

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ

1. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

1.1 ΟΝΟΜΑΣΙΑ

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

1.2 Σύνθεση

Δραστική ουσία: Καρβοπλατίνη
Έκδοχα: Ύδωρ για ενέσιμα

1.3 Φαρμακοτεχνική μορφή: Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

1.4 Περιεκτικότητα:

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 150mg ή 450mg καρβοπλατίνης.

1.5 Περιγραφή – συσκευασία

Το Carboplatin/Hospira είναι ένα διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση και διατίθεται σε διαφανή γυάλινα φιαλίδια των 15ml και 45ml.

1.6 Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία

Κυτταροστατικό

1.7 Υπεύθυνος κυκλοφορίας

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Λ. Μεσογείων 243
154 51, Νέο Ψυχικό
Τηλ.: 210 6785800
Fax: 210 6785971

1.8 Παρασκευαστής

HOSPIRA AUSTRALIA PTY, LTD
Lexia Place, Mulgrave, Victoria 3170
Australia

Hospira UK Limited
Horizon, Honey Lane, Hurley
Maidenhead SL6 6RJ
Ηνωμένο Βασίλειο

Hospira Enterprises B.V.
Randstad 22-11
1316 BN, Almere
The Netherlands

Pfizer Service Company BVBA,
Hoge Wei 10,
1930 Zaventem,
Belgium

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕ Ο ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΑΣ

2.1 Γενικές πληροφορίες

Η καρβοπλατίνη είναι ένα αντινεοπλασματικό φάρμακο. Δρα στον κυτταρικό κύκλο παρεμποδίζοντας την αναπαραγωγή του DNA.

2.2 Ενδείξεις

Η καρβοπλατίνη ενδείκνυται στη θεραπεία των εξής νεοπλασμάτων:

- Προχωρημένου καρκινώματος των ωθηκών επιθηλιακής προελεύσεως
- Μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονος
- Μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονος
- Επιδερμογενούς καρκίνου της κεφαλής και τραχήλου
- Καρκίνου της ουροδόχου κύστεως από μεταβατικό επιθήλιο (σε συνδυασμό με άλλα κυτταροστατικά)

Σημαντικές ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν όταν καρβοπλατίνη χρησιμοποιήθηκε στη θεραπεία του καρκινώματος του τραχήλου της μήτρας.

2.3 Αντενδείξεις

Η καρβοπλατίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα βαρεία νεφρική ανεπάρκεια εκτός εάν κατά την κρίση του γιατρού και του ασθενούς τα πιθανά οφέλη υπερσταθμίζουν τους κινδύνους της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 2.6).

Η καρβοπλατίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με βαρεία μυελοκαταστολή και/ή σε ασθενείς που εμφανίζουν νεοπλασματικές εντοπίσεις που αιμορραγούν. Η καρβοπλατίνη αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων στην καρβοπλατίνη, ή σε άλλες ενώσεις που περιέχουν πλατίνη.

2.4 Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση

2.4.1 Γενικά

Η καρβοπλατίνη είναι ένα κυτταροστατικό φάρμακο και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από γιατρούς με πείρα στα αντικαρκινικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Πρέπει να γίνεται τακτικά αιματολογικός έλεγχος καθώς και έλεγχος της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας. Το φάρμακο διακόπτεται εάν παρατηρηθεί παθολογική καταστολή του μυελού των οστών ή παθολογική μεταβολή της νεφρικής ή της ηπατικής λειτουργίας.

Η μυελοκαταστολή (λευκοπενία, ουδετεροπενία και θρομβοπενία) είναι δόσοεξαρτώμενη και περιορίζει την δόση. Οι μετρήσεις των εμμόρφων στοιχείων του περιφερικού αίματος πρέπει να γίνονται συχνά κατά την διάρκεια της θεραπείας με την καρβοπλατίνη και σε περίπτωση τοξικής επίδρασης, μέχρις ότου αναλάβει ο ασθενής. Ο μέσος όρος ημερών του ναδίρ είναι η 21^η ημέρα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μονοθεραπεία με καρβοπλατίνη και η 15^η ημέρα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνδυασμένη θεραπεία με καρβοπλατίνη και άλλα χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Γενικά τα περιοδικά θεραπευτικά σχήματα με καρβοπλατίνη δεν πρέπει να επαναλαμβάνονται μέχρις ότου ο αριθμός των λευκοκυττάρων, των ουδετεροφίλων και των αιμοπεταλίων επανέλθει στο φυσιολογικό.

Υποστήριξη με μεταγγίσεις απαιτείται συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοπλατίνη, ιδιαίτερα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε παρατεταμένη θεραπεία, επειδή η αναιμία είναι συχνή και αθροιστική. Η μυελοκαταστολή αυξάνεται σε ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία (ιδιαίτερα με σισπλατίνη) ή και με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Οι αρχικές δόσεις της καρβοπλατίνης στις παραπάνω ομάδες ασθενών πρέπει να ελαττώνονται κατάλληλα (βλέπε παράγραφο 2.6) και να παρακολουθούνται προσεκτικά οι επιδράσεις με συχνές εξετάσεις του περιφερικού αίματος μεταξύ των κύκλων θεραπείας.

Η συνδυασμένη θεραπεία με καρβοπλατίνη και άλλες μυελοκατασταλτικές μορφές θεραπείας πρέπει να σχεδιαστεί με μεγάλη προσοχή όσον αφορά τις δόσεις και τον χρόνο χορήγησής τους με σκοπό την ελαχιστοποίηση των αθροιστικών επιδράσεων.

Μολονότι η καρβοπλατίνη έχει περιορισμένη δυνητική νεφροτοξικότητα, η σύγχρονη χορήγηση με τις αμινογλυκοσίδες οδήγησε σε επεισόδια αυξημένης νέφρου και ωτοτοξικότητας. Έχει αναφερθεί κλινικώς σημαντική απώλεια της ακοής σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν υψηλότερες από τις συνιστώμενες δόσεις σε συνδυασμό με άλλα ωτοτοξικά φάρμακα.

Η καρβοπλατίνη μπορεί να προκαλέσει ναυτία και έμετο, που μπορεί να είναι εντονότερα σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί στο παρελθόν σε θεραπεία (ιδιαίτερα με σισπλατίνη). Η προληπτική χορήγηση αντιεμετικών και η παράταση του χρόνου χορήγησης της καρβοπλατίνης (με συνεχή στάγδην έγχυση ή μέσα σε 5 συνεχείς ημέρες) αναφέρθηκαν σαν χρήσιμα μέτρα για την ελάττωση της συχνότητας και της έντασης της παραπάνω παρενέργειας.

Μολονότι η νευροτοξικότητα στο περιφερικό νευρικό σύστημα είναι γενικά σπάνια και ήπια, η συχνότητά της αυξάνεται σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών και/ή ασθενείς που έχουν ήδη υποβληθεί σε θεραπεία με σισπλατίνη. Η σταθεροποίηση ή η βελτίωση προϋπαρχόντων νευροτοξικών φαινομένων που προκλήθηκαν από την σισπλατίνη σημειώθηκε σε μισούς περίπου ασθενείς που υποβλήθηκαν σε συμπληρωματική θεραπεία με καρβοπλατίνη.

Όπως συμβαίνει και με άλλες σύμπλοκες ενώσεις της πλατίνης, αναφέρθηκαν αλλεργικές αντιδράσεις με την καρβοπλατίνη. Αυτές μπορούν να συμβούν μέσα σε λίγα λεπτά από τη χορήγηση και πρέπει να αντιμετωπισθούν με την κατάλληλη θεραπεία υποστήριξης. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αλλεργικών αντιδράσεων, περιλαμβανομένης της αναφυλαξίας, σε ασθενείς που έχουν ήδη δεχθεί θεραπεία με πλατίνη (βλέπε παραγράφους 2.3 και 2.8).

Σε ασθενείς με νεφρική βλάβη και μετά από χρήση της καρβοπλατίνης σε δόσεις μεγαλύτερες από τις συνιστώμενες, αναφέρθηκαν σπάνιες περιπτώσεις οπτικών διαταραχών περιλαμβανομένης και απώλειας οράσεως.

Η όραση αποκαθίσταται πλήρως ή σε μεγάλο βαθμό εντός εβδομάδων από τη διακοπή των υψηλών δόσεων.

Πολύ υψηλές δόσεις καρβοπλατίνης (μέχρι ύψους πενταπλάσιου από τη συνιστώμενη δόση του φαρμάκου σε μονοθεραπεία) οδήγησαν σε σοβαρές ανωμαλίες της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας.

2.4.2 Ηλικιωμένοι

Σε μελέτες που περιελάμβαναν θεραπεία συνδυασμού με καρβοπλατίνη και κυκλοφωσφαμίδη, οι ηλικιωμένοι ασθενείς που έλαβαν καρβοπλατίνη ήταν πιθανότερο να αναπτύξουν θρομβοπενία απ' ό τι νεώτεροι ασθενείς. Σε μελέτες μονοθεραπείας με καρβοπλατίνη για διάφορους τύπους όγκων, τα συμβάματα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια μεταξύ νέων και ηλικιωμένων. Ωστόσο, μεγαλύτερη ευαισθησία των ηλικιωμένων ατόμων δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Επειδή η νεφρική λειτουργία είναι συχνά μειωμένη στους ηλικιωμένους, θα πρέπει αυτή να λαμβάνεται υπόψη όταν καθορίζεται η δοσολογία.

2.4.3 Κύηση

Η καρβοπλατίνη μπορεί να προκαλέσει βλάβη του εμβρύου, όταν χορηγηθεί στην έγκυο γυναίκα. Η καρβοπλατίνη αποδείχθηκε ότι ασκεί εμβρυοτοξική και τερατογόνο δράση στους αρουραίους κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης. Δεν έχουν διεξαχθεί ελεγχόμενες μελέτες στις εγκύους γυναίκες. Εάν το φάρμακο αυτό πρόκειται να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή εάν η ασθενής καταστεί έγκυος κατά τη διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου αυτού, πρέπει να ενημερωθεί η ασθενής για το ενδεχόμενο βλαπτικής επίδρασης στο έμβρυο. Οι γυναίκες που είναι δυνατό να καταστούν έγκυες πρέπει να αποτρέπονται από μία ενδεχόμενη εγκυμοσύνη όταν τους χορηγείται καρβοπλατίνη.

2.4.4 Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό κατά πόσον το φάρμακο απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Επειδή πολλά φάρμακα απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα και λόγω του ενδεχόμενου πρόκλησης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από την καρβοπλατίνη στο βρέφος που θηλάζει, πρέπει να διακόπτεται η γαλουχία ή να διακόπτεται η θεραπεία αφού ληφθεί υπόψη η σημασία της χορήγησης του φαρμάκου στην μητέρα.

2.4.5 Παιδιά

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στα παιδιά δεν έχουν τεκμηριωθεί.

2.4.6 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχει αναφερθεί καμία επίδραση. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η δυνατότητα οφθαλμικής και ακουστικής τοξικότητας καθώς επίσης και η φυσική κατάσταση του ασθενούς.

2.4.7 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις για τα περιεχόμενα έκδοχα

Καμία.

2.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή ουσίες

Δεν συνιστάται η χρήση της καρβοπλατίνης με άλλα νεφροτοξικά φάρμακα.

2.6 Δοσολογία

Η καρβοπλατίνη χορηγείται ενδοφλέβια μόνον.

Σε ενήλικες ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία που δεν έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία, η συνιστώμενη δόση είναι 400 mg/m² επιφάνειας σώματος εφάπαξ που χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση (διάρκεια 15 έως 60 λεπτών).

Η θεραπεία δεν πρέπει να επαναλαμβάνεται πριν περάσουν τέσσερις εβδομάδες από την προηγούμενη θεραπεία με καρβοπλατίνη, ή και εφόσον τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια είναι πάνω από 2.000 και 100.00 ανά mm³ αντίστοιχα. Ελάττωση της αρχικής δόσης κατά 20-25% συνιστάται σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες όπως είναι προηγούμενη μυελοκατασταλτική θεραπεία και όχι καλή κατάσταση λειτουργίας (Performance status κλίμακα ECOG-Zubrod 2-4 ή Karnofsky κάτω από 80). Σε ασθενείς ηλικίας πάνω από 65, ρύθμιση της δοσολογίας, της αρχικής ή επόμενης, μπορεί να είναι αναγκαία ανάλογα με την φυσική κατάσταση του ασθενούς.

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

Έκπτωση της Νεφρικής Λειτουργίας: Οι ασθενείς με τιμές κάθαρσης κρεατινίνης κάτω των 60 ml/min διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο βαρείας μυελοκαταστολής. Η συχνότητα βαρείας λευκοπενίας, ουδετεροπενίας ή θρομβοπενίας διατηρήθηκε σε επίπεδα περίπου 25% με τα ακόλουθα δοσολογικά σχήματα:

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

Εκτός από τον ανωτέρω εμπειρικό τρόπο υπολογισμού της αρχικής δόσεως, η αρχική δόση μπορεί να υπολογισθεί και με μαθηματικό τύπο, τον οποίο προτείνει ο Calvert. Ο τύπος αυτός είναι:

$$\text{Dose (mg)} = (\text{target AUC}^*) \times (\text{GFR} + 25)$$

GFR: Ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης (ml/min)

AUC: Προβλεπόμενες τιμές κάτω από την καμπύλη των συγκεντρώσεων της καρβοπλατίνης σε σχέση με το χρόνο (mg/ml•min).

Σημείωση: Με τον ανωτέρω τύπο, η ολική δόση σε καρβοπλατίνη υπολογίζεται σε mg και όχι σε mg/m².

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

Για τους ασθενείς που στο παρελθόν έχουν πάρει εντατική** θεραπεία και στους οποίους χορηγείται μονοθεραπεία με καρβοπλατίνη, όταν ο στόχος είναι να επιτευχθεί ένα συγκεκριμένο ναδύρ αιμοπεταλίων, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο τύπος Egorin:

Dose (mg/m²) = 86 +

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

** Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εντατική θεραπεία στο παρελθόν είναι εκείνοι στους οποίους χορηγήθηκε: mitomycin C, nitrosourea, συνδυασμένη χημειοθεραπεία με δοξορουβικίνη, κυκλοφωσφαμίδη και σισπλατίνη, συνδυασμένη χημειοθεραπεία με 5 ή περισσότερες διαφορετικές ουσίες ή ακτινοθεραπεία ≥ 4500 rads σε πεδίο ακτινοβολήσεως 20 X 20cm ή περισσότερο από ένα πεδίο θεραπείας.

Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση της καρβοπλατίνης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15ml/min ή λιγότερο.

Όλες οι παραπάνω δοσολογικές συστάσεις ισχύουν για την αρχική σειρά της θεραπείας. Η δοσολογία που θα επακολουθήσει θα πρέπει να προσαρμοσθεί (προς τα άνω ή προς τα κάτω) σύμφωνα με την ανοχή του ασθενούς και το αποδεκτό επίπεδο μυελοκαταστολής.

Συνδυασμένη θεραπεία: Όταν η καρβοπλατίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα μυελοκατασταλτικά φάρμακα, πρέπει να γίνονται ρυθμίσεις της δοσολογίας ανάλογα με την θεραπευτική αγωγή και το σχήμα που εφαρμόζεται.

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

2.7 Υπερδοσολογία – Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία της καρβοπλατίνης. Οι αναμενόμενες επιπλοκές από την υπέρβαση της δοσολογίας είναι μυελοκαταστολή και έκπτωση της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας. Η χρήση δόσεων υψηλότερων από τις συνιστώμενες έχει συνδεθεί με απώλεια όρασης. (βλέπε παράγραφο 2.4).

ΤΗΛΕΦΩΝΟ ΚΕΝΤΡΟΥ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ : 210 7793777

2.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω βασίζεται στα συνολικά δεδομένα από 1893 ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε η καρβοπλατίνη σαν μονοθεραπεία και στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Αιματολογικές

Η μυελοκαταστολή αποτελεί την περιοριστική για τη δοσολογία τοξική επίδραση της καρβοπλατίνης. Σε ασθενείς με φυσιολογικές αρχικές τιμές, θρομβοπενία με αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο από 50.000/mm³ παρατηρείται στο 25% των ασθενών, ουδετεροπενία με αριθμό ουδετερόφιλων μικρότερο από 1.000/mm³ στο 18% των ασθενών και λευκοπενία με αριθμό λευκοκυττάρων μικρότερο από 2.000 /mm³ στο

14% των ασθενών. Το ναδίρ παρατηρείται συνήθως την 21^η ημέρα (ή την 15^η ημέρα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνδυασμένη θεραπεία με καρβοπλατίνη και άλλα αντινεοπλασματικά φάρμακα). Ήδη μέχρι την 28^η ημέρα παρατηρείται αποκατάσταση του αριθμού των αιμοπεταλίων πάνω από 100.000 /mm³ στο 90% των ασθενών, των ουδετερόφιλων πάνω από 2.000/mm³ στο 74% και των λευκοκυττάρων πάνω από 4.000/mm³ στο 67% των ασθενών. Εμπύρετη ουδετεροπενία έχει αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Η θρομβοπενία, η ουδετεροπενία και η λευκοπενία είναι βαρύτερες σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί και προηγούμενα σε θεραπεία (ιδιαίτερα με σισπλατίνη) και σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Ασθενείς σε όχι καλή κατάσταση εμφανίζουν επίσης σε μεγαλύτερο βαθμό λευκοπενία και θρομβοπενία. Οι παραπάνω δράσεις, μολονότι συνήθως αναστρέψιμες, οδήγησαν σε λοιμογόνες και σε αιμορραγικές επιπλοκές στο 4% και 5% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε η καρβοπλατίνη, αντίστοιχα. Οι παραπάνω επιπλοκές οδήγησαν σε θάνατο από τοξικότητα σε ποσοστό λιγότερο από 1% των ασθενών. Αναιμία με τιμές αιμοσφαιρίνης κάτω των 11g/dl παρατηρήθηκε στο 71% των ασθενών με φυσιολογικές αρχικές τιμές. Η συχνότητα αναιμίας είναι μεγαλύτερη όσο περισσότερο εκτίθεται ο οργανισμός στην καρβοπλατίνη. Υποστήριξη με μεταγγίσεις εφαρμόστηκε στα 26% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε η καρβοπλατίνη. Η μυελοκαταστολή μπορεί να επιδεινωθεί με τον συνδυασμό της καρβοπλατίνης με άλλες μυελοκατασταλτικές ουσίες ή μορφές θεραπείας.

Γαστρεντερικές

Έμετος παρατηρείται στο 65% των ασθενών. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών αυτών εμφανίζει έντονους εμέτους. Ναυτία παρατηρείται σε ένα επιπλέον 15% των ασθενών. Οι ασθενείς στους οποίους έχει στο παρελθόν γίνει θεραπεία (ιδιαίτερα με σισπλατίνη) εμφανίζουν μεγαλύτερη τάση προς έμετο.

Η ναυτία και/ή ο έμετος υποχωρούν συνήθως μέσα σε 24 ώρες μετά από την χορήγηση και συνήθως ανταποκρίνονται στην χορήγηση αντιεμετικών φαρμάκων ή προλαμβάνονται με αυτή. Φαίνεται ότι η παρατεταμένη χορήγηση της καρβοπλατίνης (με συνεχή στάγδην ενδοφλέβια έγχυση ή μέσα σε 5 συνεχείς ημέρες) μπορεί να προκαλέσει λιγότερο έμετο από το απλό επαναλαμβανόμενο θεραπευτικό σχήμα.

Ο έμετος αυξάνει όταν η καρβοπλατίνη χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα εμετογόνα φάρμακα. Άλλες γαστρεντερικές παρενέργειες ήταν πόνος σε 17% των ασθενών, διάρροια σε 6% και δυσκοιλιότητα επίσης σε 6% των ασθενών. Περιπτώσεις ανορεξίας αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Η πραγματική συμμετοχή της καρβοπλατίνης στα παραπάνω φαινόμενα δεν είναι σαφής.

Νευρολογικές

Περιφερική νευροπάθεια σημειώθηκε στο 4% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε η καρβοπλατίνη και εκδηλώθηκε κυρίως με παραισθησίες. Οι ασθενείς άνω των 65 ετών και εκείνοι που είχαν στο παρελθόν υποβληθεί σε θεραπεία με την σισπλατίνη καθώς και εκείνοι που υποβλήθηκαν σε παρατεταμένη θεραπεία με καρβοπλατίνη φαίνεται ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης περιφερικής νευροπάθειας. Περαιτέρω επιδείνωση των συμπτωμάτων δεν παρατηρείται στους μισούς από τους ασθενείς που είχαν ήδη εκδηλώσει περιφερική νευροτοξικότητα λόγω χορήγησης σισπλατίνης πριν από την έναρξη της θεραπείας με καρβοπλατίνη.

Κλινικώς σημαντική ωτοτοξικότητα και άλλες αισθητηριακές διαταραχές (όπως οπτικές διαταραχές και μεταβολές της γεύσης) παρατηρήθηκαν μόνο στο 1% των ασθενών. Συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα αναφέρθηκαν στο 5% των ασθενών και φαίνεται ότι συχνά σχετίζονται με την χρήση αντιεμετικών.

Αν και η συνολική εμφάνιση νευρολογικών παρενεργειών φαίνεται να αυξάνει σε ασθενείς που παίρνουν καρβοπλατίνη σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, αυτό μπορεί και να σχετίζεται με την μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας στους ασθενείς στους οποίους έχουν γίνει οι παρατηρήσεις αυτές.

Νεφρικές

Μεταβολή της νεφρικής λειτουργίας σε χορήγηση συνήθων δόσεων, υπήρξε ασυνήθης παρά το γεγονός ότι η καρβοπλατίνη χορηγήθηκε χωρίς ενυδάτωση με μεγάλο όγκο υγρών ή και ενίσχυση της διούρησης. Αύξηση της κρεατινίνης του ορού σημειώθηκε σε 6%, της ουρίας τους αίματος σε 14% και του ουρικού οξέος σε 5% των ασθενών.

Αυτές οι δράσεις ήταν συνήθως ήπιες και αναστρέψιμες στο 50% των ασθενών. Η κάθαρση της κρεατινίνης αποδείχθηκε η περισσότερο ευαίσθητη παράμετρος ελέγχου της νεφρικής λειτουργίας στους ασθενείς που χορηγείτο η καρβοπλατίνη και η χρησιμότερη όσον αφορά την εμφάνιση της σχέσεως που υπάρχει μεταξύ κάθαρσης του φαρμάκου και μυελοκαταστολής. Το 27% των ασθενών με αρχική τιμή μεγαλύτερη ή ίση από 60 ml/min εμφάνισαν ελάττωση κάτω από την τιμή αυτή κατά την διάρκεια της θεραπείας με καρβοπλατίνη.

Ηλεκτρολυτικές

Μειώσεις της στάθμης των ηλεκτρολυτών του ορού σημειώθηκαν για το νάτριο στο 29%, το κάλιο στο 20%, το ασβέστιο στο 22% και το μαγνήσιο στο 29% των ασθενών. Καμία πρόσθετη χορήγηση ηλεκτρολυτών δεν έγινε μαζί με την καρβοπλατίνη. Η συνδυασμένη χημειοθεραπεία δεν αύξησε την συχνότητα αυτών των ηλεκτρολυτικών μεταβολών. Αναφέρθηκαν αρκετές μορφές πρώιμης υπονατριαιμίας. Ενώ η συμβολή της καρβοπλατίνης δεν είναι σαφής αν ληφθούν υπόψη άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν (διούρηση, αναπνευστική δυσχέρεια, κακοήθεια κ.α.) η δυνατότητα προκλήσεως υπονατριαιμίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ιδιαίτερα σε ασθενείς με άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες, όπως η σύγχρονη θεραπεία με διουρητικά. Η χορήγηση νατρίου ή ο περιορισμός του νερού ανέστρεψε γενικά την υπονατριαιμία.

Ηπατικές

Οι μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας συνίσταντο σε αύξηση της ολικής χολερυθρίνης στο 5%, της SGOT στο 15% και της αλκαλικής φωσφατάσης στο 24% των ασθενών με φυσιολογικές αρχικές τιμές. Οι μεταβολές αυτές ήταν γενικά ήπιες και αναστρέψιμες στους μισούς περίπου ασθενείς.

Σε περιορισμένη σειρά ασθενών στους οποίους χορηγήθηκαν πολύ υψηλές δόσεις καρβοπλατίνης και έγινε μεταμόσχευση αυτόλογου μοσχεύματος μυελού των οστών, σημειώθηκε μεγάλη αύξηση των τιμών των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Υπερευαισθησία στην καρβοπλατίνη αναφέρθηκε στο 2% των ασθενών. Αναφυλακτικού τύπου αντιδράσεις συνέβησαν μέσα σε λίγα λεπτά από τη χορήγηση. Οι αλλεργικές αυτές αντιδράσεις, ανάλογες στα γνωρίσματα και την

έκβαση με όσα έχουν αναφερθεί στην περίπτωση των άλλων ενώσεων που περιέχουν πλατίνη (εξάνθημα, κνίδωση, ερύθημα, κνησμός, σπάνια βρογχόσπασμος και υπόταση) αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με επιτυχία με την συνήθη θεραπεία με αδρεναλίνη, κορτικοστεροειδή και αντιισταμινικά.

Άλλα σπάνια συμβάντα

Δευτερογενείς κακοήθειες έχουν σχετισθεί με συνδυασμένη θεραπεία με πολλαπλά φάρμακα. Ωστόσο, η σχέση με την καρβοπλατίνη δεν είναι βέβαιη. Παρενέργειες του αναπνευστικού, του κυκλοφορικού, των βλεννογόνων, του ουροποιητικού, του δέρματος και του μυοσκελετικού συστήματος σημειώθηκαν στο 5% ή λιγότερο των ασθενών. Μολονότι σημειώθηκε θάνατος λόγω κυκλοφορικών ανωμαλιών (καρδιακή ανεπάρκεια, εμβολή, εγκεφαλικό επεισόδιο) σε λιγότερο από το 1% των ασθενών, είναι ασαφές το κατά πόσο αυτός οφείλονταν στην χημειοθεραπεία ή στην γενική παθολογική κατάσταση του ασθενούς. Αρτηριακή υπέρταση έχει αναφερθεί μετά τη κυκλοφορία του φαρμάκου.

Μεταξύ των διαφόρων παρενεργειών συχνότερες υπήρξαν η αδυναμία (8%) και η αλωπεκία (3%). Η συχνότητά τους εμφανίζονταν πολύ αυξημένη σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με καρβοπλατίνη σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα.

Σπάνια αναφέρθηκε αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο. Αίσθημα κακουχίας, αφυδάτωση, στοματίτιδα καθώς επίσης αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, που περιλαμβάνουν ερυθρότητα, οίδημα και πόνο έχουν αναφερθεί μετά την έγκριση και κυκλοφορία του φαρμάκου. Επίσης νέκρωση που σχετίζεται με εξαγγείωση.

2.9 Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής σε περίπτωση που παραλείψει να πάρει κάποια δόση

Δεν εφαρμόζεται

2.10 Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής για την ημερομηνία λήξης του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και το φιαλίδιο. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

2.11 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

Τα φιαλίδια που δεν έχουν ανοιχθεί είναι σταθερά έως την ημερομηνία που αναγράφεται στη συσκευασία όταν φυλάσσονται σε θερμοκρασία 15-25°C προστατευμένα από το φως. Το προϊόν μπορεί να αραιωθεί με 5% διάλυμα δεξτρόζης ή 0,9% διάλυμα χλωριούχου νατρίου, σε συγκεντρώσεις μέχρι 0,5 mg/ml. Τα διαλύματα που παρασκευάζονται με αυτόν τον τρόπο παραμένουν σταθερά τουλάχιστον για 8 ώρες σε 15-25°C ή για 24 ώρες στο ψυγείο (2-8°C).

2.12 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Κατά την παρασκευή ή την χορήγηση δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται βελόνες ή ενδοφλέβιες συσκευές που μέρη τους αποτελούνται από αλουμίνιο που μπορεί να έρθει σε επαφή με την καρβοπλατίνη. Το αλουμίνιο αντιδρά με την καρβοπλατίνη προκαλώντας σχηματισμό ιζήματος και/ή απώλεια ισχύος.

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι διαδικασίες για τη σωστή χρησιμοποίηση και απόρριψη των αντικαρκινικών φαρμάκων. Αρκετές οδηγίες έχουν δημοσιευθεί επί

του θέματος. Δεν υπάρχει συμφωνία ότι οι συνιστώμενοι κανόνες είναι όλοι απαραίτητοι ή γενικευόμενοι. Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η δερματική έκθεση κατά το χειρισμό του φιαλιδίου, φοράτε πάντα αδιαπέραστα γάντια. Αυτό περιλαμβάνει όλους τους χειρισμούς στην κλινική πράξη, στο φαρμακείο, στις αποθήκες και στην κατ' οίκο χρήση, περιλαμβανομένων των χειρισμών αποσυσκευασίας και ελέγχου, μεταφοράς εντός των ιδίων εγκαταστάσεων και προετοιμασίας δόσης για χορήγηση.

2.13 Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών 01/2019

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Το φάρμακο αυτό το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δεν πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευθεί το γιατρό σας.
- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανισθεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν το φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεσθε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να το λαμβάνετε σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.
- Για την ασφάλεια και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, διότι η ζέστη και η υγρασία μπορεί να τα αλλοιώσουν και να τα καταστήσουν επιβλαβή για την υγεία σας.
- Μη κρατάτε φάρμακα που δεν τα χρειάζεσθε ή που έχουν ήδη λήξει.
- Κρατήστε όλα τα φάρμακα μακριά από τα παιδιά.

ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Μόνο για Νοσοκομειακή χρήση