# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Карбоплатин Актавис 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

Carboplatin Actavis 10 mg/ml concentrate for solution for infusion

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml концентрат съдържа 10 mg карбоплатин (*carboplatin).*

Всеки флакон от 5 ml съдържа 50 mg карбоплатин.

Всеки флакон от 15 ml съдържа 150 mg карбоплатин.

Всеки флакон от 45 ml съдържа 450 mg карбоплатин.

Всеки флакон от 60 ml съдържа 600 mg карбоплатин.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистър, безцветен до бледожьлт разтвор без наличие на частици

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Карбоплатин Актавис е показан за лечението на:

* 1. Авансирал овариален карцином с епителен произход за:

1. терапия от първа линия
2. терапия от втора линия след неуспех на други лечения

* 2. Дребноклетьчен карцином на белия дроб

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

Препоръчителната доза Карбоплатин Актавис при нелекувани възрастни пациенти с нормална бъбречна функция, т.е. креатининов клирънс > 60 ml/min е 400 mg/m2 се прилага еднократно, под формата на краткотрайна 15 до 60-минутна интравенозна инфузия. Алтернативно за определяне на дозата може да се използва формула на Calvert, показана по-долу :

Доза (mg) = таргетно AUC (mg/ml х min) х [GFR ml/min + 25]

**Прицелна AUC Планирана химиотерапия Лечебен статус на пациента**

5-7 mg/ml х min Карбоплатин монотерапия Без предшестваща терапия

4-6 mg/ml х min Карбоплатин монотерапия С предшестваща терапия

4-6 mg/ml х min Карбоплатин плюс циклофосфамид Без предшестваща терапия

Забележка: По формулата на Calvert, общата доза на Карбоплатин Актавис се изчислява в mg, а не в mg/m2. Формулата на Calvert не трябва да се използва при пациенти с екстензивна предшестваща терапия\*\*.

* \*\*Пациенти с екстензивна предшестваща терапия са онези, които вече са приемали: митомицин С;
* нитрозоурея;
* комбинирана терапия с доксорубицин/циклофосфамид/цисплатин;
* комбинирана терапия с 5 или повече продукти;
* лъчетерапия ≥ 4500 rad, фокусирана върху поле 20 х 20 cm или върху повече от едно поле.

Лечението с карбоплатин трябва да бъде преустановено при неотговарящ на лечението тумор, при прогресиращо заболяване и/или настъпване на непоносими нежелани лекарствени реакции.

Лечението не трябва да се повтаря преди да са изминали четири седмици от предишния курс на лечение с Карбоплатин Актавис или докато броят на неутрофилите е по-малко от 2 000 клетки/mm3, а броят на тромбоцитите е по-малко от 100 000 клетки/mm3.

Препоръчва се началната доза да се понижи с 20-25% при пациенти с рискови фактори, като предшестващо миелосупресивно лечение и влошено общо състояние (ECOG-Zubrod 2-4 или Kamofsky под 80).

С цел адаптиране на дозировката при последващи курсове на химиотерапия се препоръчва определяне на хематологичния надир чрез ежеседмично проследяване на кръвните показатели по време на началния курс на лечение с Карбоплатин Актавис.

Игли или набори за интравенозно приложение, съдържащи алуминиеви части, които могат да влязат в контакт с карбоплатин не трябва да се използват за приготвяне или приложение на разтвора. Алуминият реагира с карбоплатин, което води до преципитиране и/или инактивиране.

При приготвянето и приложението трябва да се спазват мерките за безопасност при работа с опасни вещества.

Приготвянето трябва да се извършва от персонал, обучен за безопасна работа, използващ предпазни ръкавици, маска за лице и защитно облекло.

*Бъбречно увреждане:*

При пациенти с креатининов клирънс под 60 ml/min рискът от тежка миелосупресия е повишен. Честотата на тежка левкопения, неутропения или тромбоцитопения се поддържа на около 25% при спазването на следните препоръки за дозиране:

|  |  |
| --- | --- |
| Изходни стойности на креатининовия клирънс | Начална доза (Ден 1) |
| 41-59 ml/min | 250 mg/m2 i.v. |
| 16-40 ml/min | 200 mg/m2 i.v. |

Няма достатъчно данни за употреба на карбоплатин при пациенти с креатининов клирънс 15 ml/min или по-нисък, за да се направят препоръки за лечение.

Всички описани по-горе препоръки за дозиране се отнасят за началния курс на лечение. Последващите дози трябва да се адаптират в зависимост от поносимостга на пациента и допустимите нива на миелосупресия.

*Комбинирана терапия:*

Оптималната употреба на Карбоплатин Актавис в комбинация с други миелосупресивни средства изисква дозата да се коригира и адаптира според одобрените схема и режим на лечение.

*Педиатрична популация:*

Наличната информация е недостатъчна, за да се препоръча дозировка при педиатричната популация.

*Пациенти в старческа възраст:*

При пациентите над 65 години е необходимо по време на началния и последващите терапевтични курсове дозата да се коригира в зависимост от общото състояние на пациента.

### Начин на приложение

Карбоплатин Актавис е предназначен само за интравенозно приложение.

Лекарственият продукт трябва да се разрежда преди инфузия. За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

## 4.3. Противопоказания

Карбоплатин Актавис е противопоказан при:

* пациенти със свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
* пациенти с тежка миелосупресия;
* пациенти с кървящи тумори;
* пациенти с предшестващо тежко бъбречно увреждане (с креатининов клирънс

< 30 ml/min), освен ако по преценка на лекаря и пациента възможните ползи от лечението надвишават съществуващите рискове;

* едновременно приложение с ваксина против жълта треска (вж. точка 4.5).

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Карбоплатин трябва да се прилага само от лекари с опит в употребата на противоракови химиотерапевтични средства. Необходимо е редовно проследяване на кръвната картина, както и на параметрите на бъбречната и чернодробната функция. Приложението на лекарствения продукт трябва да се прекрати, ако се наблюдават абнормно потискане на костномозъчната функция или нарушена бъбречна или чернодробна функция.

Хематологична токсичност:

Левкопенията, неутропенията и тромбоцитопенията са дозозависими и дозолимитиращи. По време на лечението с карбоплатин е необходимо често проследяване на периферната кръвна картина, а при токсичност, докато се постигне възстановяване. Средният ден, в който се достигат най-ниски стойности е ден 21-ви при пациентите на монотерапия с карбоплатин и ден 15-ти при пациенти на лечение с карбоплатин в комбинация с други химиотерапевтични средства. По принцип, еднократен интермитентен курс на лечение с карбоплатин не трябва да се повтаря докато броят на левкоцитите, неутрофилите и тромбоцитите не се възстанови до нормалните граници. Терапията не трябва да се повтаря докато не изминат 4 седмици след предишния курс на лечение с карбоплатин и/или докато броя на неутрофилите не достигне най- малко 2 000 клетки/mm3 и броя на тромбоцитите не достигне най-малко 100 000 клетки/mm3.

Съобщава се за хемолитична анемия с наличието на лекарственоиндуцирани серумни антитела при пациенти, лекувани с карбоплатин. Това събитие може да бъде летално.

Хемолитично-уремичен синдром (HUS)

Хемолитично-уремичният синдром (HUS) е животозастрашаваща нежелана лекарствена реакция. Употребата на карбоплатин трябва да се преустанови при първите признаци на някакви данни за микроангиопатична хемолитична анемия, като бързо спадане на хемоглобина със съпътстваща тромбоцитопения, повишаване на серумния билирубин, на серумния креатинин, уреята в кръвта или на LDH. Бъбречната недостатъчност може да бъде необратима и може да се наложи прекратяване на лечението и диализа.

Анемията е често срещана и кумулативна, като в много редки случаи изисква трансфузия. Миелосупресията протича по-тежко при пациенти с предшестващо лечение (по-специално с цисплатин) и/или нарушена бъбречна функция. При тези групи пациенти началната доза карбоплатин трябва да се редуцира подходящо (вж. точка 4.2) и ефектите да се мониторират внимателно чрез често проследяване на показателите на кръвната картина между отделните курсове на лечение. Едновременното приложение на карбоплатин с други миелосупресивни форми на лечение трябва да се планира много внимателно по отношение на дозировка и време на прилагане с оглед минимизиране на адитивните ефекти. При пациенти с тежка миелосупресия може да се наложи допълнителна трансфузионна терапия.

Миелосупресивните нежелани реакции могат да бъдат адитивни към тези на съпътстваща химиотерапия. Пациенти с тежка и продължителна миелосупресия са изложени на висок риск от инфекциозни усложнения, включително фатален изход (вж. точка 4.8.). Ако някое от тези събития се случи, приложението на карбоплатин трябва да се преустанови и да се обмисли промяна на дозата или прекратяване на лечението.

Съобщават се случаи на остра промиелоцитна левкемия и миелодиспластичен синдром (MDS)/ocтpa миелоидна левкемия (AML) години след терапия с карбоплатин и други антинеопластични средства.

Синдром на обратима постериорна левкоенцефалопатия (RPLS)

При пациенти, приемащи карбоплатин в комбинация с химиотерапия са докладвани случаи на Синдром на обратима постериорна левкоенцефалопатия (RPLS). RPLS е рядко, обратимо след прекратяване на лечението, бързо развиващо се неврологично заболяване, което може да включва гърчове, хипертония, главоболие, обърканост, слепота и други зрителни и неврологични нарушения (вж. точка 4.8). Диагнозата на RPLS се основава на потвърждение от образно изследване на мозъка, за предпочитане MRI (магнитен резонанс).

Алергични реакции:

Както и при другите лекарствени продукти на основата на платина, могат да се наблюдават алергични реакции, които се появяват най-често по време на инфузия и може да е необходимо прекратяване на инфузията и подходящо симптоматично лечение. Към карбоплатин са докладвани нечести алергични реакции, включващи еритематозен обрив, повишена температура без наличие на очевидна причина или сърбеж. В редки случаи са наблюдавани анафилаксия, ангиоедем и анафилактоидни реакции, включващи бронхоспазъм, уртикария и оток на лицето. Тези реакции са сходни с наблюдаваните след приложението на други платина- съдържащи съединения и могат да се появят в рамките на минути. Честотата на алергичните реакции може да нарасне, ако преди това е провеждана терапия с платина; наблюдавани са, обаче, алергични реакции и при първоначален прием на карбоплатин. Необходимо е пациентите да бъдат наблюдавани внимателно за възможни алергични реакции, които да се овладяват с подходяща поддържаща терапия, включваща антихистамини, адреналин и/или глюкокортикоиди. *Кръстосани реакции, понякога фатални, са докладвани при всички съединения на платината* (вж. точка 4.8).

Бъбречна токсичност и чернодробна функция:

След прилагане на карбоплатин може да се наблюдава увреждане на бъбречната и чернодробна функция. Приложението на много високи дози карбоплатин (≥5 пъти над препоръчваната доза за самостоятелно лечение) води до тежки нарушения на чернодробната и/или бъбречната функция. Не е ясно дали една подходяща програма за хидратиране би могла да преодолее ефектите върху бъбречната функция. При поява на умерени до тежки отклонения в показателите на бъбречните или чернодробни функционални изследвания се налага понижаване на дозата или прекратяване на терапията (вж. точка 4.8).

При пациенти, които са имали нарушена бъбречна функция преди лечението с карбоплатин нефротоксичността може да бъде по-честа или по-тежка. При пациенти, които преди са получавали нефротоксичност вследствие на лечение с цисплатин е по-вероятно да се наблюдава увреждане на бъбречната функция и. При тази рискова група лечението с карбоплатин трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.2). Въпреки че, няма клинични доказателства за кумулирана нефротоксичност при комбинирано приложение, се препоръчва да не се комбинират карбоплатин с аминогликозиди или с други нефротоксични съединения (вж. точка 4.5).

Венооклузивна болест на черния дроб

Съобщават се случаи на венооклузивна болест на черния дроб (синдром на синусоидална обструкция), някои от които са били летални. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на нарушена чернодробна функция или портална хипертония, които очевидно не са резултат от чернодробни метастази.

Неврологична токсичност:

Периферната невротоксичност обикновено е честа и слабо изразена, ограничава се до парестезия и понижаване на костно-сухожилните рефлести, въпреки че тя често се повишава при пациенти на 65-години и повече и и/или при пациенти, които преди са лекувани с цисплатин. Необходимо е да се провеждат мониториране и неврологични прегледи на редовни интервали. При пациенти с бъбречно увреждане има съобщения за зрителни нарушения, включително загуба на зрение след прилагане на карбоплатин в дози, по-високи от препоръчителните. Седмици след прекратяване на лечението с тези високи дози, зрението се възстановява напълно или в значителна степен.

Тумор-лизис синдром (TLS)

При постмаркетингови проучвания се съобщава за тумор-лизис синдром (TLS) при пациенти след употребата на карбоплатин самостоятелно или в комбинация с други химиотерапевтични средства. Пациенти с висок риск от TLS, като пациенти с висока степен на пролиферация, с висок туморен товар и висока чувствителност към цитотоксични средства, трябва да се наблюдават отблизо и да се вземат подходящи предпазни мерки.

Гериатрична употреба:

При проучванията, включващи комбинирано приложение на карбоплатин и циклофосфамид пациентите в старческа възраст, приемали карбоплатин са по-склонни към тежка тромбоцитопения, в сравнение с по-млади пациенти.

Тъй като бъбречната функция често е понижена при пациентите в старческа възраст, бъбречната функция трябва да се вземе предвид при определяне на дозата (вж. точка 4.2).

Ототоксичност

По време на терапия с карбоплатин се съобщава за слухови нарушения.

Ототоксичност при деца

Ототоксичността може да бъде по-изразена при деца. При педиатрични пациенти са докладвани случаи на загуба на слуха с отдалечена поява. При тази популация се препоръчва продължително аудиометрично проследяване.

Ваксини

Приложението на живи или живи атенюирани ваксини при имунокомпроментирани пациенти в резултат на лечение с химиотерапевтици, вкл. карбоплатин, може да доведе до тежки или фатални инфекции. При пациенти на лечение с карбоплатин, ваксинирането с живи ваксини трябва да се избягва. Възможно е приложение на убити или инактивирани ваксини; обаче отговорът към тези ваксини може да бъде понижен.

Други

Карциногенният потенциал на карбоплатин не е проучен, но има съобщения, че съединения с подобен механизъм на действие и с мутагенност са карциногенни (вж. точка 5.3)

Безопасността и ефективността от употребата на карбоплатин при деца не са доказани.

Карбоплатин може да причини гадене и повръщане. Има съобщения, че премедикацията с антиеметици способства за намаляване на честотата и интензитета на тези ефекти.

При приготвяне и прилагане на карбоплатин разтвор не трябва да се използват консумативи, съдържащи алуминий (вж. точка 6.2).

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Поради повишения тромботичен риск при туморните заболявания антикоагулантно лечение се прилага често. Значителната интраиндивидуална вариабилност на коагулацията на кръвта при заболяванията и възможността от взаимодействия между пероралните антикоагуланти и противораковите химиотерапевтични средства, изисква по-често контролиране на INR мониторинга, в случай че се вземе решение за лечение на пациента с перорални антикоагуланти.

Едновременното приложение е противопоказано с:

* ваксина против жълта треска: риск от генерализирано постваксинално усложнение с фатален изход (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение не се препоръчва с:

* живи атенюирани ваксини (с изключение на ваксина против жълта треска): риск от системно заболяване, което е възможно да бъде фатално. Този риск се повишава при индивиди, които вече са имуносупресирани в резултат на тяхното основно заболяване. Да се използва инактивирана ваксина, в случай, че е налична (полиомиелит);
* фенитоин, фосфенитоин: риск от екзацербация на конвулсиите в резултат на понижаване на абсорбцията на фенитоин в храносмилателния тракт от цитотоксичното средство или риск от засилване на токсичността или загуба на ефикасността на цитотоксичното средство поради увеличения чернодробен метаболизъм, в резултат на приема на фенитоин.

Едновременно приложение, което трябва да се има предвид:

* циклоспорин (и чрез екстраполиране такролимус и сиролимус): прекомерна имуносупресия с риск от лимфопролиферация;
* аминогликозиди: едновременното приложение на карбоплатин с аминогликозидни антибиотици трябва да се вземе под внимание поради кумулативната нефротоксичност и ототоксичност, по-специално при пациенти с бъбречна недостатъчност;
* бримкови диуретици: Едновременното приложение на карбоплатин с бримкови диуретици трябва да се вземе под внимание поради кумулативната нефротоксичност и ототоксичност;
* хелиращи средства: Едновременното приложение на карбоплатин и хелиращи средства трябва да се избягва, тъй като теоретично може да доведе до понижаване на антинеопластичния ефект на карбоплатин.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Карбоплатин може да причини увреждане на плода при прилагане по време на бременност.

Установено е, че карбоплатин е ембриотоксичен и тератогенен при плъхове, които са третирани с лекарството по време на органогенеза. Не са провеждани контролирани проучвания при бременни жени. Ако този лекарствен продукт се използва по време на бременност или ако бременността настъпи по време на лечение с карбоплатин, пациентката трябва да се предупреди за потенциалния риск за плода. Жени с детероден потенциал трябва да се посъветват да избягват бременност.

### Кърмене

Не е известно дали карбоплатин се екскретира в кърмата. В случай, че се наложи лечение по време на кърмене, кърменето трябва да се прекрати.

### Фертилитет

При пациенти на антинеопластична терапия е възможно да се наблюдава потискане на половите жлези, което води до аменорея или азоспермия. По всяка вероятност тези ефекти са свързани с дозата и продължителността на терапията и могат да бъдат необратими. Предвиждането на степента на увреждане на функцията на тестисите или яйчниците е затруднено, поради честата употреба на комбинация от няколко антинеопластични средства, което затруднява оценката на ефектите на отделните средства.

Мъжете в полово зряла възраст, които са на лечение с карбоплатин, трябва да бъдат съветвани да не стават бащи по време на лечението и до 6 месеца след лечението, и да се консултират относно съхраняване на сперма преди започване на лечението поради възможността от необратим инфертилитет вследствие на терапията с карбоплатин.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания относно ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Обаче, Карбоплатин Актавис може да причини гадене, повръщане, нарушения на зрението и ототоксичност; следователно, пациентите трябва да бъдат предупредени за потенциалните ефекти на тези събития върху способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, които се съобщават по-долу, се основава на кумулативна база данни, получени от 1 893 пациенти на монотерапия с карбоплатин и от постмаркетинговия опит.

Списъкът е представен в съответствие със системо-органните класове, препоръчваните от MedDRA термини и честотата при използване на следните категории за честота: Много чести (≥1/10), Чести (≥1/100 до <1/10), Нечести (≥1/1 000 до <1/100), Редки(≥1/10 000 до <1/1 000), Много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Системо-органен клас** | **Честота** | **Термин по MedDRA** |
| *Инфекции и инфестации* | Чести | Инфекции\* |
| С неизвестна честота | Пневмония |
| *Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неспецифични (вкл. кисти и полипи)* | Нечести | Свързани с лечението вторични злокачествени образувания |
| *Нарушения на кръвта и лимфната система* | Много чести | Тромбоцитопения, неутропения, левкопения, анемия |
| Чести | Хеморагия\* |
| Редки | Фебрилна неутропения |
| С неизвестна честота | Хемолитично-уремичен синдром, костномозъчна недостатъчност, промиелоцитна левкемия |
| *Нарушения на имунната система* | Чести | Свръхчувствителност, реакция от анафилактоиден тип |
| Редки | Анафилаксия, анафилактичен шок, ангиоедем |
| *Нарушения на метаболизма и храненето* | Много чести | Хиперурикемия |
| Редки | Хипонатремия, анорексия |
| С неизвестна честота | Дехидратация, тумор-лизис синдром |
| *Нарушения на нервната система* | Чести | Периферна невропатия, парестезия, намалени дълбоки костно-сухожилни рефлекси, сетивни нарушения, дисгеузия |
| Много редки | Мозъчносъдови инциденти\* |
| С неизвестна честота | Синдром на обратима постериорна левкоенцефалопатия (RPLS) |
| *Нарушения на очите* | Чести | Зрителни нарушения, редки случаи на загуба на зрение |
| Редки | Неврит на зрителния нерв |
| *Нарушения на ухото и лабиринта* | Много чести | Субклинично понижаване на остротата на слуха, което се изразява в загуба на слуха при високи честоти (4 000- 8 000 Hz) |
| Чести | Шум в ушите, ототоксичност |
| *Сърдечни нарушения* | Чести | Сърдечно-съдови нарушения\* |
| Много редки | Сърдечна недостатъчност\* |
| *Съдови нарушения* | Много редки | Емболия\*, хипертония, хипотония |
| *Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения* | Чести | Дихателни нарушения, интерстициална белодробна болест, бронхоспазъм |
| *Стомашно-чревни нарушения* | Много чести | Повръщане, гадене, коремна болка |
| Чести | Диария, запек, увреждане на лигавицата |
| С неизвестна честота | Стоматит, панкреатит |
| *Хепатобилиарни нарушения* | Редки | Тежка чернодробна дисфункция |
| *Нарушения на кожата и подкожната тъкан* | Чести | Алопеция, нарушение на кожата, уртикария, еритематозен обрив, пруритус |
| *Нарушения на мускулно- скелетната система, съединителната тъкан и костите* | Чести | Мускулно-скелетно нарушение |
| *Нарушения на бъбреците и пикочните пътища* | Чести | Урогенитално нарушение |
| *Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение* | Много чести | Астения |
| Чести | Грипоподобен синдром |
| Нечести | Висока температура и студени тръпки без видими признаци на инфекция, некроза на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране, екстравазация на мястото на инжектиране, еритема на мястото на инжектиране, физическо неразположение |
| *Изследвания* | Много чести | Понижени стойности на бъбречния креатининов  клирънс, повишени стойности на кръвната урея, повишени стойности на алкалната фосфатаза в кръвта, повишена аспартат аминотрасфераза, абнормни чернодробни функционални тестове понижени стойности на натрий в кръвта, понижени стойности на калий в кръвта, понижени стойности на калций в кръвта, понижени стойности на магнезий в кръвта |
| Чести | Повишени стойности на билирубин в кръвта, повишени стойности на креатинин в кръвта, повишени стойности на пикочна киселина в кръвта |

\*Фатални при < 1%, фатални сърдечно-съдови събития при <1%, включително комбинирани сърдечна недостатъчност, емболия и мозъчносъдов инцидент.

Хематологични:

Миелосупресията е дозолимитираща токсичност на карбоплатин. При пациенти с нормални изходни стойности тромбоцитопения с брой на тромбоцитите под 50 000/mm3 се наблюдава при 25% от пациентите, неутропения с брой на гранулоцити под 1 000/ mm3 се наблюдава при 18% от пациентите, а левкопения с брой на бели кръвни клетки под 2 000/ mm3 - при 14% от пациентите. Надир обикновено се наблюдава на 21-вия ден. Миелосупресията може да се влоши при комбиниране на карбоплатин с други миелосупресивни съединения или форми на лечение.

Миелотоксичността е по-тежка при лекувани преди това пациенти, особено при пациенти, лекувани преди това с цисплатин и при пациенти с увредена бъбречна функция. Пациенти с лошо общо състояние също са имали левкопения и тромбоцитопения. Тези ефекти, макар и обикновено обратими, са довели до инфекциозни и хеморагични усложнения при 4% и 5% от пациентите, съответно, на които е прилаган карбоплатин. Тези усложнения са довели до смърт при по-малко от 1% от пациентите.

Анемия със стойности на хемоглобина под 8 g/dl е наблюдавана при 15% от пациентите с нормални изходни стойности. Честотата на случаите с анемия се увеличава при увеличена експозиция на карбоплатин.

Гастроинтестинални:

Повръщане се наблюдава при 65% от пациентите, при една трета от които то е тежко. Гадене се наблюдава при още 15%. Пациенти с предшестваща терапия (особено пациенти, лекувани преди това с цисплатин), изглежда, че са по-склонни към повръщане. Тези ефекти обикновено изчезват до 24 часа след лечението и обикновено реагират или се предотвратяват от приложението на антиеметици. Повръщането е по-вероятно, когато карбоплатин се прилага в комбинация с други средства, които предизвикват повръщане. Другите гасгроинтестинални оплаквания съответстват на болка при 8% от пациентите, диария и запек при 6% от пациентите.

Неврологични:

Периферна невропатия (главно парестезия и намаление на костно-сухожилните рефлекси) настъпва при 4% от пациентите, на които се прилага карбоплатин. Пациенти на 65 години и повече и онези, които преди това са лекувани с цисплатин, както и пациентите на продължителна терапия с карбоплатин, са изложени на повишен риск. Клинично значими сензорни нарушения (т.е. зрителни нарушения и промяна във вкуса) настъпват при 1% от пациентите. Общата честота на неврологични нежелани ефекти се повишава при пациенти на комбинирано лечение с карбоплатин. Това може да бъде свързано и с по-продължителна кумулативна експозиция.

Ототоксичност:

Слухови дефекти извън обсега на говора с увреждане в диапазона с висока честота (4 000- 8 000 Hz) са установени при серия от аудиометрични изследвания с честота 11%. Собщава сеза много редки случаи на хипоакузия. При пациенти с орган на слуха, увредена от предишно лечение с цисплатин, понякога настъпва по-нататъшно влошаване на слуховата функция по време на лечение с карбоплатин.

Бъбречни:

Когато се прилага в обичайни дози, абнормна бъбречна функция се наблюдава нечесто въпреки факта, че карбоплатин е прилаган без хидратация с висок обем течности и/или форсирана диуреза. Повишение на серумния креатинин се наблюдава при 6% от пациентите, повишение на азот в кръвната урея при 14%, и на пикочната киселина при 5% от пациентите. Тези ефекти обикновено са леки и обратими при около половината от пациентите. Креатининовият клирънс е най-чувствителната мярка за бъбречната функция при пациенти лекувани с карбоплатин. При двадесет и седем (27%) от пациентите с изходна стойност 60 ml/min или повече по време на терапия с карбоплатин клирънсът на креатинина се понижава.

Честотата и тежестта на нефротоксичноспта могат да се увеличат при пациенти, които са имали увредена бъбречна функция преди лечението с карбоплатин. Не е ясно дали подходяща програма за хидратация може да компенсира този ефект, но при данни за умерена промяна в бъбречната функция (креатининов клирънс 41-59 ml/min) или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 21-40 ml/min) е необходимо понижаване на дозата или прекратяване на лечението. Карбоплатин е противопоказан при пациенти с креатининов клирънс 20 ml/min или по-малко.

Електролити:

Намаления в серумния натрий, калий, калций и магнезий настъпват при 29%, 20%, 22% и 29% от пациентите съответно. По-специално се съобщава за случаи на ранна хипонатриемия. Загубите на електролити са незначителни и преминават без клинични симптоми.

Чернодробни:

Наблюдава се промяна в чернодробната функция при пациенти с нормални изходни стойности, в това число повишение на общия билирубин при 5%, SGOT при 15% и алкалната фосфатаза при 24% от пациентите. Тези промени обикновено са леки и обратими при около половината от пациентите. При ограничен брой пациенти лекувани с много високи дози карбоплатин и автоложна трансплантация на костен мозък, е наблюдавано силно покачване на стойностите на чернодробните изследвания. Случаи на остра, фулминантна некроза на чернодробни клетки се наблюдават след приложение на високи дози карбоплатин.

Алергични реакции:

*Реакции от анафилактичен тип, понякога с фатален изход, могат да настъпят минути след инжектиране на продукта:* оток на лицето, диспнея, тахикардия, ниско кръвно налягане, уртикария, анафилактичен шок, бронхоспазъм.

Дружи нежелани реакции:

Съобщава се за вторични злокачествени образувания след комбинирана терапия с цитостатици съдържащи карбоплатин. Понякога са наблюдавани алопеция, повишена температура и студени тръпки, мукозит, астения, неразположение и дисгеузия. В изолирани случаи е наблюдаван хемолитично-уремичен синдром. Има съобщения за изолирани случаи на сърдечносъдови инциденти (сърдечна недостатъчност, емболизъм), както и изолирани случаи на мозъчносъдови инциденти. Има съобщения за случаи на хипертония.

Локални реакции:

Съобщава се за реакции на мястото на приложение (парене, болка, зачервяване, уртикария, некроза във връзка с екстравазация).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисквала съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул.,,Дамян Груев" № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9. Предозиране

### Симптоми на предозиране

Карбоплатин е прилаган ингравенозно във Фаза I проучвания при дози до 1 600 mg/m2 i.v, за курс лечение. При тази дозировка са наблюдавани животозастрашаващи хематологични нежелани реакции с гранулоцитопения, тромбоцитопения и анемия. Надир (на-ниски стойности) на гранулоцитите, тромбоцитите и хемоглобина са наблюдавани между ден 9-25 (средно: дни 12-17). Гранулоцитите са достигнали стойности ≥ 500/μl след 8-14 дни (средно 11) а тромбоцитите - стойности ≥ 25 000/μl след 3-8 дни (средно 7).

Следните нехематологични нежелани реакции също са наблюдавани: нарушения на бъбречната функция с 50% понижение на скоростта на гломерулната филтрация, невропатия, ототоксичност, загуба на зрението, хипербилирубинемия, мукозит, диария, гадене и повръщане с главоболие, зачервяване и тежка инфекция. В повечето случаи, слуховите нарушения са били преходни и обратими.

### Лечение при предозиране

Не е известен антидот за предозиране с карбоплатин. Очакваните усложнения от предозиране са свързани с миелосупресия и увреждане на чернодробната, бъбречна и слухова функции. Транс плантацията на костен мозък и кръвопреливания (тромбоцити, кръв) могат да бъдат ефективни мерки за овладяване на хематологичните нежелани реакции. Прилагането на по- високи от препоръчваните дози карбоплатин се свързва със загуба на зрение (вж. точка 4.4).

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични лекарствени средства, съединения на платината, АТС код: L01XA 02

Карбоплатин е антинеопластично лекарствено средство. Неговата активност е доказана срещу няколко миши и човешки клетъчни линии.

Карбоплатин показва сравнима с цисплатин активност срещу голям брой тумори, независимо от мястото на имплантиране.

Механизъм на действие

Техниките за алкално елуиране и свързаните с ДНК изпитвания показват качествено подобен начин на действие на карбоплатин и цисплатин. Карбоплатин, подобно на цисплатин, индуцира промени в суперспираловидната конформационна структура на ДНК, което съответства на „ефекта на скъсяване на ДНК”.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти: безопасността и ефикасността при деца не са установени.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Разпределение

Многократното дозиране в продължение на четири последователни дни не предизвиква кумулиране на платина в плазмата.

Биотрансформация

След приложението на карбоплатин, докладваните стойности на терминалния елиминационен полуживот на свободната ултрафилтрусма платина и карбоплатин при хора са приблизително съответно 6 и 1,5 часа. По време на началната фаза, по-гол ямата част от свободната ултрафилтруема платина присъства като карбоплатин. Терминалният полуживот на общата плазмена платина е 24 часа. Приблизително 87% от плазмената платина е свързана с протеините до 24 часа след приложение.

Елиминиране

Карбоплатин се екскретира основно в урината, като приблизително 70% от приложената платина се открива до 24 часа. По-голямата част от лекарственото вещество се екскретира през първите 6 часа. Общият телесен и бъбречен клирънс на свободната ултрафилтруема платина корелира със скоростта на гломерулната филтрация, но не и с тубулната секреция.

Клирънсът на карбоплатин варира от 3- до 4- пъти при педиатрични пациенти. Както и при възрастни пациенти, литературните данни сочат, че бъбречната функция може да допринесе за вариациите в клирънса на карбоплатин.

Линейност/нелинейност

След приложение на карбоплатин при хора съществува линейна зависимост между дозата и плазмените концентрации на общата и свободна ултрафилтруема платина. Площта под кривата плазмена концентрация спрямо кривата на времето за общата платина също показва линейна връзка с дозата, когато креатининовият клирънс е ≥ 60 ml/min.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Установено е, че карбоплатин е ембриотоксичен и тератогенен при плъхове. Той е мутагенен в изследвания *in vivo* и *iп vitro* и макар че карциногенният потенциал на карбоплатин не е проучван, има данни, че съединения със сходен механизъм на действие и мутагенност са карциногенни.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavikurvegi 76-78

220 Hafiiarfjordur

Исландия

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20100308

# 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03.05.2010 г.

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА