

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Carboplatin Pfizer, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 10 mg karboplatyny (*Carboplatinum*).

Fiolka 5 ml zawiera 50 mg karboplatyny.

Fiolka 15 ml zawiera 150 mg karboplatyny.

Fiolka 45 ml zawiera 450 mg karboplatyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty roztwór, bezbarwny do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- zaawansowany rak jajnika (w tym leczenie drugiego rzutu u pacjentek, które wcześniej otrzymywały schematy leczenia zawierające cisplatinę),
- drobnokomórkowy rak płuca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Karboplatinę należy podawać wyłącznie dożylnie (iv.). Karboplatinę można podawać w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami przeciwnowotworowymi.

Zalecana dawka karboplatyny u uprzednio nieleczonych dorosłych pacjentów, z prawidłową czynnością nerek wynosi 400 mg/m² pc., podana w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym trwającym od 15 do 60 minut. Leczenia nie należy powtarzać wcześniej niż po upływie czterech tygodni od poprzedniego kursu leczenia i (lub) dopóki liczba neutrofilów nie wyniesie co najmniej 2 000 komórek/mm³, a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm³.

U pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak uprzednie leczenie o działaniu mielosupresyjnym, radioterapia, zaawansowany wiek lub niski stopień sprawności pacjenta (punktacja 2-4 wg skali ECOG-Zubrod lub poniżej 80 wg skali Karnofsky'ego), zaleca się zmniejszenie początkowej dawki o 20–25%.

W celu dostosowania dawkowania w kolejnych kursach leczenia zaleca się określenie najniższych wartości wyników morfologii krwi (nadir) przez wykonywanie cotygodniowych oznaczeń w trakcie

początkowych kursów leczenia karboplatyną.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na to, że karboplatyna jest wydalana przez nerki i ma działanie nefrotoksyczne, optymalne dawkowanie powinno być ustalone na podstawie częstych kontroli parametrów hematologicznych i parametrów czynności nerek. Zalecane dawkowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek jest uzależnione od wartości klirensu kreatyniny i powinno być obliczane według wzoru Calverta.

Początkowa dawka karboplatyny jest obliczana przy pomocy wzoru Calverta, opartego na wyjściowej ocenie czynności nerek i docelowym AUC:

$$\text{Dawka (mg)} = \text{docelowa wartość AUC (mg/ml} \times \text{min)} \times [\text{GFR (ml/min)} + 25]$$

Docelowa wartość AUC	Planowana chemioterapia	Status pacjenta
5-7 mg/ml × min	karboplatyna w monoterapii	wcześniej nieleczony
4-6 mg/ml × min	karboplatyna w monoterapii	wcześniej leczony
4-6 mg/ml × min	karboplatyna + cyklofosfamid	wcześniej nieleczony

Uwaga: Dawka obliczana przy pomocy wzoru Calverta jest podana w mg, a nie w mg/m² pc.

Brak dostatecznej ilości danych dotyczących stosowania karboplatyny u pacjentów z klirensem kreatyniny o wartości 15 ml/min lub mniejszym, aby zalecić leczenie.

Wszystkie powyżej wymienione zalecenia dawkowania dotyczą początkowego kursu leczenia. Dawkowanie w kolejnych kursach leczenia należy dostosować do tolerancji pacjenta i do akceptowalnego poziomu mielosupresji.

Zaburzenia czynności szpiku

W celu dostosowania dawki zaleca się określanie największego spadku parametrów hematologicznych podczas leczenia karboplatyną. W przypadku pacjentów, u których wystąpi umiarkowana lub nasilona toksyczność hematologiczna, należy rozważyć zredukowanie dawki o 25% lub przerwanie leczenia – zarówno w monoterapii, jak i w schematach leczenia skojarzonego.

Leczenie skojarzone

Karboplatyna jest stosowana w skojarzeniu z innymi produktami przeciwnowotworowymi, w dawkowaniu zależnym od wybranego schematu leczenia. Dawkowanie należy modyfikować w zależności od przyjętego schematu leczenia oraz wyników badań laboratoryjnych krwi.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat konieczne jest dostosowanie dawki karboplatyny do ogólnego stanu pacjenta, zarówno podczas pierwszego kursu leczenia, jak i w kolejnych kursach.

Dzieci i młodzież

Ze względu na brak dostatecznej ilości danych nie jest możliwe ustalenie dawkowania u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Do przygotowania lub podawania karboplatyny nie należy używać igieł oraz zestawów do wlewów dożylnych zawierających części z aluminium, które mogą wchodzić w kontakt z karboplatyną. Aluminium reaguje z karboplatyną powodując strącanie osadu i (lub) utratę mocy produktu.

Należy przestrzegać zasad bezpieczeństwa dotyczących niebezpiecznych substancji podczas przygotowywania lub podawania karboplatyny. Produkt może być przygotowany do podania jedynie przez przeszkolony personel, zaopatrzony w rękawice ochronne, maskę ochronną i strój ochronny.

Karboplatynę, roztwór do wstrzykiwań 10 mg/ml, można rozcieńczać bezpośrednio przed podaniem w wodzie do wstrzykiwań, w 0,9% roztworze chlorku sodu lub w 5% roztworze glukozy w celu sporządzenia roztworu do **krótkotrwałego wlewu dożylnego** o końcowych stężeniach tak niskich jak 0,5 mg/ml.

Zaleca się, aby nie rozcieńczać karboplatyny w 0,9% roztworze chlorku sodu w przypadku długotrwałego wlewu dożylnego (patrz punkt 6.6).

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem oraz sposobu postępowania w razie przypadkowego rozlania produktu, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Karboplatyna jest przeciwwskazana:

- u pacjentów z nadwrażliwością na karboplatynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 oraz z nadwrażliwością na inne związki zawierające platynę,
- u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek rozpoznaną przed rozpoczęciem terapii,
- u pacjentów z ciężką mielosupresją,
- podczas jednoczesnego podania ze szczepionką przeciw żółtej febrze (patrz punkt 4.5),
- u pacjentów z krwawieniem istotnym klinicznie,
- u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie karboplatyną powinno być prowadzone w wyspecjalizowanych ośrodkach posiadających odpowiednie wyposażenie pozwalające na leczenie i (lub) profilaktykę ewentualnych powikłań. Karboplatyna powinna być podawana jedynie pod stałym nadzorem lekarzy doświadczonych w dziedzinie chemioterapii oraz jedynie wtedy, gdy spodziewane korzyści z leczenia przewyższają potencjalne ryzyko. Należy regularnie wykonywać badania krwi oraz czynności nerek i wątroby. Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia zahamowania czynności szpiku kostnego lub nieprawidłowej czynności nerek lub wątroby.

Działanie toksyczne na układ krwiotwórczy

Leukopenia, neutropenia i małopłytkowość są zależne od dawki i ograniczają dawkę produktu. Należy często kontrolować morfologię krwi obwodowej podczas leczenia karboplatyną, a w przypadku wystąpienia działania toksycznego, do czasu powrotu do wartości prawidłowych. Nadir występuje w dniu 21. (mediana) u pacjentów otrzymujących karboplatynę w monoterapii i w dniu 15. (mediana) u pacjentów otrzymujących karboplatynę w leczeniu skojarzonym z innymi produktami przeciwnowotworowymi. Według ogólnej zasady, nie należy powtarzać podawania kolejnych kursów wstrzyknięć karboplatyny do czasu, gdy liczba leukocytów, neutrofilii i płytek krwi powróci do wartości prawidłowych. Leczenia nie należy powtarzać wcześniej niż po upływie 4 tygodni od poprzedniego kursu leczenia i (lub) dopóki liczba neutrofilii nie wyniesie co najmniej 2 000 komórek/mm³, a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm³.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niedokrwistość występuje często i kumuluje się. Bardzo rzadko konieczna jest transfuzja krwi.

U pacjentów leczonych karboplatyną notowano niedokrwistość hemolityczną z występowaniem polekowych przeciwciał odpornościowych. Może to prowadzić do zgonu.

Nasilenie mielosupresji jest większe u pacjentów uprzednio otrzymujących chemioterapię (zwłaszcza cisplatynę) i (lub) z zaburzeniami czynności nerek. W tych grupach pacjentów należy odpowiednio

zmniejszyć dawkę początkową karboplatyny (patrz punkt 4.2) i ściśle monitorować parametry krwi pomiędzy kursami. Działanie mielosupresyjne może być addytywne do działań wynikających z chemioterapii skojarzonej. Pacjenci z ciężką i utrzymującą się mielosupresją są w grupie wysokiego ryzyka powikłań w postaci zakażeń, w tym zgonu (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia powikłań, karboplatynę należy odstawić.

Zespół hemolityczno-mocznicowy jest działaniem niepożądanym zagrażającym życiu. Karboplatynę należy odstawić w przypadku wystąpienia pierwszych objawów mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak nagłe zmniejszenie stężenia hemoglobiny z jednoczesnym wystąpieniem małopłytkowości, zwiększeniem stężenia bilirubiny w surowicy, kreatyniny w surowicy, azotu mocznikowego we krwi lub dehydrogenazy mleczanowej (LDH). Niewydolność nerek może być nieodwracalna po zakończeniu terapii i mogą być konieczne dializy.

Wtórna białaczka

Przypadki ostrej białaczki promielocytowej i zespołu mielodysplastycznego (ang. myelodysplastic syndrome, MDS) lub ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukemia, AML) notowano po upływie kilku lat od zakończenia leczenia karboplatyną lub innych terapii przeciwnowotworowych.

Leczenie ciężkiej toksyczności hematologicznej może składać się z leczenia podtrzymującego: podawania leków stosowanych w zakażeniach, które są powikłaniami występujących stanów klinicznych, przetoczenia produktów krwiopochodnych, autologicznego przeszczepienie szpiku, przeszczepu obwodowych komórek macierzystych oraz zastosowania leków hematopoetycznych.

Choroba wątroby i dróg żółciowych

Odnotowano przypadki choroby zarostowej żył wątrobowych (zespołu niedrożności zatokowej wątroby), przy czym niektóre z nich były śmiertelne. Zaleca się obserwowanie, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe zaburzeń czynności wątroby lub nadciśnienia wrotnego, niewynikające w oczywisty sposób z przerzutów do wątroby.

Nefrotoksyczność

Karboplatyna jest wydalana głównie z moczem, w związku z czym, u pacjentów otrzymujących produkt należy monitorować czynność nerek. Mimo działania nefrotoksycznego na ogół nie jest konieczne zmniejszenie dawki. W przeciwieństwie do terapii cisplatiną, nie jest wymagane stosowanie nawadniania przed leczeniem i po leczeniu, chociaż u niektórych pacjentów może wystąpić spadek klirensu kreatyniny. W grupie pacjentów z uszkodzeniem nerek w wyniku wcześniejszej chemioterapii częściej zdarzają się zaburzenia czynności nerek po karboplatynie.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wpływ karboplatyny na system krwiotwórczy jest bardziej nasilony i trwa dłużej niż w przypadku pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W tej grupie ryzyka leczenie karboplatyną należy prowadzić szczególnie ostrożnie (patrz punkt 4.2).

Neurotoksyczność (obwodowy układ nerwowy)

Chociaż obwodowa toksyczność neurologiczna występuje zazwyczaj często, jest łagodna i ogranicza się do parestezji i zmniejszenia głębokich odruchów ścięgniastych, to jej częstość zwiększa się u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i (lub) u pacjentów uprzednio leczonych cisplatiną. Należy regularnie monitorować pacjentów i przeprowadzać badania neurologiczne.

Ośrodkowy układ nerwowy/ słuch i wzrok

Podczas leczenia karboplatyną wskazane jest rutynowe badanie neurologiczne, szczególnie u pacjentów uprzednio leczonych cisplatiną oraz u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Karboplatyna może powodować skumulowaną ototoksyczność. Przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia lub w przypadku wystąpienia objawów pogorszenia słuchu należy wykonywać badania słuchu. Klinicznie istotne pogorszenie słuchu może wymagać modyfikacji dawki lub odstawienia produktu.

Ryzyko ototoksyczności może być zwiększone przez jednoczesne podawanie innych leków ototoksycznych (np. aminoglikozydów) (patrz punkt 4.5).

W grupie dzieci i młodzieży zgłaszano przypadki utraty słuchu z opóźnionym wystąpieniem. Zaleca się długoterminowe badania słuchu po zakończeniu leczenia w tej populacji pacjentów.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, po podaniu karboplatyny w dawkach większych niż zalecane zgłaszano zaburzenia widzenia, w tym utratę wzroku. W ciągu kilku tygodni od zaprzestania stosowania dużych dawek następuje całkowite odzyskanie wzroku lub w znacznej części.

Mutagenność i karcynogenność

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że karboplatyna ma działanie mutagenne i teratogenne. Nie potwierdzono natomiast karcynogennego wpływu karboplatyny, jednakże związki o podobnym mechanizmie działania do karboplatyny wykazują ten wpływ.

Zespół rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS)

W obserwacjach po wprowadzeniu leku do obrotu notowano przypadki zespołu rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS) u pacjentów po zastosowaniu karboplatyny w monoterapii lub w połączeniu z innymi chemioterapeutykami. Pacjentów w grupie wysokiego ryzyka TLS, np. pacjentów ze zwiększoną proliferacją guza i wysoką podatnością na działanie środków cytotoksycznych, należy dokładnie obserwować oraz zastosować odpowiednie środki ostrożności.

Reakcje nadwrażliwości

Podobnie jak w przypadku innych związków mających postać kompleksu platyny, w trakcie perfuzji bardzo często mogą wystąpić reakcje alergiczne na karboplatynę, wymagające przerwania perfuzji i zastosowania odpowiedniego leczenia objawowego. Pacjentów otrzymujących karboplatynę należy monitorować w kierunku potencjalnych reakcji rzekomoanafilaktycznych, jak też powinny być łatwo dostępne urządzenia i produkty do leczenia takich reakcji (np. leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy, epinefryna, tlen). Dla wszystkich związków platyny zgłaszano reakcje krzyżowe, czasami prowadzące do zgonu (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Wpływ na przewód pokarmowy

Karboplatyna może powodować wymioty. Częstość występowania i stopień nasilenia wymiotów można zredukować poprzez premedykację z zastosowaniem leków przeciwwymiotnych lub podanie karboplatyny w ciągłym wlewie dożylnym w okresie 24 godzin bądź podawanie tego leku dożylnie w dawkach podzielonych przez 5 kolejnych dni zamiast jednego wlewu dożylnego. Szczególnie skutecznymi lekami przeciwwymiotnymi mogą być selektywne inhibitory receptorów serotoninowych typu 3 (5-HT₃) (np. ondansetron), a także antagoniści receptorów dopaminowych (np. metoklopramid); a u pacjentów z nasilonymi lub nawracającymi wymiotami można rozważyć leczenie skojarzone.

Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS, ang. Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome)

U pacjentów otrzymujących karboplatynę w chemioterapii skojarzonej zgłaszano przypadki zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS). RPLS jest rzadkim, odwracalnym po odstawieniu leczenia, szybko rozwijającym się stanem neurologicznym, który może przebiegać z drgawkami, nadciśnieniem tętniczym, bólem głowy, splątaniem, utratą wzroku i innymi zaburzeniami widzenia i zaburzeniami neurologicznymi (patrz punkt 4.8). Rozpoznanie RPLS ustala się w oparciu o rezonans magnetyczny (MRI, ang. magnetic resonance imaging).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

W badaniach dotyczących podawania karboplatyny w skojarzeniu z cyklofosfamidem u pacjentów w podeszłym wieku leczonych karboplatyną, istniało większe prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkiej małopłytkowości niż w przypadku młodszych pacjentów. U osób w podeszłym wieku często występuje

zmniejszenie wydolności nerek, dlatego przy określaniu dawki należy wziąć to pod uwagę.

Inne

Podawanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek u pacjentów ze zmniejszoną odpornością w wyniku podawania produktów przeciwnowotworowych, w tym karboplatyny, może powodować wystąpienie ciężkich lub prowadzących do zgonu infekcji. Należy unikać szczepienia żywymi szczepionkami pacjentów przyjmujących karboplatinę. Można podawać zabite lub inaktywowane szczepionki, jednak odpowiedź na nie może być zmniejszona.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie karboplatyny oraz innych leków upośledzających czynność szpiku kostnego może spowodować konieczność modyfikacji dawki w celu ograniczenia kumulacyjnego efektu toksycznego.

Karboplatyna wchodzi w interakcję z aluminium, co przejawia się strącaniem czarnego osadu. Z tego względu igły, strzykawki, cewniki i inne elementy zestawów do wlewów dożylnych zawierające aluminium nie powinny być używane do podawania karboplatyny.

Ze względu na zwiększone ryzyko zakrzepowe w przypadku chorób nowotworowych, często stosuje się leczenie przeciwzakrzepowe. Duża zmienność krzepliwości u danego pacjenta w trakcie choroby oraz możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi i przeciwnowotworową chemioterapią wymaga, w przypadku podjęcia decyzji o leczeniu pacjenta doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, zwiększenia częstości kontrolowania wskaźnika INR.

Przeciwwskazane jest stosowanie karboplatyny równocześnie ze:

- szczepionką przeciw żółtej febrze ze względu na ryzyko uogólnionego odczynu poszczepiennego, który może prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.3).

Niezalecane jest stosowanie karboplatyny jednocześnie z:

- żywymi atenuowanymi szczepionkami (z wyjątkiem żółtej febry, patrz powyżej) ze względu na ryzyko ogólnoustrojowego odczynu, który może prowadzić do zgonu. Ryzyko jest większe u osób, u których występuje już immunosupresja spowodowana współistniejącą chorobą. Należy stosować inaktywowane szczepionki, jeżeli są dostępne (polio).
- fenytoiną, fosfenytoiną, ze względu na ryzyko nasilenia drgawek wynikające ze zmniejszenia stężenia fenytoiny w surowicy.

Należy zachować ostrożność przy równoczesnym stosowaniu karboplatyny z:

- cyklosporyną (oraz przez ekstrapolację z takrolimusem i syrolimusem) ze względu na nadmierną immunosupresję z ryzykiem choroby limfoproliferacyjnej.
- aminoglikozydami - należy rozważyć jednoczesne stosowanie karboplatyny z antybiotykami aminoglikozydowymi ze względu na kumulacyjną nefrotoksyczność i ototoksyczność, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.
- diuretykami pętlowymi - należy rozważyć jednoczesne stosowanie karboplatyny z diuretykami pętlowymi ze względu na kumulacyjną nefrotoksyczność i ototoksyczność.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny zostać poinformowane, aby unikały zajścia w ciążę w trakcie przyjmowania karboplatyny oraz o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia karboplatiną oraz przez co najmniej sześć miesięcy po jego zakończeniu.

Ciąża

Karboplatyna może powodować uszkodzenia płodu podczas podawania kobietom w ciąży. Wykazano, że karboplatyna ma działanie embriotoksyczne i teratogenne u szczurów otrzymujących produkt leczniczy podczas organogenezy. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Jeśli karboplatyna jest stosowana w okresie ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, pacjentkę należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu. Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić skuteczną antykoncepcję.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy karboplatyna przenika do mleka ludzkiego. Jeżeli leczenie jest konieczne w trakcie okresu laktacji, należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Leczenie karboplatyną może mieć wpływ na płodność mężczyzn i kobiet (patrz punkt 5.3). Przed rozpoczęciem leczenia karboplatyną zarówno mężczyźni, jak i kobiety powinni zasięgnąć porady w sprawie możliwości zachowania płodności.

U pacjentów otrzymujących leczenie przeciwnowotworowe może wystąpić supresja gonad objawiająca się brakiem miesiączki lub azoospermią. Wydaje się, że działania te związane są z dawką i czasem trwania leczenia i mogą być nieodwracalne. Stopień zaburzenia czynności jąder lub jajników jest trudny do przewidzenia, w związku z powszechnym stosowaniem skojarzonego schematu leczenia różnymi produktami przeciwnowotworowymi, co utrudnia ocenę wpływu poszczególnych produktów.

Mężczyźni posiadający partnerki w wieku rozrodczym powinni zostać poinformowani o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia karboplatyną oraz przez co najmniej trzy miesiące po jego zakończeniu. Należy poinformować mężczyzn o możliwości przechowania nasienia zebranego przed rozpoczęciem terapii, ze względu na możliwość nieodwracalnej niepłodności spowodowanej leczeniem karboplatyną.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, karboplatyna może powodować nudności, wymioty, zaburzenia widzenia i ototoksyczność, dlatego należy ostrzec pacjentów o możliwym wpływie tych zdarzeń na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Wielu działań niepożądanych po zastosowaniu karboplatyny nie da się uniknąć ze względu na działania farmakologiczne produktu. Zazwyczaj są one odwracalne, jeżeli zostaną wcześniej wykryte.

Częstość występowania zgłaszanych działań niepożądanych jest oparta na skumulowanej bazie danych 1893 pacjentów otrzymujących karboplatynę w monoterapii i doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Działania niepożądane uporządkowano według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i częstości występowania zgodnie z następującymi kategoriami: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane wg MedDRA
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia*
	Bardzo rzadko	Posocznica
	Częstość nieznana	Zapalenie płuc
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Częstość nieznana	Wtórne nowotwory złośliwe związane z leczeniem
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość
	Często	Krwotok*
	Częstość nieznana	Zahamowanie czynności szpiku kostnego, gorączka neutropeniczna, zespół hemolityczno-mocznicowy, niedokrwistość hemolityczna (czasami śmiertelna)
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość, reakcje rzekomoanafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częstość nieznana	Odwodnienie, jadłowstręt, hiponatremia, zespół rozpadu guza
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Neuropatia obwodowa, parestezja, zmniejszenie odruchów ścięgnistych, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku
	Częstość nieznana	Udar mózgu*, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia widzenia, rzadkie przypadki utraty wzroku
	Niezbyt często	Prześciowa utrata wzroku
	Bardzo rzadko	Ślepota korowa
Zaburzenia ucha i błędnika	Bardzo często	Subkliniczny spadek ostrości słuchu w zakresie wysokich częstotliwości (4000–8000 Hz)
	Często	Szum w uszach, utrata słuchu
Zaburzenia serca	Często	Zaburzenia sercowo-naczyniowe*
	Bardzo rzadko	Zaburzenia rytmu serca
	Częstość nieznana	Niewydolność serca*, zaburzenia niedokrwienne serca (np. zawał mięśnia sercowego, zatrzymanie czynności serca, dławica piersiowa, niedokrwienie mięśnia sercowego), zespół Kounisa
Zaburzenia naczyniowe	Częstość nieznana	Zator*, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zaburzenia oddechowe, śródmiąższowa choroba płuc, skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wymioty, nudności, ból i skurcze brzucha
	Często	Biegunka, zaparcia, zapalenie błon śluzowych, zapalenie przełyku
	Częstość nieznana	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Łysienie, zaburzenia skóry
	Częstość nieznana	Pokrzywka, wysypka, rumień, świąd

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, ból mięśni i stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia układu moczowo-płciowego
	Bardzo rzadko	Ostra niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból
	Często	Astenia, gorączka, dreszcze
	Niezbyt często	Odczyny w miejscu wstrzyknięcia (zacerwienie, obrzęk, ból), zespół grypopodobny
	Częstość nieznana	Martwica w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, wynaczynienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności AspAT, nieprawidłowe wyniki testu czynności wątroby, zmniejszenie stężenia sodu, potasu, wapnia i magnezu we krwi
	Często	Zwiększenie stężenia bilirubiny, kreatyniny i kwasu moczowego we krwi

* Prowadzące do zgonu w <1% przypadków. Zdarzenia sercowo-naczyniowe prowadzące do zgonu w <1% przypadków obejmują połączone przypadki niewydolności serca, zatorów i udarów mózgu.

Zaburzenia krwi

Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest głównym działaniem niepożądanym karboplatyny, ograniczającym dawkę produktu. U pacjentów z prawidłowymi wyjściowymi wartościami, małopłytkowość (liczba płytek krwi mniejsza niż 50 000/mm³) występuje u 25% pacjentów, neutropenia (liczba granulocytów obojętnochłonnych mniejsza niż 1 000/mm³) u 18% pacjentów. Liczba płytek odbudowuje się zazwyczaj po 35 dniach od zakończenia leczenia. Leukopenia (liczba leukocytów mniejsza niż 2 000/mm³) u 14% pacjentów. Nadir zazwyczaj występuje w 21. dniu. Liczba leukocytów zazwyczaj ulega normalizacji w ciągu około 28 dni lub do 42 dni. U 18% pacjentów występuje neutropenia (liczba granulocytów obojętnochłonnych mniejsza niż 1 x 1000/mm³). Jednoczesne stosowanie karboplatyny z innymi lekami lub formami leczenia o działaniu mielosupresyjnym może nasilać zahamowanie czynności szpiku.

Niedokrwistość ze stężeniem hemoglobiny mniejszym niż 8 g/dl obserwowano u 15% pacjentów z prawidłowym wyjściowym stężeniem hemoglobiny. Niedokrwistość ze stężeniem hemoglobiny mniejszym niż 11 g/dl występuje u 71% pacjentów z prawidłowym wyjściowym stężeniem hemoglobiny. Częstość występowania niedokrwistości zwiększa się wraz ze zwiększeniem ekspozycji na karboplatynę. Toksyczne działanie na szpik kostny jest silniejsze u wcześniej leczonych pacjentów, szczególnie u pacjentów leczonych cisplatyną i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zwiększone ryzyko leukopenii i małopłytkowości występuje również u pacjentów z niskim stopniem stanu sprawności. Działania te, chociaż zazwyczaj odwracalne, prowadziły do infekcji i powikłań krwotocznych u odpowiednio 4% i 5% pacjentów otrzymujących karboplatynę. Powikłania te prowadziły do zgonu u mniej niż 1% pacjentów.

Zaburzenia układu nerwowego

W trakcie leczenia karboplatyną przeczulica, wywołana przez cisplatynę lub występująca przed rozpoczęciem leczenia, może się utrzymywać lub ulegać nasileniu. Wydaje się, że przeczulica występuje częściej u pacjentów powyżej 65 roku życia, leczonych wcześniej cisplatyną oraz u pacjentów długotrwale leczonych karboplatyną. W trakcie leczenia karboplatyną, u 50% pacjentów z występującą

wcześnie neurotoksycznością, wywołaną przez cisplatynę, nie zaobserwowano cech dodatkowego nasilenia objawów. Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. senność, lęk i depresja) są opisywane u 5% pacjentów; wydaje się, że te objawy są związane ze stosowaniem leków przeciwwymiotnych. U pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone, obejmujące karboplatynę, częściej występują neurologiczne działania niepożądane. Może być to związane z dłuższym całkowitym okresem wchłaniania produktu.

Neuropatia obwodowa (głównie parestezje i zmniejszenie głębokich odruchów ścięgniastych) wystąpiły u 4% pacjentów leczonych karboplatyną. Wydaje się, że pacjenci w wieku powyżej 65 lat, pacjenci leczeni wcześniej cisplatyną oraz pacjenci długotrwale leczeni karboplatyną są w grupie zwiększonego ryzyka. U 1% pacjentów wystąpiły klinicznie istotne zaburzenia zmysłów (tj. zaburzenia widzenia i smaku). U pacjentów otrzymujących karboplatynę w leczeniu skojarzonym częściej występują neurologiczne działania niepożądane. Może być to związane z dłuższą ekspozycją na produkt, która ulega kumulacji.

Zaburzenia widzenia

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, leczonych wysoką dawką karboplatyny, może dojść do zaburzeń widzenia i przejściowej utraty wzroku.

Zaburzenia słuchu

Klinicznie istotną utratę słuchu opisywano u dzieci otrzymujących karboplatynę w dawkach wyższych od zalecanych dawek, w skojarzeniu z innymi lekami ototoksycznymi.

W seryjnych badaniach audiometrycznych stwierdzono zaburzenia słuchu poza zakresem mowy z uszkodzeniami słyszenia dźwięków z zakresu wysokiej częstotliwości (4000-8000Hz), z częstością 15%. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki niedosłuchu.

W trakcie leczenia karboplatyną czasami może dojść do dalszego nasilenia zaburzeń słuchu u pacjentów z uszkodzonym organem słuchu spowodowanym wcześniejszym leczeniem cisplatyną.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko opisywano zwłóknienie płuc, objawiające się uciskiem w klatce piersiowej i dusznością. Należy wziąć pod uwagę tę możliwość po wykluczeniu nadwrażliwości płuc (patrz punkt *Zaburzenia układu immunologicznego*).

Zaburzenia żołądka i jelit

Wymioty opisywano u 65% pacjentów przyjmujących karboplatynę, przy czym były one ciężkie u 1/3 pacjentów. Nudności wystąpiły u następnych 15% pacjentów. Wydaje się, że bardziej predysponowani do wystąpienia wymiotów są pacjenci wcześniej leczeni (szczególnie pacjenci leczeni uprzednio cisplatyną). Zazwyczaj, objawy występują w ciągu 6–12 godzin od podania karboplatyny i ustępują w ciągu 24 godzin od podania produktu. Premedykacja lekami przeciwwymiotnymi może zmniejszać nasilenie objawów. Podawanie karboplatyny w postaci długotrwałego wlewu dotętniczego, ciągłego wlewu dożylnego lub podawania dożylnego produktu w dawkach podzielonych w ciągu 5 kolejnych dni może zmniejszać ryzyko wystąpienia wymiotów. Prawdopodobieństwo wystąpienia wymiotów jest większe, gdy karboplatyna podawana jest jednocześnie z innymi lekami o działaniu wymiotnym. Inne zgłaszane zaburzenia żołądka i jelit obejmowały ból u 8% pacjentów, biegunkę i zaparcia u 6% pacjentów.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Podczas podawania zalecanych dawek niezbyt często rozwijała się nieprawidłowa czynność nerek, pomimo, że karboplatynę podawano bez nawadniania pacjenta dużymi ilościami płynów i (lub) wymuszonej diurezy. U 6% pacjentów obserwuje się zwiększenie klirensu kreatyniny w osoczu, u 14% pacjentów zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi i u 5% pacjentów kwasu moczowego. U około połowy pacjentów ten wzrost jest zazwyczaj łagodny i ustępuje samoistnie. U pacjentów otrzymujących karboplatynę udowodniono, że klirens kreatyniny jest najbardziej wrażliwym parametrem

do mierzenia czynności nerek. W trakcie leczenia karboplatyną, u 27% pacjentów, u których przed rozpoczęciem leczenia karboplatyną klirens kreatyniny wynosił ≥ 60 ml/min lub więcej, dochodzi do zmniejszenia klirensu kreatyniny. Działanie nefrotoksyczne jest silniej wyrażone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w wywiadzie.

Elektrolity

Obserwowano zmniejszenie stężenia sodu, potasu, wapnia i magnezu w osoczu, odpowiednio u 29%, 20%, 22% i 29% pacjentów. W szczególności zgłaszano przypadki wczesnej hiponatremii. Utrata elektrolitów jest niewielka i zazwyczaj występuje bez klinicznych objawów.

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

W powiązaniu z terapią wielolekową opisywano występowanie innych pierwotnych nowotworów złośliwych; ich związek przyczynowy z karboplatyną jest niepewny.

Zaburzenia układu immunologicznego

Opisywano reakcje alergiczne na karboplatynę, podobne do występujących po leczeniu innymi związkami zawierającymi platynę. W ciągu kilku minut po podaniu produktu mogą wystąpić reakcje rzekomoanafilaktyczne, czasami prowadzące do zgonu: obrzęk twarzy, duszność, tachykardia, niskie ciśnienie krwi, pokrzywka, wstrząs anafilaktyczny, skurcz oskrzeli. Częstotliwość występowania reakcji alergicznych może rosnąć w przypadku wcześniejszego stosowania związków platyny, aczkolwiek obserwowano reakcje alergiczne po pierwszym podaniu karboplatyny. Skuteczne postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji alergicznych polegało na podawaniu standardowego zestawu: adrenaliny, glikokortykosteroidów i leków przeciwhistaminowych.

Zaburzenia czynności wątroby

Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby opisywano u pacjentów z prawidłowymi, wyjściowymi wynikami tych badań, w tym zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej u 5% pacjentów, AspAT u 15% pacjentów i fosfatazy zasadowej u 24% pacjentów. Zmiany te były zazwyczaj łagodne i ustępowały samoistnie u około połowy pacjentów.

W trakcie leczenia podwyższone wyniki badań czynnościowych wątroby zazwyczaj ulegają normalizacji. Znaczne nieprawidłowości w wynikach badań czynnościowych wątroby opisywano u pacjentów leczonych bardzo dużymi dawkami karboplatyny i po autologicznym przeszczepieniu szpiku kostnego. Po podaniu dużych dawek karboplatyny zgłaszano przypadki ostrej martwicy komórek wątroby o gwałtownym przebiegu.

Inne działania niepożądane

Zgłaszano pojedyncze przypadki zdarzeń sercowo-naczyniowych (niewydolność serca, zator) oraz pojedyncze przypadki udaru mózgu.

U 1% pacjentów odnotowano zgon w powiązaniu ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (niewydolnością serca, zatorami, udarem mózgu). Nie wiadomo, czy te zdarzenia były związane z leczeniem cytostatycznym, czy z chorobą podstawową.

U pacjentów leczonych terapią skojarzoną obejmującą karboplatynę, zdarzenia niepożądane mogą występować częściej.

Zgłaszano wtórne ostre nowotwory złośliwe związane z cytostatycznym leczeniem skojarzonym zawierającym karboplatynę.

Okazjonalnie obserwowano łysienie, gorączkę i dreszcze, zapalenie błon śluzowych, astenię, złe samopoczucie oraz zaburzenia smaku.

W pojedynczych przypadkach wystąpił zespół hemolityczno-mocznicowy.

Zgłaszano przypadki nadciśnienia tętniczego.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia (pieczenie, ból, zaczerwienienie, swędzenie, pokrzywka, martwica związana z wynaczynieniem).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania karboplatyny. Oczekiwane powikłania po przedawkowaniu będą związane z mielosupresją oraz zaburzeniami czynności wątroby, nerek i słuchu. Ostre przedawkowanie karboplatyny może spowodować nasilenie jej spodziewanych objawów toksyczności (np. ciężką supresję szpiku, oporne na leczenie nudności i wymioty, ciężkie działania toksyczne na układ nerwowy i narządy zmysłów, niewydolność wątroby, niewydolność nerek itp.). W wyniku tych zaburzeń może nastąpić zgon. Hemodializa jest skuteczna jedynie w okresie do 3 godzin po podaniu leku ze względu na szybkie i znacznego stopnia wiązanie się platyny z białkami osocza. Odpowiednia interwencja terapeutyczna może być konieczna w przypadku wystąpienia powikłań, takich jak mielosupresja oraz niewydolność nerek i wątroby. Może pojawić się biegunka i wypadanie włosów. Zastosowanie karboplatyny w dawkach większych niż zalecane było związane z utratą wzroku (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA02.

Karboplatyna jest nieorganicznym kompleksem metalu ciężkiego, zawierającym centralny atom platyny. Karboplatyna jest pochodną cisplatyny drugiej generacji, o potwierdzonej aktywności przeciwnowotworowej. Karboplatyna posiada podobne właściwości biochemiczne do cisplatyny, polegające głównie na indukcji wytwarzania wiązań krzyżowych między obydwojema niciami DNA, które modyfikują strukturę i zaburzają syntezę DNA.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Eliminacja: po podaniu dożylnym pojedynczej dawki we wlewie trwającym jedną godzinę, całkowite stężenie platyny oraz wolnej platyny w osoczu obniża się dwufazowo, według reguły kinetyki reakcji pierwszego rzędu. Dla wolnej platyny, czas półtrwania w pierwszej fazie ($t_{1/2\alpha}$) wynosi około 90 minut, a w drugiej fazie ($t_{1/2\beta}$) – około 6 godzin. Eliminacja platyny całkowitej zachodzi z podobnym czasem półtrwania w pierwszej fazie, z kolei w drugiej fazie czas półtrwania platyny całkowitej może przekroczyć 24 godziny.

Karboplatyna jest wydalana głównie przez nerki. Większa część leku jest wydalana w trakcie pierwszych sześciu godzin po podaniu, a około 59–70% podanej karboplatyny może być odzyskane z moczu w ciągu

24 godzin. 32% podanego leku jest wydalane w postaci niezmienionej. Zaleca się redukcję dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Karboplatyna wiąże się z białkami w mniejszym stopniu niż cisplatyna. Z początku, wiązanie z białkami jest słabe – około 29% karboplatyny wiąże się z białkami w pierwszych 4 godzinach po podaniu. Po upływie 24 godzin odsetek procentowy związanego leku wynosi 85–89%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dawka LD₅₀ karboplatyny podawanej dożylnie lub dootrzewnowo u myszy wahała się między 131 a 170 mg/kg, z kolei przy podawaniu dożylnym u szczurów wynosiła ona od 61 do 85 mg/kg.

Badania prowadzone na zwierzętach wykazały, że karboplatyna ma działanie mutagenne i teratogenne. Nie potwierdzono natomiast rakotwórczego potencjału karboplatyny, jednakże związki o podobnym mechanizmie działania wykazują ten wpływ.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Karboplatyna wchodzi w interakcję z aluminium, powodując strącanie czarnego osadu. Nie donoszono o występowaniu innych niezgodności.

Igły, strzykawki, cewniki i inne elementy zestawów do wlewów dożylnych zawierające aluminium nie powinny być używane do podawania karboplatyny.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka polipropylenowa, zamknięta halobutylovym korkiem z aluminiumowym kapslem typu flip-off w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę po 5 ml, 15 ml lub 45 ml roztworu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Po rozcieńczeniu można przechowywać do 8 godzin w temperaturze poniżej 25°C lub do 24 godzin w lodówce.

Specjalne środki ostrożności w przypadku długotrwałego wlewu dożylnego

Produkt Carboplatin Pfizer rozcieńczony w 0,9% roztworze chlorku sodu i przechowywany w temperaturze 25°C ulega w ciągu 24 godzin degradacji w około 5% w porównaniu ze stężeniem pierwotnym.

Uznaje się ponadto, że 0,9% roztwory chlorku sodu nie są odpowiednie do wlewu z karboplatyny, nie tylko ze względu na straty substancji czynnej, ale także na możliwość przekształcenia w cisplastyne, co grozi zwiększoną toksycznością.

Zaleca się zatem, aby nie rozcieńczać karboplatyny w 0,9% roztworze chlorku sodu w przypadku długotrwałego wlewu dożylnego.

Sposób podawania

Karboplatyna jest lekiem cytostatycznym, zaleca się więc zachowanie odpowiednich środków bezpieczeństwa w trakcie stosowania.

Karboplatynę, roztwór do wstrzykiwań 10 mg/ml, można rozcieńczać bezpośrednio przed podaniem w wodzie do wstrzykiwań, w 0,9% roztworze chlorku sodu lub w 5% roztworze glukozy w celu sporządzenia roztworu do **krótkotrwałego wlewu dożylnego** o końcowych stężeniach tak niskich jak 0,5 mg/ml. W celu zmniejszenia niebezpieczeństwa skażenia mikrobiologicznego zaleca się, aby dalszego rozcieńczania dokonywać bezpośrednio przed użyciem i rozpoczynać wlew jak najszybciej po otrzymaniu roztworu gotowego do użycia. Przeprowadzanie wlewu należy zakończyć w ciągu 24 godzin od przygotowania roztworu, a wszelkie pozostałości usunąć.

Tak jak wszystkie inne produkty przeciwnowotworowe, Carboplatin Pfizer może być przygotowywany do podania jedynie przez wyszkolony personel, w miejscu wydzielonym specjalnie w tym celu (najlepiej w kabinie z laminarnym systemem przepływu powietrza, przystosowanej do przygotowywania produktów cytostatycznych).

Personel powinien nosić rękawiczki ochronne. W przypadku zetknięcia się produktu z powierzchnią skóry lub błon śluzowych należy natychmiast przemyć taką powierzchnię dużą ilością wody z mydłem.

Zaleca się, aby kobiety ciężarne należące do personelu unikały jakiegokolwiek kontaktu z produktami cytostatycznymi, takimi jak karboplatyna.

Zaleca się stosowanie strzykawek z przyłączami typu Luer-Lock. Należy stosować igły o dużej średnicy w celu minimalizacji różnicy ciśnień oraz zapobiegania wytrącaniu się pęcherzyków gazu.

Wszystkie przyrządy używane do sporządzania roztworów Carboplatin Pfizer lub używane do pobierania ludzkich wydaliny powinny być usuwane w polietylenowych torbach z możliwością podwójnego zamknięcia i spopielone w temperaturze 1100°C.

Sposób postępowania w razie przypadkowego wylania produktu

W razie wylania roztworu produktu, istotne jest, aby ograniczyć dostęp do miejsca zdarzenia. Personel powinien założyć dwie pary rękawiczek (z gumy lateksowej), maski do oddychania oraz fartuchy i okulary ochronne. Rozprzestrzenianie się wylanego płynu należy zatamować przy pomocy materiału absorbującego, na przykład papieru, trocin lub żwirku absorpcyjnego (wyściółki dla zwierząt). Można również użyć: 3-molowego kwasu siarkowego, 0,3-molowego nadmanganianu potasu (2:1) lub 5% podchlorynu sodowego. Używany materiał absorpcyjny i wszystkie pozostałe usuwane materiały należy zebrać, włożyć do plastikowych pojemników, szczelnie zamknąć i odpowiednio oznaczyć. Odpady zawierające cytostatyki są traktowane jako niebezpieczne lub toksyczne i powinny być wyraźnie oznakowane etykietą o następującej treści: „ODPADY ZAWIERAJĄ CYTOSTATYKI. SPOPIELIĆ W 1100°C”. Odpady należy zutylizować w temperaturze 1100°C, przez co najmniej jedną sekundę. Miejsce, gdzie rozlano produkt, należy umyć z wykorzystaniem dużej ilości wody.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4774

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.12.1999

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.01.2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

17.01.2020