

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Carboplatin Teva 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține carboplatină 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

Soluție limpede, incoloră, practic lipsită de particule în suspensie.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Carcinom ovarian de origine epitelială avansat, ca medicație de primă linie sau ca medicație de linia a doua în caz de eșec la alte tratamente.

Carcinom pulmonar cu celule mici, în asociere cu alte chimioterapice anticanceroase.

4.2 Doze și mod de administrareDoze

Doza recomandată la pacienții netratați anterior, cu funcție renală normală (adică clearance de creatinină > 60 ml/min) este 400 mg/m², în perfuzie cu durata de 15-60 minute. Formula Calvert, expusă mai jos, poate fi utilizată alternativ pentru determinarea dozei:

Doza (mg) = ASC țintă (mg/ml x min) x [RFG ml/min + 25], unde ASC este aria de sub curbă, RFG este rata de filtrare glomerulară.

Doza (mg) = ASC țintă (mg/ml x min) x [RFG ml/min + 25]		
ASC țintă	Tip de chimioterapie	Statusul pacientului de tratat
5-7 mg/ml .min	Carboplatină în	Netratat anterior

	monochimioterapie	
4-6 mg/ml .min	Carboplatină în monochimioterapie	Tratat anterior
4-6 mg/ml .min	Carboplatină cu ciclofosfamidă	Netratat anterior

Notă: Doza de carboplatină calculată conform formulei Calvert nu este calculată în mg/m² ci în mg. Formula Calvert nu trebuie folosită la pacienții care au fost tratați anterior extensiv**.

** tratat anterior extensiv înseamnă pacient tratat anterior cu oricare dintre:

- Mitomicină C
- Nitrozuree,
- Combinația doxorubicină/ciclofosfamidă/cisplatin
- Polichimioterapie de 5 sau mai mulți agenți citotoxici
- Radioterapie ≥ 4500 razi (45Gy) pe un câmp de 20x20 cm sau pe mai multe câmpuri

Tratamentul cu carboplatină trebuie întrerupt în cazul observării lipsei răspunsului tumoral, progresiei bolii sau intoleranță la tratament.

Tratamentul nu trebuie repetat mai devreme de 4 săptămâni de la ultima administrare de carboplatină și până când numărul neutrofilelor nu este mai mare de 2000/mm³ și cel al trombocitelor nu este mai mare de 100000/mm³.

Pacienții cu factori de risc precum mielosupresie tratată anterior sau status de performanță deteriorat (ECOG-Zubrod 2-4 sau Karnofsky sub 80%) vor primi o doză redusă cu 20-25% față de cea inițială.

Se recomandă monitorizarea hemoleucogramei săptămânal la primele administrări de carboplatină pentru a evalua o eventuală ajustare de doză la administrările ulterioare.

Insuficiență renală

Pacienții cu valori ale clearance-ului creatininei mai mici de 60 ml/min prezintă cel mai mare risc de apariție a mielosupresiei. Utilizarea adecvată a carboplatinei la pacienții cu disfuncție renală presupune monitorizarea frecventă a funcției hematologice și renale.

În cazul în care rata de filtrare glomerulară scade sub 20 ml/min, administrarea carboplatinei este contraindicată.

Administrare în polichimioterapie

Doza optimă de carboplatină în asociere cu alte medicamente mielosupresoare trebuie modificată în funcție de regimul și schema terapeutică a celorlalte citostatice utilizate.

Vârstnici

La pacienții vârstnici (cu vârsta peste 65 de ani) poate fi necesară ajustarea dozei, în funcție de situația clinică și biologică a pacientului.

Copii și adolescenți

Nu există suficiente informații pentru a susține recomandări de dozaj la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Carboplatina trebuie administrată exclusiv intravenos, după diluare conform indicațiilor de la pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Carboplatina este contraindicată la pacienții cu:

- antecedente de hipersensibilitate sau reacții alergice severe la carboplatină sau la alte medicamente care conțin platină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- mielosupresie severă,
- insuficiență renală severă preexistentă (clearance-ul creatininei < 20 ml/min),
- tumori hemoragice,
- vaccinare împotriva febrei galbene (vezi pct. 4.5)
- alăptare

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări

Administrarea carboplatinei se va face de către personal sanitar specializat, sub stricta supraveghere a unui medic oncolog. Aceasta se va face în unități medicale specializate în diagnosticarea și tratarea tuturor reacțiilor adverse specifice.

Toxicitate hematologică

Mielosupresia indusă de carboplatină este direct relaționată de clearance-ul renal. Pacienții cu afectarea funcției renale sau cei care primesc concomitent alte tratamente nefrotoxice sunt mai predispuși în a dezvolta mielosupresie mai accentuată și mai prelungită. Prin urmare, parametrii renali trebuie monitorizați înaintea, în timpul și după administrarea carboplatinei.

Administrarea carboplatinei nu trebuie repetată în mod normal mai repede de 1 lună. Trombocitopenia, leucopenia și anemia pot să apară după administrarea de carboplatină. Hemoleucograma trebuie monitorizată frecvent înaintea, în cursul și după administrarea tratamentului cu carboplatină. Aceasta va permite identificarea potențialelor toxicități și a maximumului acestora, administrarea unui tratament suportiv adecvat și ajustarea corectă a dozelor următoare.

Numărul minim de trombocite este înregistrat între zilele 14-21 de la administrarea inițială. O scădere mai accentuată poate fi înregistrată la pacienții care au primit anterior terapii mielosupresive. În acest caz cea mai mare scădere a elementelor figurate albe are loc între zilele 14-28 de la administrare. Dacă nivelul leucocitelor scade sub 2000 elemente/mm³ sau numărul trombocitelor scade sub 100000/mm³ trebuie avută în vedere postpunerea următoarei administrări de carboplatină până la recuperarea totală hematologică. Această perioadă de recuperare durează de obicei 5-6 săptămâni. Uneori pot fi necesare transfuzii și trebuie avută în vedere și o reducere a dozelor la administrările ulterioare.

La pacienții tratați cu carboplatină s-a raportat anemie hemolitică, însoțită de prezența anticorpilor serologici induși de medicament. Acest eveniment poate fi letal.

Administrarea de carboplatină cu alte medicamente mielosupresive trebuie evaluată în detaliu atât din punct de vedere al dozelor cât și din punctul de vedere al secvențialității temporale. Pacienții la care apare mielosupresie pot necesita uneori transfuzii.

Mielosupresia poate fi asociată cu alte reacții adverse determinate de chimioterapia concomitentă. Pacienții cu mielosupresie severă și persistentă au un risc mare de complicații infecțioase, inclusiv cazuri fatale (vezi pct. 4.8). În acest caz, administrarea carboplatinei trebuie întreruptă și se recomandă ajustarea dozei sau încetarea tratamentului.

După câțiva ani de la terapia cu carboplatină și alte tratamente antineoplazice s-au raportat leucemie progranulocitară acută și sindrom mielodisplazic (SMD)/leucemie granulocitară acută (LGA).

Sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR)

Au fost raportate cazuri de sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR) la pacienții tratați cu carboplatină în asocieră cu chimioterapie. SLPR este o afecțiune neurologică rară, cu evoluție rapidă și

reversibilă la încetarea tratamentului, care se manifestă prin convulsii, hipertensiune arterială, cefalee, confuzie, orbire și alte tulburări vizuale și neurologice (vezi pct. 4.8). Diagnosticul SLPR se confirmă prin imagistică cerebrală, preferabil RMN (rezonanță magnetică nucleară).

Sindrom hemolitic uremic (SHU)

Sindromul hemolitic uremic este o reacție adversă care poate pune în pericol viața. Tratamentul cu carboplatină trebuie întrerupt la primul semn de anemie hemolitică microangiopatică, precum scăderea rapidă a concentrației hemoglobinei, asociată cu trombocitopenie, creștere a bilirubinemiei, creatininemiei și ureei serice sau a LDH. Este posibil ca insuficiența renală să nu fie reversibilă la încetarea tratamentului, putând fi necesară dializa.

Toxicitate digestivă

Carboplatina poate provoca greață și vărsături. Administrarea antiemeticelor ca și pre-medicație s-a dovedit eficientă în reducerea incidenței și intensității acestor reacții adverse.

Insuficiență renală și hepatică

Doze foarte mari de carboplatină (doze de 5 ori mai mari decât cea recomandată în monochimioterapie) pot determina disfuncții renale și hepatice. Nu este clar dacă un program de hidratare riguros condus poate compensa disfuncția renală. Reducerea dozelor sau chiar oprirea chimioterapiei este uneori necesară la apariția insuficienței renale sau hepatice moderată sau severă (vezi pct. 4.8).

Incidența și severitatea nefrotoxicității pot să fie crescute la pacienții cu disfuncții renale anterioare tratamentului cu carboplatină. Disfuncția renală este mai probabilă la pacienții cu nefrotoxicitate manifestă la administrarea anterioară de cisplatin. Deși nu există dovezi clinice clare, este recomandat ca tratamentul cu carboplatină să nu fie asociat cu administrarea de aminoglicozide sau alte medicamente nefrotice.

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 metastazelor hepatice.

Reacții alergice

Administrarea de carboplatină a fost asociată rareori cu apariția unor reacții alergice precum: rash eritematos, febră sau prurit. Rareori au fost raportate anafilaxie, angioedem sau reacții anafilactoide inclusiv bronhospasm, urticarie sau edem facial. Acestea au fost similare cu cele apărute la administrarea altor compuși pe bază de platină și au apărut la câteva minute de la începerea administrării. Incidența reacțiilor alergice poate crește în cazul expunerii anterioare la săruri de platină, dar pot să apară și la administrarea de carboplatină ca primă administrare. Pacienții trebuie monitorizați atent și trebuie luate măsuri de terapie suportivă imediat (antihistaminice, adrenalină și/sau glucocorticoizi).

Neurotoxicitate

Evaluarea neurologică și mai ales cea auditivă, trebuie efectuată la începutul și pe parcursul administrării carboplatinei. Efecte neurotoxice precum: parestezii, scăderea reflexelor tendinoase profunde și ototoxicitatea sunt mai probabil să apară la pacienții tratați anterior cu cisplatin, alte săruri de platină sau alte medicamente ototoxice.

La utilizarea unor doze mai mari decât cele recomandate la pacienții cu insuficiență renală au fost raportate tulburări oculare, inclusiv pierderea vederii. Vederea pare a fi recuperată total sau într-o proporție semnificativă la câteva săptămâni de la încetarea administrării acestor doze mari.

La utilizarea unor doze mai mari decât cele recomandate la pacienții cu insuficiență renală au fost raportate tulburări oculare, inclusiv pierderea vederii. Vederea pare a fi recuperată total sau într-o proporție semnificativă la câteva săptămâni de la încetarea administrării acestor doze mari.

Carcinogenitate

Potențialul carcinogenic al carboplatinei nu a fost studiat dar trebuie avută în vedere carcinogenitatea și mutagenitatea manifeste la medicamente cu mecanism de acțiune similar (vezi pct. 5.3).

Sindrom de liză tumorală (SLT)

În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață s-a raportat sindromul de liză tumorală (SLT) la pacienți, ca urmare a utilizării carboplatinei în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente chimioterapeutice. Pacienții cu risc crescut de SLT, cum sunt pacienții cu rată crescută de proliferare, încărcătură tumorală mare și sensibilitate crescută la medicamentele citotoxice trebuie monitorizați cu atenție și trebuie luate măsurile de precauție adecvate.

Copii

Siguranța și eficacitatea carboplatinei la copii nu au fost dovedite.

Echipamente medicale care conțin aluminiu

Nu trebuie folosite pentru administrarea carboplatinei echipamente de aluminiu (vezi pct. 6.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Carboplatina poate interacționa cu aluminiul formând un precipitat de culoare neagră. Acele, seringile, cateterele sau dispozitivele de administrare intravenoasă care conțin componente din aluminiu ce pot interacționa cu carboplatina, nu trebuie utilizate în timpul preparării sau administrării medicamentului.

În cazul bolilor tumorale, terapia cu anticoagulante este frecventă din cauza riscului trombotic crescut. Dacă pacientul este tratat cu anticoagulante orale și se impune chimioterapia, marea variabilitate intraindividuală a capacității de coagulare în cursul bolii și eventuala interacție între anticoagulantele orale și chimioterapia anticanceroasă necesită creșterea frecvenței monitorizării INR. Utilizarea concomitentă cu warfarină necesită monitorizarea atentă a INR, deoarece valoarea acestuia poate crește.

Utilizări concomitente contraindicate

- Vaccinul împotriva febrei galbene: risc de boală de vaccinare generalizată, letală (vezi pct. 4.3).

Utilizări concomitente nerecomandate

- Vaccinuri vii atenuate (cu excepția vaccinului împotriva febrei galbene): risc de boală sistemică, posibil letală. Riscul este crescut la pacienții deja imunosupresați din cauza unei afecțiuni preexistente. Dacă este posibil, utilizați un vaccin inactivat (poliomielită).
- Fenitoină, fosfenitoină - Risc de exacerbare a convulsiilor, ca urmare a scăderii absorbției digestive a fenitoinii din cauza medicamentului citotoxic sau risc de creștere a citotoxicității sau de scădere a eficacității medicamentului citotoxic din cauza metabolismului hepatic crescut al fenitoinii.

Utilizări concomitente care trebuie avute în vedere

- Ciclosporină (și prin extrapolare tacrolimus și sirolimus): Imunosupresie excesivă, cu risc de limfoproliferare.
- Aminoglicozide (vancomicină, capreomicină): Utilizarea concomitentă de carboplatină și antibiotice aminoglicozidice trebuie luată în considerare din cauza nefrotoxicității cumulative și a ototoxicității, în special la pacienții cu insuficiență renală.
- Diuretice de ansă: Utilizarea concomitentă a carboplatinei cu diuretice de ansă trebuie luată în considerare din cauza nefrotoxicității cumulative și a ototoxicității.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Atât femeile cât și bărbații care sunt tratați cu carboplatină trebuie informați asupra riscului potențial de apariție a unui eventual produs de concepție (vezi pct. 5.3). Femeile la vârstă fertilă trebuie să evite apariția unei sarcini pe durata tratamentului și încă 6 luni după terminarea acestuia, prin folosirea unor măsuri contraceptive eficiente. În cazul în care o femeie este gravidă și urmează să înceapă tratament cu carboplatină sau dacă devine gravidă pe durata tratamentului trebuie îndrumată pentru consiliere genetică.

Carboplatina este genotoxică. Bărbații tratați cu carboplatină trebuie sfătuiți să nu conceapă un copil pe durata tratamentului și încă 6 luni după încheierea acestuia. În cazul în care aceasta este o opțiune este

recomandată recoltarea și conservarea spermei anterior începerii tratamentului cu carboplatină, deoarece în unele cazuri acesta poate genera infertilitate ireversibilă.

Cele mai multe tratamente cu citostatice sunt asociate cu reducerea ovogenezei și a spermatogenezei iar pacienții care urmează să fie tratați cu carboplatină trebuie informați asupra acestui aspect. Deși acest aspect nu a fost raportat la carboplatină el a fost raportat la alte săruri de platină. Este posibil ca fertilitatea să se reia după încheierea tratamentului dar nu este obligatoriu.

Sarcina

Siguranța utilizării carboplatinei în timpul sarcinii nu a fost stabilită. Studii efectuate la animale au demonstrat toxicitate reproductivă (vezi pct. 5.3). Carboplatina s-a dovedit a fi teratogenă și mutagenică la șobolani, atât *in vitro* cât și *in vivo*. Carboplatina nu trebuie administrat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar. În cazul în care se decide administrarea carboplatinei pe durata sarcinii, pacienta trebuie informată asupra riscurilor pentru făt.

Alăptarea

Nu este clar dacă carboplatina se excretă în laptele matern. Deoarece există riscul apariției unor efecte dăunătoare la făt, alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului cu carboplatină (vezi pct 4.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectele carboplatinei asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, Carboplatin Teva poate determina greață, vărsături, anomalii ale vederii și ototoxicitate; prin urmare, pacienții trebuie avertizați asupra posibilului efect ale acestor simptome asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Mielosupresia este reacția adversă limitantă a dozei de carboplatină. De obicei este reversibilă și necumulativă, în cazul utilizării carboplatinei în monoterapie, în dozele și schema terapeutică recomandate. Mielosupresia poate fi severă și prelungită în caz de insuficiență renală, la pacienții tratați extensiv anterior, la cei cu scor al performanței stării generale alterat, la vârstnici și în cazul asocierii cu alte medicamente mielosupresoare.

Frecvența reacțiilor adverse raportate se bazează pe datele cumulate de la 1893 de pacienți aflați sub monoterapie cu carboplatină și din experiența de după punerea pe piață.

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice sunt prezentate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
<i>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</i>	Cu frecvență necunoscută	Tumori maligne secundare, legate de tratament
<i>Infecții și infestări</i>	Frecvente Cu frecvență necunoscută	Infecții* Pneumonie
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Foarte frecvente	Trombocitopenie, neutropenie, leucopenie, anemie
	Frecvente	Hemoragie*
	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență medulară, neutropenie febrilă, sindrom hemolitic-uremic, leucemie promielocitică
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Frecvente	Hipersensibilitate, reacții de tip anafilactoid
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Cu frecvență necunoscută	Deshidratare, anorexie, hiponatremie Sindrom de liză tumorală

<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Frecvente	Neuropatie periferică, parestezie, diminuarea reflexelor osteotendinoase, tulburări senzoriale, disgeuzie.
	Cu frecvență necunoscută	Accident vascular cerebral*, sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă
<i>Tulburări oculare</i>	Frecvente	Tulburări de vedere, cazuri rare de pierdere a vederii
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	Frecvente	Ototoxicitate
<i>Tulburări cardiace</i>	Frecvente	Tulburări cardiovasculare*
	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență cardiacă*
<i>Tulburări vasculare</i>	Cu frecvență necunoscută	Embolism*, hipertensiune, hipotensiune
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Frecvente	Afecțiuni respiratorii, boală pulmonară interstițială, bronhospasm
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Foarte frecvente	Vărsături, greață, dureri abdominale
	Frecvente	Diaree, constipație, afecțiuni ale mucoaselor
	Cu frecvență necunoscută	Stomatită
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Frecvente	Alopecie, afecțiune cutanată
	Cu frecvență necunoscută	Urticarie, erupție cutanată tranzitorie, eritem, prurit
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Frecvente	Afecțiuni musculo-scheletice
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	Frecvente	Afecțiune urogenitală
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Frecvente	Astenie
	Cu frecvență necunoscută	Necroză la locul de perfuzare, reacție la nivelul locului de perfuzare, extravazare la nivelul locului de perfuzare, eritem la nivelul locului de perfuzare, stare generală de rău
<i>Investigații diagnostice</i>	Foarte frecvente	Clearance renal scăzut al creatininei, concentrație serică crescută a ureei, concentrație serică crescută a alcalin-fosfatazei, concentrație serică crescută a aspartat aminotransferazei, anomalii ale testelor funcției hepatice, concentrație serică scăzută a sodiului, concentrație serică scăzută a potasiului, concentrație serică scăzută a calciului, concentrație serică scăzută a magneziului
	Frecvente	Concentrație serică crescută a bilirubinei, concentrație serică crescută a creatininei, concentrație serică crescută a acidului uric

Tulburări hematologice și limfatice:

Mielosupresia este efectul secundar limitativ al dozei în cazul carboplatinei. Mielosupresia poate fi mai frecventă și mai accentuată la pacienții cu disfuncții renale, tratament mielotoxic anterior, status de performanță scăzut sau vârstă mai mare de 65 ani. Mielosupresia este, de asemenea, mai accentuată la pacienții care primesc carboplatină în asocieri polichimioterapice sau cu medicamente la rândul lor mielotoxice. Mielosupresia este de cele mai multe ori reversibilă și nu este cumulativă atunci când carboplatina este administrat în monochimioterapie, la dozele și frecvențele de administrare recomandate.

La doza maxim tolerată, administrat în monochimioterapie, trombocitopenia apare la aproximativ 1/3 dintre pacienți (cu un maxim de scădere la mai puțin de $50 \times 10^9/l$ între zilele 14-21 de la administrare și cu refacere la 35 de zile de la administrare).

Leucopenia apare la aproximativ 20% dintre pacienți, cu un maxim al scăderii între zilele 14-28 de la administrare și poate avea o perioadă de normalizare mai lungă, de până la 42 de zile. Neutropenia mai mică de $1 \times 10^9/l$ apare la aproximativ 1/5 dintre pacienți.

Anemia (valori ale Hb sub 8 mg/dl) a fost observată la aproximativ 15% dintre pacienții care aveau valori normale ale acesteia înaintea inițierii tratamentului. Anemia apare frecvent și poate fi cumulativă.

Tulburări gastro-intestinale:

Greața neînsoțită de vărsături a fost raportată la 25% dintre pacienții tratați cu carboplatină, vărsăturile au fost raportată la 65% dintre pacienți, iar aproximativ o treime au prezentat sindrom emetic intens. Greața și vărsăturile apar cu 6-12 ore după administrare și de cele mai multe ori dispar după 24 de ore. Sunt, în cele mai multe cazuri, responsive la medicație antiemetică. Un sfert dintre pacienți nu prezintă greață sau vărsături. Există un procent foarte redus de pacienți, aproximativ 1%, care nu răspund la medicația antiemetică. Vărsătura apare mai frecvent la pacienții pretratați și în special la cei tratați cu cisplatină. Tulburările gastro-intestinale dureroase se pot întâlni la 8% dintre pacienți, iar constipația la 6% dintre pacienți.

Tulburări ale sistemului nervos:

La 4% dintre pacienți s-au raportat neuropatii periferice ușoare, manifestate prin parestezii și diminuarea reflexelor osteotendinoase. Fenomenele neurotoxice sunt mai importante la vârstnici și în caz de tratament anterior cu cisplatină. Paresteziile preexistente, legate de tratamentul anterior cu cisplatină, pot persista sau se pot agrava pe parcursul tratamentului cu carboplatină (vezi Precauții).

Tulburări oculare:

Rare: tulburări de vedere tranzitorii, uneori cu pierderea vederii au fost raportate rar în cazul utilizării compușilor de platină. De obicei acestea sunt legate de utilizarea dozelor mari la pacienții cu insuficiență renală.

Tulburări acustice și vestibulare:

O scădere subclinică a acuității auditive, cu afectarea auzului pentru frecvențele înalte (4000-8000 Hz), determinată pe baza audiogramei a fost raportată la 15% dintre pacienți.

Frecvente: doar 1% dintre pacienți prezintă simptome clinice de ototoxicitate manifestate în majoritatea cazurilor ca tinitus. Carboplatina poate agrava și prelungi tulburările de auz provocate de tratamentul anterior cu cisplatină.

Administrarea la copii a unor doze mari de carboplatină în asociere cu alte medicamente ototoxice au condus la scăderea semnificativă a auzului.

Tulburări hepatobiliare:

La unii pacienți s-a raportat creșterea tranzitorie a enzimelor hepatice. Creșterea fosfatazei alcaline a fost raportată la 24% dintre pacienți și a aspartataminotransferazei la 15% din pacienți.

Creșterea bilirubinemiei a fost raportată la 5% dintre pacienți.

De asemenea, a fost raportată disfuncție hepatică severă (inclusiv necroză hepatică).

Tulburări renale și ale căilor urinare:

Foarte frecvente: nefrotoxicitatea nu este de obicei limitativă de doză și nu impune măsuri preventive de hidratare sau diureză forțată. Totuși, pot să apară niveluri crescute ale acidului uric (5%), ureei (la 6%), nivelului seric de azot (14%) sau al creatininei serice (6%).

Disfuncția renală (definită ca scăderea clearance-ului creatininei sub 60 ml/min) a apărut la 27% dintre pacienți.

Incidența și severitatea nefrotoxicității pot să crească dacă pacientul a avut o funcție renală afectată anterior începerii tratamentului și la cei care au prezentat nefrotoxicitate la cisplatină. Nu este clar dacă un regim hidric poate preveni apariția nefrotoxicității dar reducerea dozelor sau oprirea tratamentului este necesară în prezența alterării funcției renale (clearance al creatininei între 41-59 ml/min) sau a insuficienței renale severe

(clearance al creatininei între 21-40 ml/min). Carboplatina este contraindicată la pacienții cu clearance al creatininei mai mic de 20 ml/min.

Raportarea reacțiilor 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj. Complicațiile anticipate ale supradozajului sunt deprimarea măduvei osoase și alterarea funcției renale, hepatice și auditive, putând fi necesar tratament de susținere. Utilizarea unor doze de carboplatină mai mari decât cele recomandate a fost asociată cu pierderea vederii (vezi pct. 4.4).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antineoplazice, compuși ai platinei, codul ATC: L01X A02.

Carboplatina este un agent antineoplazic. Activitatea sa a fost demonstrată împotriva câtorva linii celulare de origine murină sau umană.

Carboplatina a avut activitate comparabilă cu cea a cisplatinei împotriva unei categorii largi de tumori, indiferent de locul de implantare.

Tehnicile de eluție în mediu alcalin și studiile de legare a ADN-ului au demonstrat modurile de acțiune similare din punct de vedere calitativ ale carboplatinei și cisplatinei. Carboplatina, ca și cisplatina, induce modificări în conformația superhelicală a ADN-ului, ceea ce echivalează cu un efect de scurtare a ADN-ului.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți nu au fost stabilite.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După perfuzia intravenoasă a unei singure doze ($20-520 \text{ mg/m}^2$), timp de o oră, concentrațiile plasmatice de platină totală și platină liberă (ultrafiltrabilă) scad bifazic conform unei cinetici de tip I.

Pentru forma liberă de platină, timpul de înjumătățire inițial ($t_{1/2 \alpha}$) este de aproximativ 90 de minute și timpul de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2 \beta}$) este de aproximativ 6 ore.

Carboplatina se elimină în principal pe cale renală, un procent de 65% din doza administrată regăsindu-se în urină în interval de 24 de ore. Cea mai mare parte din medicament se elimină în primele 6 ore. Aproximativ 32% din doza administrată de carboplatină se excretă sub formă nemodificată.

Carboplatina se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 85-89% la 24 ore de la administrare, deși în primele 4 ore doar un procent de maximum 29% din doză se leagă de proteinele plasmatice.

La pacienții cu clearance al creatininei $< 60 \text{ ml/min}$, clearance-ul total și clearance-ul renal al carboplatinei scad în funcție de valoarea clearance-ului creatininei. De aceea, doza de carboplatină trebuie redusă corespunzător la pacienții cu insuficiență renală.

Copii și adolescenți

S-a raportat un clearance plasmatic al carboplatinei ce variază de 3-4 ori la copii și adolescenți. Ca și la pacienții adulți, datele din literatura de specialitate sugerează că funcția renală poate contribui la variația clearance-ului carboplatinei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile la șobolani au evidențiat proprietăți embriotoxice și teratogene pentru carboplatină.

În cadrul studiilor efectuate *in vivo* și *in vitro*, carboplatina prezintă potențial mutagen.

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate, dar compușii cu mecanism de acțiune și potențial mutagen similare au demonstrat potențial carcinogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, exceptând cu soluția de dextroză 5% sau soluția de clorură de sodiu 9%, până la concentrații de minim 0,5 mg/ml.

Acele, seringile, catherinele sau dispozitivele de administrare intravenoasă care conțin componente din aluminiu, nu trebuie utilizate în timpul preparării sau administrării medicamentului, deoarece acesta interacționează cu carboplatina formând un precipitat de culoare neagră (vezi pct. 4.5). Precipitarea poate determina diminuarea activității antineoplazice.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, tip I, de capacitate nominală 8 ml sau 10 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutlic, tip I, de culoare gri, sigilat cu capsă din aluminiu tip flip-off, prevăzută cu disc din polipropilenă; flaconul conține 5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, tip I, de capacitate nominală 20 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutlic, tip I, de culoare gri, sigilat cu capsă din aluminiu tip flip-off, prevăzută cu disc din polipropilenă; flaconul conține 15 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, tip I, de capacitate nominală 50 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutlic, tip I, de culoare gri, sigilat cu capsă din aluminiu tip flip-off, prevăzută cu disc din polipropilenă; flaconul conține 45 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, tip I, de capacitate nominală 100 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutlic, tip I, de culoare gri, sigilat cu capsă din aluminiu tip flip-off, prevăzută cu disc din polipropilenă; flaconul conține 60 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Carboplatina este un medicament citotoxic și, la fel ca în cazul altor compuși cu potențial toxic, manipularea Carboplatin Teva trebuie să se facă cu precauție.

Prepararea soluțiilor injectabile a medicamentelor citotoxice trebuie făcută de către personal calificat de specialitate care să cunoască medicamentele utilizate, și să le utilizeze în condiții de siguranță a mediului și, în particular, a persoanelor care manipulează medicamentele.

Precauții privind prepararea și administrarea:

Se recomandă utilizarea de mănuși, ochelari și îmbrăcăminte de protecție. În cazul în care soluția de Carboplatin Teva intră în contact cu pielea sau ochii, spălați imediat zona afectată cu apă din abundență sau ser fiziologic. Toate obiectele folosite pentru constituire, administrare sau curățare, inclusiv mănușile, trebuie plasate în recipiente de reciclare a materialelor cu risc înalt, pentru a fi incinerate la temperatură mare.

Prepararea perfuziei intravenoase

Carboplatin Teva 10 mg/ml, concentrat pentru soluția perfuzabilă trebuie diluat înainte de administrarea în perfuzie intravenoasă. Se diluează înainte de administrare numai cu soluție perfuzabilă de glucoză 5% și se recomandă să se administreze imediat după preparare.

Soluția diluată poate fi păstrată la temperaturi între 15-25°C cel mult 8 ore de la preparare. Soluția diluată neadministrată nu se mai utilizează. Produsul este destinat preparării unei singure doze.

Manipularea și eliminarea:

Trebuie să fie respectate procedurile corespunzătoare pentru manipularea și eliminarea medicamentelor citotoxice.

Flacoanele goale și echipamentul utilizat pentru preparare și administrare, soluțiile și alte materiale care au intrat în contact cu carboplatina sunt colectate în saci dubli din polietilenă, se sigilează și se etichetează corespunzător (ca deșeuri toxice). Deșeurile toxice se distrug prin incinerare la temperatura de 1000°C.

Orice container spart trebuie tratat cu aceleași precauții și considerat deșeu contaminat.

Deșeurile contaminate trebuie incinerate în containere rigide, special fabricate pentru această destinație.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TEVA B.V.

Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9544/2016/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data reînnoirii autorizației - Decembrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai, 2018