

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

CARBOSOL КАРБОЗОЛ

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>А0100308</u>
Разрешение № <u>II - 9556</u> , 03.05.2010
Одобрение №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Carbosol 10 mg/ml concentrate for infusion solution
Карбозол 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml разтвор 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.

За пълния списък на помощните вещества вижте т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

Бистър, безцветен разтвор без наличие на частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Карбозол е показан за лечението на :

- 1. Авансирал овариален карцином с епителен произход за:
 - (a) терапия първа линия
 - (b) терапия втора линия след неуспех на други лечения.
- 2. Дребноклетъчен карцином на белия дроб

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка и приложение:

Карбозол е само за интравенозно приложение. Препоръчаната дозировка на Карбозол при нелекувани възрастни пациенти с нормална бъбречна функция, т.е. креатининов клирънс > 60 ml/min и 400 mg/m² като еднократна доза, прилагана под формата на краткотрайна 15 до 60-минутна интравенозна инфузия. Показаната по-долу формула на Calvert може да се използва за алтернативно определяне на дозата:

Доза (mg) = целева площ под кривата AUC (mg/ml x min) x [скорост на гломерулната филтрация GFR ml/min + 25]

Прицелна AUC	Планирана химиотерапия	Лечебен статус на пациента
5 – 7 mg/ml x min	Карбоплатин самостоятелно	Без предшестваща терапия
4 – 6 mg/ml x min	Карбоплатин самостоятелно	С предшестваща терапия
4 – 6 mg/ml x min	Карбоплатин плюс циклофосфамид	Без предшестваща терапия

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

**Пациенти с тежка предшестваща терапия са онези, които вече са лекувани с:

- Митомицин С
- Нитрозоурей
- Комбинирана терапия с доксорубин/ циклофосфамид/цисплатин
- Комбинирана терапия с 5 или повече продукти
- Лъчетерапия ≥ 4500 rad, фокусирана върху поле 20 x 20 cm или върху повече от едно поле

Лечението с карбоплатин трябва да бъде преустановено при липса на отговор от страна на тумора, при прогресиращо заболяване и/или настъпването на непоносими нежелани лекарствени реакции.

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

Препоръчително е да се намали началната доза с 20-25% при пациенти с рискови фактори като предшестващо миелосупресивно лечение и влошено общо състояние (ECOG-Zubrod 2-4 или Karnofsky под 80).

За определяне на бъдещи дози се препоръчва определяне на хематологичния надир чрез ежеседмично следене на кръвните показатели по време на началния курс на лечение с Карбозол .

Нарушена бъбречна функция:

Пациенти с креатининов клирънс под 60 ml/min са изложени на по-голям риск от развиване на миелосупресия.

Оптималната употреба на Карбозол при пациенти с нарушена бъбречна функция изисква адекватни корекции на дозата и често проследяване на хематологичния надир и на бъбречната функция.

При скорост на гломерулната филтрация ≤ 20 ml/min, карбоплатин не трябва да се прилага.

Комбинирана терапия:

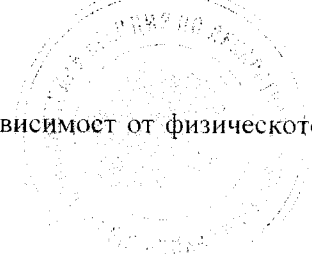
Оптималната употреба на Карбозол в комбинация с други миелосупресивни средства изисква да се правят корекции в дозата в съответствие с приетите режим и схема на лечение.

Употреба при деца:

Тъй като няма достатъчно опит от приложението на карбоплатин при деца, не могат да се дадат конкретни препоръки за дозировка при тях.

Пациенти в старческа възраст:

Може да се наложи коригиране на дозата – начално или последващо, в зависимост от физическото състояние на пациента.



Разреждане и разтваряне:

Продуктът трябва да се разрежда преди инфузия – вижте т. 6.6

4.3 Противопоказания

- Карбозол е противопоказан при пациенти с:
 - свръхчувствителност към активното вещество или към други съединения, съдържащи платина
 - кърмене
 - тежка миелосупресия
 - кървящи тумори
 - съществуващо тежко бъбречно увреждане (с креатининов клирънс ≤ 20 ml на минута)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Предупреждения:

Карбоплатин трябва да се прилага от квалифициран лекар, който има опит в употребата на антинеопластични лекарства. Необходимо е наличието на диагностична и лечебна апаратура за провеждане на терапията и контрол на възможни усложнения.

Потискането на костния мозък от карбоплатин е тясно свързано с бъбречния клирънс. Пациентите с нарушена бъбречна функция или които са на съпътстваща терапия с други лекарства с нефротоксичен потенциал вероятно ще имат по-тежка и продължителна миелотоксичност. Ето защо, параметрите на бъбречната функция трябва внимателно да се оценяват преди и по време на терапията.

При нормални обстоятелства, курсовете с инфузия на карбоплатин не трябва да се провеждат често от веднъж в месеца. След прилагане на карбоплатин може да настъпят тромбоцитопения, левкопения и анемия. Честото мониториране на показателите на периферната кръв е препоръчително по време на терапията с карбоплатин и след нея. Комбинираната терапия на карбоплатин с други миелосупресивни лекарства трябва да се планира много внимателно по отношение на дозировката и времето на приложение, за да се сведат до минимум адитивните ефекти. При пациенти с тежка миелосупресия може да се наложи провеждане на поддържаща терапия с кръвопреливане. Карбоплатин може да причини гадене и повръщане. Има съобщения, че предварителното приложение на антиеметици може да бъде от полза за намаляване честотата и сериозността на тези ефекти.

При карбоплатин може да се срещне бъбречно и чернодробно увреждане. Приложението на много високи дози карбоплатин (≥ 5 пъти над препоръчаната доза за самостоятелно лечение) е довело 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. Необходимо е дозата да се намали или терапията да бъде прекратена при наличието на умерени до тежки промени в изследването на бъбречната или чернодробна функция. (вижте т. 4.8).

Честотата и сериозността на нефротоксичността може да се увеличи при пациенти, които са имали нарушена бъбречна функция преди лечението с карбоплатин. Увреждането на бъбречната функция е по-вероятно и при пациенти, които са имали нефротоксичност в резултат на лечение с цисплатин. Макар, че няма клинични доказателства за комбинирана нефротоксичност, препоръчително е да не се комбинират карбоплатин с аминокликозиди или с други нефротоксични съединения.

Има съобщения за нечести алергични реакции към карбоплатин, например еритематозен обрив, повишена температура без очевидна причина или сърбеж. Има редки случаи на анафилактиксис, ангиоедем и анафилактоидни реакции, включително бронхоспазъм, уртикария и лицев едем. Тези реакции са сходни с реакциите, наблюдавани при приложение на други платина-съдържащи

съединения и могат да настъпят за няколко минути. Честотата на алергичните реакции може да нарасне при предишна експозиция на терапия с платина. Алергични реакции са наблюдавани в началото на лечението с карбоплатин. Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за възможни алергични реакции, които да се овладяват с подходяща терапия, включително с антихистамини, адреналин и/или глюкокортикоиди.

Необходимо е редовно да се прави неврологична оценка и да се изследва слуха, особено при пациенти, които получават високи дози карбоплатин. Невротоксичността, например парестезия, може да намали дълбоките рефлексии на сухожилията и ототоксичност може с по-голяма вероятност да се наблюдава при пациенти, лекувани преди това с други платина-съдържащи лекарствени продукти и други ототоксични средства.

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

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

При приготвяне и прилагане на карбоплатин разтвор не трябва да се използва апаратура, съдържащи алуминий (вижте т. 6.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не е препоръчително да се провежда съпътстваща терапия с нефротоксични лекарства или ототоксични лекарства като аминогликозид, ванкомицин, капреомин и диуретици, тъй като това може да доведе до засилена токсичност в резултат на причинените от карбоплатин промени в бъбречния клирънс на тези вещества.

Когато карбоплатин се комбинира с други миелосупресивни съединения, миелосупресивният ефект на карбоплатин и/или на другите съединения може да се засили. Пациентите на съпътстваща терапия с други нефротоксични агенти са с по-голяма вероятност за по-тежка и продължителна миелотоксичност поради намаления бъбречен клирънс на карбоплатин.

Необходимо е повишено внимание, когато карбоплатин се прилага едновременно с варфарин, тъй като се съобщава за случаи с повишен INR.

Наблюдава се понижаване на серумните нива на фенитоин, когато карбоплатин се прилага едновременно с фенитоин. Това може да доведе до повторна поява на конвулсии и може да наложи повишаване на дозата на фенитоин.

Едновременното приложение на карбоплатин и хелиращи средства трябва да се избягва, тъй като теоретично може да доведе до антинеопластичен ефект на карбоплатин. Антинеопластичният ефект на карбоплатин, обаче, не се повлиява от диетил-дителиокарбамат при опити с животни или в клиничната практика.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма доказателства за безопасната употреба на Карбозол по време на бременност. Опити с животни показват репродуктивна токсичност (вижте т. 5.3.). Проучванията показват, че карбоплатин е ембриотоксичен и тератогенен при плъхове, както и мутагенен *in vivo* и *in vitro*. Карбозол не трябва да се прилага по време на бременност освен ако няма ясни медицински показания. Ако Карбозол се използва по време на бременност, пациентката трябва да се предупреди за потенциалния риск за плода.

Фертилитет

Жените в детородна възраст трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване като използват ефективни контрацептивни средства по време на лечението и до 6 месеца след него. На жени, които са бременни или забременеят по време на лечението, трябва да се осигури генетична консултация. Карбоплатин е генотоксичен. Мъжете, които са на лечение с карбоплатин, трябва да бъдат съветвани да нямат деца по време на лечението и до 6 месеца след лечението, и да се консултират относно замразяване на сперма преди лечението поради възможността от необратим инфертилитет поради терапията с карбоплатин.

Кърмене:

Не е известно дали карбоплатин се екскретира в кърмата. Поради възможни вредни ефекти при кърмачетата, кърменето трябва да бъде прекратено, ако майката се лекува с Карбозол (вижте т. 4.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Карбозол не оказва никакъв или само незначителен ефект върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак, Карбозол може да причини гадене и повръщане, като индиректно нарушава способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, които се съобщават по-долу, се основават на кумулативни данни, получени от голяма група пациенти с различни прогностични характеристики от преди лечението.

Използвани са следните честоти:

много чести ($\geq 1/10$);

чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$);

редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$);

много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (не може да се установи от наличните данни).

Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неспецифични (включително кисти и полипи)

Нечести: Вторични злокачествени образувания (включително промиелоцитна левкемия, настъпила 6 години след монотерапия с карбоплатин и предшестващо лъчелечение) се съобщават след приложение на карбоплатин като единствено средство или в комбинирана терапия (причинна връзка не е установена).

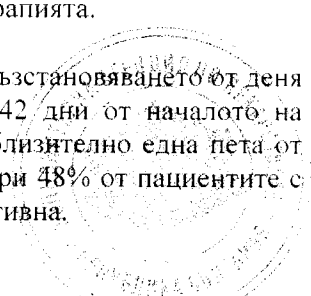
Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести: Миелосупресията е дозолIMITИРАЩА токсичност на карбоплатин. Миелосупресията може да бъде по-тежка и продължителна при пациенти с нарушена бъбречна функция, екстензивна предшестваща терапия, влошено общо състояние и възраст над 65 години. Освен това, миелосупресията може да се влоши от комбинирана терапия на карбоплатин и други миелосупресивни съединения. Миелосупресията обикновено е обратима и не е кумулативна, когато карбоплатин се прилага като единствено средство и в препоръчаните дози и честота на приложението.

При максимално толерирани дози карбоплатин, приложен като единствено средство, при около една трета от пациентите настъпва тромбоцитопения, с надир тромбоцити под $50 \times 10^9/l$. Надир настъпва обикновено между 14 и 21 ден, а възстановяване до 35 дни от началото на терапията.

Левкопения също е наблюдавана при приблизително 20% от пациентите, но възстановяването от деня на надир (ден 14-28) може да бъде по-бавно и обикновено настъпва до 42 дни от началото на терапията. Неутропения с гранулоцити под $1 \times 10^9/l$ се наблюдава при приблизително една пета от пациентите. Стойности на хемоглобина под $9,5 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ са наблюдавани при 48% от пациентите с нормални изходни стойности. Анемия настъпва често и може да бъде кумулативна.

Чести: Съобщава се и за хеморагични усложнения, обикновено леки.



Нечести: Понякога се съобщава за усложнения с инфекции.

Редки: Има съобщения за фебрилна неутропения. Има единични случаи на животозастрашаващи инфекции и кървене.

Нарушения на имунната система

Чести: Алергични реакции към карбоплатин се съобщават при по-малко от 2% от пациентите, например кожен обрив, уртикария, еритематозен обрив и повишена температура без очевидна причина или сърбеж. Тези реакции са сходни с наблюдаваните след приложение на други платина-съдържащи съединения и трябва да се овладяват с подходяща терапия.

Редки: Анафилактикис, анафилактичен шок, ангиоедем и анафилактоидни реакции, включително бронхоспазм, уртикария, лицев едем и зачервяване на лицето, диспнея, хипотония, замаяване, хрипове и тахикардия (вижте т. 4.4).

Нарушения в метаболизма и храненето

Много чести: Съобщава се за понижаване на серумните електролити (натрий, магнезий, калий и калций) след лечение с карбоплатин, но те не са били достатъчно тежки, за да се появят клинични признаци и симптоми.

Редки: Докладвани са случаи на хипонатремия

Нарушения на нервната система

Чести: След лечение с карбоплатин при 6% от пациентите се наблюдават периферни невропатии. При повечето пациенти невротоксичността се ограничава до парестезия и намалени дълбоки рефлексии на сухожилията. Честотата и интензитетът на тази нежелана реакция нарастват при пациенти в старческа възраст и при лекуваните с цисплатин. Парестезията, която съществува преди започване на терапията с карбоплатин, особено ако е свързана с предшестваща терапия с цисплатин, може да персистира или да се влоши по време на лечението с карбоплатин. (Вижте „Предпазни мерки“).

Нечести: Има съобщения за симптоми на централната нервна система, но те често пъти се свързват със съпътстваща антиеметична терапия.

Нарушения на очите

Редки: Рядко се съобщава за преходни зрителни нарушения, които понякога включват преходна загуба на зрението, свързани с терапията с платина. Обикновено те се свързват с прилагане на високи дози на пациенти с бъбречно увреждане. Има съобщения за оптичен неврит в постмаркетингови наблюдения.

Нарушения на ухото и лабиринта

Много чести: При 15% от пациентите, лекувани с карбоплатин се съобщава за субклинично понижаване на остротата на слуха, което се изразява в загуба на слуха при високи честоти (4000-8000 Hz), установена чрез аудиограма.

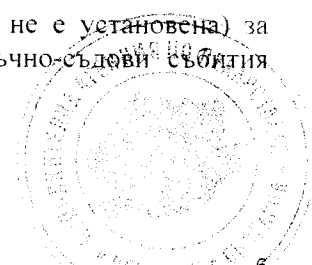
Чести: Клинична ототоксичност. Само 1% от пациентите имат клинични симптоми, проявяващи се в повечето случаи с тинитус. При пациенти с предшестваща терапия с цисплатин и развили загуба на слуха в резултат на тази терапия, увреждането на слуха може да персистира или да се влоши.

При по-високи от препоръчаните дози, в комбинация с други ототоксични лекарствени продукти, клинично значимата загуба на слуха е наблюдавана при педиатрични пациенти, на които е прилаган карбоплатин.

Сърдечни нарушения

Много редки: Има изолирани съобщения (причинната връзка с карбоплатин не е установена) за сърдечносъдови събития (сърдечна недостатъчност, емболия), както и мозъчно-съдови събития (апоплексия). Съобщават се и единични случаи на хипертония.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения



Много редки: Пулмонална фиброза, проявяваща се със стягане в гръдния кош и диспнея. Тя трябва да се вземе под внимание, ако се изключи пулмонална свръхчувствителност (вижте „Нарушения от общ характер“ по-долу).

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: Гадене без повръщане се наблюдава при около една четвърт от пациентите на карбоплатин, за повръщане се съобщава при над половината от пациентите, а около една трета от тях са имали тежък емеzis. Гаденето и повръщането обикновено се забавят и проявяването им става 6 до 12 часа след приложението на карбоплатин и обикновено изчезват до 24 часа след лечението и се повлияват от (и могат да се предотвратят от) антиеметици. При една четвърт от пациентите не се наблюдават гадене или повръщане. Само при 1% от пациентите има повръщане, което не може да се овладее с лекарства. Повръщане се наблюдава по-често при пациенти с предшестваща терапия и по-специално при терапия с цисплатин.

При 17% от пациентите се наблюдават болезнени стомашно-чревни нарушения.

Чести: Диария (6%), запек (4%), мукозит.

Редки: Променен вкус. Докладвани са случаи на анорексия.

Хепатобилиарни нарушения

Много чести: Абнормни стойности на чернодробните функционални тестове (обикновено леки до умерени) се съобщават при приложение на карбоплатин при около една трета от пациентите с нормални изходни стойности. Нивото на алкалната фосфатаза се повишава по-често, отколкото SGOT, SGPT или общия билирубин. По-голямата част от тези аномалии регресират спонтанно по време на лечението.

Редки: Тежка чернодробна дисфункция (включително остра чернодробна некроза) е наблюдавана след прилагане на по-високи от препоръчаните дози карбоплатин.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Алопеция.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много чести: Бъбречната токсичност обикновено не е дозолимитираща при пациенти на карбоплатин, нито изисква превантивни мерки като обилно хидратиране на пациента или форсирана диуреза. Все пак, могат да се наблюдават повишени нива на кръвната урея, както и на азот в кръвната урея или серумния креатинин.

Чести: Възможно е да се наблюдава и нарушение на бъбречната функция, определящо се с понижаване на креатининовия клирънс под 60 ml/min. Честотата и сериозността на нефротоксичността могат да се увеличат при пациенти, които са имали нарушена бъбречна функция преди лечението с карбоплатин.

Не е ясно дали една подходяща програма за хидратиране може да помогне за преодоляване на този ефект, но е необходимо дозата да бъде намалена или лечението да бъде преустановено при наличието на умерена промяна в бъбречната функция (креатининов клирънс 41-59 ml/min) или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 21-40 ml/min). Приложението на карбоплатин е противопоказано при пациенти с креатининов клирънс 20 ml/min или по-малко.

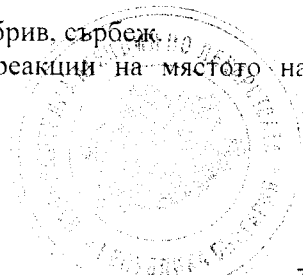
Нарушения от общ характер и реакции на мястото на приложение

Много чести: Хиперурикемия се наблюдава при около една четвърт от пациентите. Серумните нива на пикочна киселина могат да се понижат от алопуринол. Астения.

Чести: Неразположение, уртикария, грипоподобен синдром, еритематозен обрив, сърбеж.

Нечести: Повишена температура и втрисане без данни за инфекция; реакции на мястото на инжектиране като болка, зачервяване, подуване, уртикария и некроза.

Редки: Хемолитично-уремичен синдром.



Симптоми на предозиране

Карбоплатин е прилаган интравенозно във Фаза I проучвания при дози до $1\ 600\ \text{mg/m}^2\ \text{i.v.}$ на един курс лечение. При тази дозировка са наблюдавани животозастрашаващи хематологични нежелани реакции с гранулоцитопения, тромбоцитопения и анемия. Надир (ниската стойност) на гранулоцитите, тромбоцитите и хемоглобина е наблюдавана между ден 9-25 (средно: дни 12-17). Гранулоцитите са достигнали стойности $\geq 500/\mu\text{l}$ след 8-14 дни (средно 11) а тромбоцитите - стойности $\geq 25\ 000/\mu\text{l}$ 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 (потискане на костния мозък) и увреждане на чернодробната и бъбречна функции. Трансплантацията на костен мозък и кръвопреливания (тромбоцити, кръв) могат да бъдат ефективни мерки за овладяване на хематологичните нежелани реакции.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични лекарствени средства, платина-съдържащи съединения.

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 широк спектър от тумори, независимо от мястото на имплантиране.

Проучванията на техниките на алкална елуция и ДНК свързване показват качествено сходния метод 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“.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

След приложение на карбоплатин при хора съществува линейна зависимост между дозата и плазмените концентрации на общата и свободна нефилтруема платина. Площта под плазмената концентрация спрямо кривата на времето за общата платина също показва линейна връзка с дозата, когато креатининовият клирънс е $\geq 60\ \text{ml/min}$.

Многократното дозиране в продължение на четири последователни дни не предизвиква акумулиране на платина в плазмата. След приложение на карбоплатин, докладваните стойности на терминалния плазмен полуживот на свободната нефилтруема платина и карбоплатин при хора са приблизително съответно 6 часа и 1,5 часа. По време на началната фаза, по-голямата част от свободната нефилтруема платина присъства като карбоплатин. Терминалният полуживот на общата плазмена платина е 24 часа. Приблизително 87% от плазмената платина се свързва с протеините до 24 часа след приложение. Карбоплатин се екскретира основно в урината, като приблизително 70% от приложената платина се открива до 24 часа. По-голямата част от лекарството се екскретира през първите 6 часа. Общият телесен и бъбречен клирънс на свободната нефилтруема платина съответства на скоростта на гломерулната филтрация, но не и на 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.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти с изключение на описаните в т.6.6.

Карбоплатин може да влезе във взаимодействие с алуминий и да образува черен преципитат. Игли, спринцовки, катетри или инфузионни системи, съдържащи алуминиеви части, които могат да влязат в контакт с карбоплатин, не трябва да се използват при приготвяне или приложение на карбоплатин. Преципитацията може да доведе до понижаване на антинеопластичната активност.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон: 18 месеца

След разреждане: 8 часа.

Химичната и физична стабилност са доказани в продължение на 8 часа при 25°C.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва незабавно да бъде употребен. Ако не се използва незабавно, срокът на съхранение и условията преди употреба са изцяло отговорност на потребителя и обикновено са не повече от 24 часа при температура от 2 до 8 °C, освен ако разреждането не е направено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални предпазни мерки за употреба

Неотворени флакони: Да се съхраняват под 25°C. Флаконът да се съхранява във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

След разтваряне: Да се съхранява под 25°C (вижте т. 6.3).

6.5 Данни за опаковката

Безцветен стъклен флакон тип I с бромобутилова запушалка и алуминиева капачка с оранжев полипропиленов диск.

Флаконът се опакова с или без защитна пластмасова опаковка.

Опаковки : 1 x 5 ml, 1 x 15 ml, 1 x 45 ml, 1 x 60 ml



Не всички опаковки могат да бъдат предлагани на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при работа и изхвърляне

Този продукт е предназначен само за еднократна употреба.

Замърсяване

В случай, че Карбозол влезе в контакт с очите или кожата, засегнатото място трябва да се промие обилно с вода или физиологичен разтвор. Може да се използва обикновен крем при преходно шипане на кожата. В случай, че са засегнати очите, трябва да се потърси лекарска помощ.

Изхвърляне

Неизползваният продукт или отпаден материал трябва да се изхвърли, като се спазват съответните местни разпоредби.

Разреждане

Продуктът трябва да се разреди преди инфузия, с 5 % декстроза разтвор или 0,9 % разтвор натриев хлорид, за постигане на концентрации до 0,5 mg/ml.

Указания за безопасна работа с антинеопластични лекарствени средства:

- 1 Карбозол трябва да се приготвя за приложение само от професионалисти, специално обучени за безопасна работа с химиотерапевтици.
- 2 Това трябва да се извършва в специално определена за целта зона.
- 3 Необходимо е персоналът да носи защитни ръкавици.
- 4 Да се вземат предпазни мерки за избягване на случаен контакт на лекарството с очите. В случай на контакт с очите, мястото да се измие с вода или физиологичен разтвор.
- 5 Бременни жени от персонала не трябва да боравят с цитотоксични продукти.
- 6 Адекватни предпазни мерки трябва да се вземат при изхвърляне на медицински изделия (спринцовки, игли и др.), използвани за приготвяне на цитотоксични лекарства. Неизползвани материали и телесни отпадъци трябва да се изхвърлят, като се поставят в двойно запечатани полиетиленови торби и се подложат на изгаряне при температура 1 000 °C. Течни отпадъци трябва да се отмиват обилно с вода.
- 7 Работната повърхност трябва да се покрие с абсорбираща хартия (долният слой да бъде от пластмаса) за еднократна употреба.
- 8 Да се използва Luer-Lock устройство за всички спринцовки и набори. Препоръчват се игли с голям отвор, за да се сведе до минимум налягането и възможното образуване на аерозоли. Образуването на аерозоли може да се намали и чрез използване на аериращи игли.

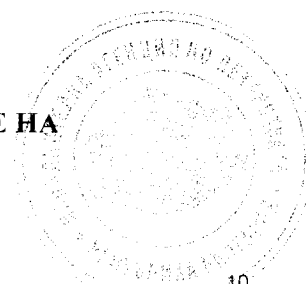
7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ESP Pharma Limited

5, Bourlet Close
London W1W 7BL
Великобритания

8. НОМЕР/А НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2010 г.

