ocazional au fost observate febră, frisoane și mucozită.

**Tulburări hepatobiliare**

Foarte frecvente*:* Nivelul fosfatazei alcaline este crescut mai frecvent decât SGOT, SGPT sau bilirubina totală. Majoritatea acestor anomalii regresează spontan în cursul tratamentului.

Rare: Au fost raportate disfuncții hepatice severe (inclusiv necroză hepatică acută) după administrarea unor doze de carboplatină mai mari decât cele recomandate.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, Sector 1
București 011478-RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

## 4.9 Supradozaj

Nu a apărut niciun supradozaj în timpul studiilor clinice.

**Simptome:**
Simptomele pot include mielosupresie, afectarea funcției renale, hepatice și auditive. Rapoartele privind doze de până la 1600mg/ $m^2$ indică faptul că pacienții se simt extrem de rău, cu diaree și apariția alopeciei. Utilizarea unor doze de carboplatin mai mari decât cele recomandate a fost asociată cu pierderea vederii (vezi pct. 4.4).

**Management:**
Nu se cunoaște niciun antidot pentru supradozajul cu carboplatină. Totuși, dacă este necesar, pacientul poate avea nevoie de tratament de susținere referitor la mielosupresie, afectarea funcției renale, hepatice și auditive.

## 5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice, compuşi de platină, codul ATC: L01XA02.

Carboplatina, la fel ca cisplatina, interferă cu legăturile încrucișate intracatenare și intercatenare ale ADN-ului în celulele expuse la medicament. Reactivitatea ADN-ului a fost corelată cu citotoxicitatea.

Copii şi adolescenţi: siguranţa şi eficacitatea administrării la copii nu au fost stabilite.

### 5.2 Proprietăţi farmacocinetice

După administrarea carboplatinei la om, există o corelaţie liniară între doză şi concentraţiile plasmatice ale platinei totale şi platinei libere, ultra-filtrabile. De asemenea, aria de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie de timp pentru platina totală arată o corelaţie liniară cu doza, atunci când clearance-ul creatininei ≥ 60 ml/min.

Administrarea de doze repetate pe parcursul a patru zile consecutive nu a produs o acumulare de platină în plasmă.

Absorbție
După o perfuzie de 1 oră (20-520 mg/$m^2$), nivelurile plasmatice ale platinei totale și ale platinei libere (ultra-filtrabile) scad bifazic, urmând o cinetică de ordinul întâi. Pentru platina liberă, timpul de înjumătățire în faza inițială (t alfa) este de aproximativ 90 de minute, iar în faza ulterioară (t beta) de aproximativ 6 ore. Toată platina liberă este sub formă de carboplatină în primele 4 ore după administrare.

Eliminare
Carboplatina se excretă în principal prin filtrare glomerulară în urină, cu o recuperare de 65% dintr-o doză în 24 de ore. Cea mai mare parte a medicamentului este excretată în primele 6 ore. Aproximativ 32% dintr-o anumită doză de carboplatină este excretată neschimbată.

Distribuţie
Legarea proteică a carboplatinei atinge 85-89% în 24 de ore de la administrare, deși în primele 4 ore, doar până la 29% din doză este legată de proteine. Pacienții cu funcție renală deficitară pot necesita ajustări ale dozei din cauza farmacocineticii modificate a carboplatinei.

Clearance-ul carboplatinei la copii şi adolescenţi variază de 3 până la 4 ori. În ceea ce priveşte pacienţii adulţi, datele din literatura de specialitate sugerează faptul că funcţia renală poate contribui la modificarea clearance-ului carboplatinei.

### 5.3 Date preclinice de siguranţă

Carboplatina s-a dovedit a fi embriotoxică şi teratogenă la şobolani. Aceasta este mutagenă *in vivo* şi *in vitro* şi, deşi potenţialul carcinogen al carboplatinei nu a fost studiat, carcinogenitatea a fost raportată pentru compuşi cu mecanisme de acţiune şi mutagenitate similare.

## 6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienţilor

Apă pentru preparate injectabile

### 6.2 Incompatibilităţi

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepţia celor menţionate la pct. 6.6.

Carboplatina poate interacţiona cu aluminiul şi poate forma un precipitat negru. Acele, seringile, cateterele sau seturile pentru administrare intravenoasă care conţin componente din aluminiu şi care ar putea ajunge în contact cu carboplatina, nu trebuie utilizate pentru prepararea sau administrarea acesteia. Precipitarea poate duce la o scădere a activităţii antineoplazice (vezi pct. 4.5).

### 6.3 Perioada de valabilitate

Flacoanele nedeschise:
2 ani

După diluare:
Stabilitatea chimică şi fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 de ore la temperatura camerei și 30 de ore la 2-8 ˚C.
Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioada şi condiţiile de păstrare înaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului şi, în mod normal, nu trebuie să depăşească 24 de ore la 2˚C-8˚C, cu excepţia cazului în care diluarea a fost realizată în condiţii de asepsie, controlate şi validate.

### 6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A nu se pastra la frigider sau congela.
A se păstra flaconul în cutia exterioară pentru a fi protejat de lumină.
Pentru condițiile de păstrare a medicamentului diluat, vezi pct. 6.3.

### 6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Carboplatin este furnizat în flacoane din sticlă turnată de tip I, cu o capacitate de 20 ml sau 50 ml, închise cu dopuri de cauciuc omniflex și sigilate cu capsa de aluminiu detasabila.
Fiecare flacon de 20 ml conține carboplatin 150 mg/15 ml (10 mg/ml).
Fiecare flacon de 50 ml conține carboplatin 450 mg/45 ml (10 mg/ml).

Mărime ambalaj: 1 flacon.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### 6.6 Instrucţiuni speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Acest medicament este numai pentru o singură utilizare.

**Contaminare**

În cazul în care carboplatina intră în contact cu ochii sau pielea, se spală zona afectată cu cantități mari de apă sau ser fiziologic. Poate fi utilizată o cremă neiritantă pentru a trata înțepăturile tranzitorii de la nivelul pielii. Trebuie solicitat un consult medical, în cazul în care sunt afectaţi ochii.

**Eliminare**
Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**Diluare**
Medicamentul trebuie diluat înainte de perfuzare cu soluție de dextroză 5 % sau soluție de clorură de sodiu 0,9 %, până la concentrații de până la 0,5 mg/ml.

Ghid pentru manipularea în siguranţă a medicamentelor antineoplazice:

1. Carboplatina trebuie pregătită pentru administrare numai de către personalul instruit în utilizarea în siguranţă a medicamentelor chimioterapeutice.
2. Această acţiune trebuie să se desfăşoare într-un spaţiu special destinat.
3. Trebuie purtate mănuşi, mască pentru faţă şi îmbrăcăminte de protecţie adecvate.
4. Trebuie luate măsuri de precauţie pentru a evita contactul accidental dintre medicament şi ochi. În caz de contact cu ochii, a se spăla cu apă şi/sau ser fiziologic.
5. Preparatul citotoxic nu trebuie manipulat de gravide.
6. Trebuie acordată o îngrijire adecvată şi trebuie luate măsuri de precauţie pentru eliminarea obiectelor (seringi, ace, etc.) utilizate pentru reconstituirea medicamentelor citotoxice. Excesul de substanţă şi deşeurile umane pot fi eliminate prin plasarea în saci din polietilenă dublu sigilaţi şi incinerarea la o temperatură de 1000˚C. Deșeurile lichide pot fi spălate cu cantități abundente de apă.
7. Suprafaţa de lucru trebuie acoperită cu hârtie absorbantă, plastifiată pe suprafaţa inferioară, de unică folosinţă.
8. A se utiliza dispozitive Luer-Lock pentru toate seringile şi seturile de administrare. Se recomandă ace mari, pentru a reduce la minimum presiunea şi posibilitatea formării de bule de aer. Posibilitatea formării de bule de aer poate fi redusă, de asemenea, prin utilizarea unui ac de ventilare.

## 7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Venus Pharma GmbH
Am Bahnhof 1-3
59368 Werne
Germania

## 8. NUMĂRUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

17022/2026/01-02

## 9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2026

## 10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2026