



21. december 2023

PRODUKTRESUMÉ

for

Carbomedac, koncentrat til infusionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
32977

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Carbomedac

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Hver ml indeholder 10 mg carboplatin.

1 hætteglas á 5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 50 mg carboplatin.

1 hætteglas á 15 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 150 mg carboplatin.

1 hætteglas á 45 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 450 mg carboplatin.

1 hætteglas á 60 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 600 mg carboplatin.

1 hætteglas á 100 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 1.000 mg carboplatin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Carbomedac er en klar, farveløs til svagt gul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Carbomedac alene eller i kombination med andre antineoplastiske lægemidler er indiceret til behandling af følgende maligne tumorer:

- fremskredent ovariekarcinom af epitelial oprindelse

- a) første linje-behandling
- b) anden linje-behandling, når andre behandlinger har været resultatløse
- småcellet lungekarcinom

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis af carboplatin hos tidligere ubehandlede voksne patienter med normal nyrefunktion er 400 mg/m² administreret som en intravenøs enkeltdosis-infusion over 15 til 60 minutter. Alternativt henvises til nedenstående Calvert-formel:

Dosis (mg) = mål-AUC (mg/ml x min.) x [GFR ml/min. + 25]

| <u>Mål-AUC</u> | <u>Planlagt kemoterapi</u> | <u>Patientens behandlingsstatus</u> |
|------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| 5 – 7 mg/ml min. | carboplatin-monoterapi | tidligere ubehandlet |
| 4 – 6 mg/ml min. | carboplatin-monoterapi | tidligere behandlet |
| 4 – 6 mg/ml min. | carboplatin plus cyclophosphamid | tidligere ubehandlet |

Bemærk: Calvert-formlen beregner den samlede dosis carboplatin i mg og ikke i mg/m².

Calvert-formlen må ikke bruges til patienter, der før behandlingen har fået omfattende behandling med følgende regimer:

- Mitomycin C
- Nitrosourea
- Kombinationsbehandling med doxorubicin/cyclophosphamid/cisplatin
- Kombinationsbehandling med 5 eller flere stoffer
- Strålebehandling ≥ 4.500 rad, med fokus på et 20 x 20 cm område eller på mere end et område.

Behandling med carboplatin bør afbrydes, hvis tumoren ikke reagerer, sygdommen progredierer, og/eller der opstår ikke-tålelige bivirkninger.

Behandlingen bør ikke gentages før efter fire uger efter det tidligere carboplatin-forløb, og/eller før neutrofil-tallet er på mindst 2.000 celler/mm³, og blodpladetallet er på mindst 100.000 celler/mm³ (se pkt. 4.4).

Det anbefales at nedsætte den initiale dosis med 20 – 25 % hos patienter med risikofaktorer såsom tidligere myelosuppressiv behandling (se også pkt. 4.4) og dårlig performancestatus (ECOG-Zubrod 2 – 4 eller Karnofsky under 80).

Det anbefales at bestemme hæmatologisk nadir ved ugentlige blodtællinger i de initiale forløb af behandlingen med carboplatin med henblik på fremtidig dosisjustering.

Ældre

Det kan være nødvendigt at foretage dosisjustering initialt eller efterfølgende, afhængigt af patientens fysiske tilstand (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

For at opnå optimal brug af carboplatin hos patienter med nedsat nyrefunktion, skal dosisjusteringerne være tilstrækkelige, og både hæmatologiske nadir-værdier og nyrefunktionen skal monitoreres hyppigt (se pkt. 4.4).

Patienter med kreatininclearance under 60 ml/min har forhøjet risiko for svær myelosuppression. Hyppigheden af svær leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni er blevet holdt på omkring 25 % med følgende dosisbefalinger:

| Kreatininclearance ved <i>baseline</i> | Første dosis (dag 1) |
|--|----------------------------|
| 41 – 59 ml/min | 250 mg/m ² i.v. |
| 16 – 40 ml/min | 200 mg/m ² i.v. |

Hos patienter med kreatininclearance under 30 ml/min skal der foretages en individuel benefit/risk-vurdering før påbegyndelse af behandling med carboplatin.

Der foreligger utilstrækkelige data om anvendelse af carboplatininjektion hos patienter med kreatininclearance på 15 ml/min eller derunder, til at tillade en behandlingsbefaling.

Alle ovenstående dosisbefalinger gælder for det første behandlingsforløb. Efterfølgende doser skal justeres i henhold til patientens tolerance og det acceptable myelosuppressionsniveau.

Kombinationsbehandling

For at opnå optimal brug af carboplatin i kombination med andre myelosuppressive stoffer, skal der foretages dosisjusteringer i henhold til regimen og behandlingsplan (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Da der ikke er tilstrækkelig erfaring med brug af carboplatin hos børn, kan der ikke gives nogen specifikke dosisbefalinger.

Administration

Carboplatin må kun anvendes intravenøst.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering eller administration af lægemidlet

Fortynding

Lægemidlet må fortyndes med 50 mg/ml (5 %) glucoseinfusionsvæske, opløsning, til koncentrationer mellem 0,4 – 2 mg/ml, eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridinfusionsvæske, opløsning, til en koncentration på 2 mg/ml.

Carboplatin kan interagere med aluminium under dannelse af sort bundfald. Kanyler, injektionssprøjter, katetre eller i.v.-administrationssæt, der indeholder dele af aluminium, som kan komme i kontakt med carboplatin, må ikke anvendes til klargøring eller administration af lægemidlet (se pkt. 6.2).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Præeksisterende svært nedsat nyrefunktion (**kreatininclearance < 30 ml/min**), medmindre lægen og patienten skønner, at de mulige fordele af behandlingen opvejer risici (se pkt. 4.2).
- Svær myelosuppression
- Blødende tumorer

- Anvendelse sammen med vaccine mod gul feber (se pkt. 4.5)
- Patienter med svær allergisk reaktion på platinholdige lægemidler i anamnesen
- Amning (se pkt. 4.6)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Carboplatin bør kun anvendes på centre med det fornødne udstyr, af læger med erfaring i brugen af aktive stoffer til cancer-kemoterapi. Diagnostiske og behandlingsmæssige faciliteter skal være tilgængelige for håndtering af behandling og eventuelle komplikationer. Der skal regelmæssigt tages blodbilleder og prøver for nyre- og leverfunktion, og lægemidlet skal seponeres, hvis der observeres unormal knoglemarvssuppression eller unormal nyre- eller leverfunktion.

Hæmatologisk toksicitet

Leukopeni, neutropeni og trombocytopeni er dosisafhængige og dosisbegrænsende. Det perifere blodbillede bør kontrolleres hyppigt i løbet af behandlingen med carboplatin og, hvis der opstår toksicitet, indtil der ses bedring. Mediandagen for nadir er dag 21 hos patienter, der får carboplatin som enkeltstof og dag 15 hos patienter, der får carboplatin i kombination med andre kemoterapeutika. Normalt bør enkelte, intermitterende behandlingsforløb med carboplatin ikke gentages, indtil leukocyt-, neutrofil- og trombocyt-tallene er vendt tilbage til normalt niveau. Behandlingen bør ikke gentages indtil 4 uger efter det tidligere behandlingsforløb med carboplatin, og/eller indtil neutrofil-tallet er mindst 2.000 celler/mm³ og trombocyt-tallet er mindst 100.000 celler/mm³. Det kan være nødvendigt med transfusioner, og dosisreduktion anbefales for efterfølgende behandling.

Anæmi forekommer hyppigt og kumulativt. En transfusion er meget sjældent nødvendig. Hæmolytisk anæmi med tilstedeværelse af serologiske lægemiddelinducerede antistoffer er rapporteret hos patienter, der blev behandlet med carboplatin. Denne hændelse kan være fatal.

Sværhedsgraden af myelosuppression, især trombocytopeni, er forøget hos patienter med tidligere behandling (særligt med cisplatin) og/eller med nedsat nyrefunktion. De indledende doser af carboplatin i disse patientgrupper bør reduceres til passende niveau (se pkt. 4.2), og virkningen bør kontrolleres omhyggeligt med hyppige blodbilleder mellem behandlingsforløbene.

Myelosuppressive virkninger kan være additive til virkningerne af samtidig kemoterapi. Patienter med svær og vedvarende myelosuppression har en høj risiko for infektiøse komplikationer, herunder dødelige udfald (se pkt 4.8.). Hvis der opstår nogle af disse hændelser, skal carboplatin-doseringen afbrydes, og det bør overvejes at modificere eller seponere dosis. Kombinationsbehandling med carboplatin og andre myelosuppressive behandlingsformer skal planlægges meget omhyggeligt med hensyn til doser og timing, for at minimere additive virkninger.

Akut promyelocistisk leukæmi og myelodysplastisk syndrom (MDS)/akut myeloid leukæmi (AML) er blevet rapporteret flere år efter behandling med carboplatin og andre antineoplastiske behandlinger.

Hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS)

Hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS) er en livstruende bivirkning. Carboplatin bør seponeres ved de første tegn på nogen evidens for mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi, såsom hurtigt faldende hæmoglobin med samtidig trombocytopeni, forhøjet serum-bilirubin, serum-kreatinin, blod-urinstof-nitrogen eller LDH. Nyresvigt er måske ikke reversibel med seponering af behandlingen, og dialyse kan være nødvendigt.

Allergiske reaktioner

Som for andre platinbaserede aktive stoffer kan der forekomme allergiske reaktioner, som hyppigst opstår i løbet af infusionen, og nødvendiggøre seponering af infusionen og iværksættelse af hensigtsmæssig symptomatisk behandling. Krydsreaktioner, i nogle tilfælde dødelige, er blevet rapporteret med alle platinbaserede stoffer (se pkt. 4.3 og 4.8). Der er blevet indberettet overfølsomhedsreaktioner med progression til Kounis syndrom (akut allergisk koronararteriospasm, som kan føre til myokardieinfarkt, se pkt. 4.8).

Nyretoksicitet

Forekomsten og sværhedsgraden af nefrotoksicitet kan forøges hos patienter, der har nedsat nyrefunktion før behandlingen med carboplatin. Det er uklart, hvorvidt et hensigtsmæssigt hydreringsprogram eventuelt kan opveje en sådan virkning, men dosisreduktion eller seponering af behandlingen er nødvendigt i tilfælde af moderat ændring af nyrefunktionen.

Hos patienter med nedsat nyrefunktion er virkningen af carboplatin på det hæmatopoietiske system mere udpræget og længerevarende end hos patienter med normal nyrefunktion. I denne risikogruppe skal behandlingen med carboplatin udføres med særlig forsigtighed (se pkt. 4.2).

Neurologisk toksicitet

Selvom perifer neurologisk toksicitet normalt er almindelig og mild, begrænset til paræstesi og nedsatte dybe senerereflekser, øges hyppigheden hos patienter over 65 år og/eller hos patienter, der tidligere har fået behandling med cisplatin. Overvågning og neurologiske undersøgelser skal udføres med regelmæssige intervaller.

Synsforstyrrelser, herunder synstab, er blevet rapporteret efter anvendelse af carboplatin-injektioner i højere doser end dem, der anbefales til patienter med nedsat nyrefunktion. Det ser ud til, at synet bedres helt eller i betydelig grad i løbet af nogle uger efter disse høje doser seponeres.

Gastrointestinale virkninger

Carboplatin fremkalder opkastning. Forekomsten og sværhedsgraden af opkastning kan reduceres ved hjælp af forudgående behandling med antiemetika, ved kontinuerlig infusion af carboplatin over 24 timer eller ved infusion af separate doser over 5 dage frem for en enkelt dosis. Selektive type 3 (5-HT₃) serotonerge receptorhæmmere (f.eks. ondansetron) eller substituerede benzamider (f.eks. metoclopramid) kan især være effektive antiemetika, og hos patienter med refraktoriske eller svære emetiske virkninger kan kombinationsbehandling overvejes.

Reversibelt posterioort leukoencefalopati-syndrom (RPLS)

Der er blevet indberettet om tilfælde af reversibelt posterioort leukoencefalopati-syndrom (RPLS) hos patienter, der fik carboplatin i kombinationskemoterapi. RPLS er en sjælden, hurtigt udviklende neurologisk tilstand, som er reversibel efter behandlingsseponering og kan omfatte krampeanfald, hypertension, hovedpine, forvirring, blindhed og andre visuelle og neurologiske forstyrrelser (se pkt. 4.8). Diagnose af RPLS er baseret på bekræftelse ved hjernescanning, helst MR-scanning (magnetisk resonansscanning).

Venookklusiv leversvigt

Tilfælde med hepatisk venookklusiv svigt (sinus-obstruktion syndrom) er blevet rapporteret, hvoraf nogle var fatale. Patienterne bør overvåges for tegn og symptomer på

unormal leverfunktion eller portal hypertension, som ikke åbenlyst er et resultat af levermetastaser.

Tumorlysesyndrom (TLS)

Erfaringer indhentet efter markedsføring har rapporteret tumorlysesyndrom (TLS) hos patienter efter brug af carboplatin alene eller sammen med andre kemoterapimidler. Patienter med høj risiko for TLS, som f.eks. patienter med en høj proliferationsrate, høj tumorbyrde og høj følsomhed overfor cytotoksiske midler, bør overvåges tæt, og de relevante forholdsregler bør træffes.

Dosering af carboplatin

Nogle undergrupper af patienter (f.eks. alder 40 – 59, BMI 20 – 25) er i særlig risiko for underbehandling, hvis GFR vurderes ved brug af Cockcroft-Gault-formlen. Da en nøjagtig vurdering af GFR er afgørende ved kurativ behandling, bør GFR i disse tilfælde fortrinsvis vurderes ved brug af en standardiseret målemetode (inulin, ⁵¹Cr-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA, ¹²⁵I-iothalamat eller iohexol), hvor det kan lade sig gøre.

Ældre

I studier, der omfatter kombinationsbehandling med carboplatin og cyclophosphamid var det mere sandsynligt, at ældre patienter i behandling med carboplatin udviklede svær trombocytopeni end at yngre patienter gjorde det. Da nyrefunktionen ofte er nedsat hos ældre, bør nyrefunktionen vurderes, når dosis bestemmes (se pkt. 4.2).

Andet

Høreskader er blevet rapporteret i løbet af behandling med carboplatin. Ototoksicitet kan være mere udpræget hos børn. Tilfælde med nedsat hørelse med en forsinket start er blevet rapporteret hos pædiatriske patienter. Det anbefales at udføres langvarig audiometrisk opfølgning hos denne population.

Administration af levende eller levende-attenuerede vacciner til patienter, som er immunkompromitterede på grund af kemoterapeutika, herunder carboplatin, kan forårsage alvorlige eller dødelige infektioner. Vaccination med en levende vaccine bør undgås hos patienter, der får carboplatin. Dræbte eller inaktiverede vacciner kan administreres. Responset på sådanne vacciner kan imidlertid være nedsat.

Carboplatins kræftfremkaldende potentiale er ikke undersøgt, men forbindelser med lignende virkningsmekanismer og lignende mutagenicitet er blevet indberettet som værende kræftfremkaldende.

Der skal træffes egnede foranstaltninger for at undgå graviditet under og i mindst 6 måneder efter behandlingen. Mænd skal også træffe svangerskabsforebyggende foranstaltninger under og i mindst 3 måneder efter behandlingen, da kromosomerne i humane spermatozoer kan blive ødelagt på grund af carboplatins mutagene potentiale. Ved ønske om at få børn anbefales rådgivning om opbevaring af sæd før påbegyndelse af behandlingen. Gravide kvinder bør undgå at håndtere carboplatin.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning hos børn er ikke klarlagt.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Carboplatin anvendes for det meste i kombination med antineoplastiske lægemidler med lignende cytotoxiske virkninger. Under disse omstændigheder kan der forekomme additiv toksicitet.

Når carboplatin kombineres med andre myelosuppressive lægemidler, kan carboplatins og/eller de øvrige ordinerede lægemidlers virkning på knoglemarven blive forstærket. Hos patienter, der får samtidig behandling med andre nefrotoksiske stoffer, er der større mulighed for en mere udtalt og længerevarende myelotoksicitet på grund af den nedsatte renale clearance af carboplatin.

Da tromboserisikoen ved tumorsygdomme er forhøjet, anvendes der hyppigt antikoagulationsbehandling. Den høje intraindividuelle variabilitet af koagulationsevnen under sygdom, samt muligheden for interaktion mellem orale antikoagulantia og anticancer kemoterapi kræver hyppigere overvågning af INR, hvis det besluttes at behandle patienten med orale antikoagulantia.

Samtidig anvendelse kontraindiceret

- Vaccine mod gul feber: Risiko for generaliseret fatal vaccinesygdom (se pkt. 4.3).

Samtidig anvendelse ikke anbefalet

- Levende attenuerede vacciner (undtagen gul feber): Risiko for systemisk, muligvis dødelig sygdom. Denne risiko er forhøjet hos personer, der allerede er immunosupprimerede pga. deres underliggende sygdom. Anvend en inaktiveret vaccine, når en sådan eksisterer (poliomyelitis).
- Phenytoin, fosphenytoin: Risiko for forværring af krampeanfald, et resultat af den nedsatte fordøjelsesabsorption af phenytoin fra det cytotoxiske aktive stof eller risiko for øget toksicitet eller nedsat virkning af det cytotoxiske aktive stof, der skyldes en øget levermetabolisme af phenytoin.
- Administration sammen med nefrotoksiske eller ototoksiske lægemidler, såsom aminoglycosider, vancomycin, capreomycin og diuretika frarådes, da samtidig administration kan medføre øget eller forstærket toksicitet på grund af carboplatin-inducerede ændringer i disse lægemidlers renale clearance, især hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Samtidig brug til at tage med i overvejelserne

- Ciclosporin (og ved ekstrapolation tacrolimus og sirolimus): Udtalt immunosuppression med risiko for lymfeproliferation
- Loopdiuretika: Samtidig anvendelse af carboplatin og loopdiuretika skal tages med i overvejelserne grundet den kumulative nefrotoksicitet og øretoksicitet.
- Samtidig administration af carboplatin og kelerende stoffer bør undgås, da det teoretisk kan føre til en nedsat antineoplastisk virkning af carboplatin. Den antineoplastiske virkning af carboplatin blev imidlertid ikke påvirket af diethyl-dithiocarbamat i dyreeksperimenter eller ved klinisk anvendelse.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Carboplatin kan forårsage fosterskade, når det administreres under graviditeten. Carboplatin har vist sig at være embryotoksiske og teratogene hos rotter, der fik lægemidlet under organogenese. Der er ikke udført nogen kontrollerede studier med gravide kvinder. Hvis dette lægemiddel anvendes under graviditeten, eller hvis patienten bliver gravid i løbet af behandlingen med lægemidlet, skal patienten advares om den

potentielle risiko for fosteret. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under og i mindst 6 måneder efter behandlingen.

Amning

Det er ikke fuldt klarlagt, om carboplatin eller dets platinholdige metabolitter udskilles i human mælk. Men på grund af muligheden for alvorlige bivirkninger hos spædbørn i tilfælde af overførsel til human mælk, skal amning ophøre under behandling med carboplatin (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Gonadal suppression, der fører til amenorré eller azospermi, kan opstå hos patienter, der får antineoplastisk behandling. Disse virkninger forekommer at være relateret til dosis og behandlingens varighed og kan være irreversible. Den forventede grad af nedsat testikulær funktion eller ovariefunktion kompliceres af den almindelige anvendelse af kombinationer af flere antineoplastiske stoffer, hvilket gør det svært at vurdere virkningen af individuelle stoffer.

Carboplatin er genotoksisk. Det anbefales, at mænd i den kønsmodne alder, der behandles med carboplatin, undgår at fostre børn under og i mindst 3 måneder efter behandlingen, samt til at søge råd om sædopbevaring, før behandlingen påbegyndes, på grund af muligheden for irreversibel infertilitet som følge af behandlingen med carboplatin.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

Der er ikke udført studier af virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Carboplatin kan imidlertid medføre kvalme, opkastning, synsforstyrrelser og ototoksicitet. Derfor skal patienterne advares om disse hændelsers mulige indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Hyppigheden af rapporterede bivirkninger er baseret på en kumulativ database med 1.893 patienter, der fik carboplatin-injektioner som enkeltstof og erfaring efter markedsføring.

Tabel over bivirkninger

Følgende bivirkninger er observeret og indberettet under behandling med carboplatin med følgende hyppigheder:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjældent ($< 1/10.000$)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| Systemorganklasse | Hyppighed | MedDRA-terminologi |
|---|----------------|--|
| Infektioner og parasitære sygdomme | Almindelig | Infektioner* |
| | Ikke kendt | Pneumoni |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) | Meget sjældent | Akut promyelocytisk leukæmi |
| | Ikke kendt | Behandlingsrelateret sekundær malignitet |

| | | |
|-----------------------------------|------------------|--|
| Blod og lymfesystem | Meget almindelig | Trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, anæmi |
| | Almindelig | Blødning* |
| | Sjælden | Febril neutropeni, sepsis/septisk shock |
| | Ikke kendt | Hæmolytisk anæmi (inklusive dødelige tilfælde), knoglemarvssvigt, hæmolytisk-uræmisk syndrom |
| Immunsystemet | Almindelig | Overfølsomhed (f.eks. hududslæt, urticaria, erytem, feber uden nogen åbenlys årsag eller pruritus), anafylaktoid type reaktion (angioødem, ansigtsødem, dyspnø, takykardi, lavt blodtryk, urticaria, anafylaktisk shock, bronkospasme) |
| Metabolisme og ernæring | Ikke kendt | Dehydrering, anoreksi, hyponatriæmi, tumorlysesyndrom |
| Nervesystemet | Almindelig | Perifer neuropati, paræstesi, nedsatte dybe senerefleksor, sensoriske forstyrrelser, dysgeusi |
| | Ikke almindelig | CNS-påvirkning (ofte associeret med antiemetika) |
| | Ikke kendt | Cerebrovaskulært anfald*, reversibelt posterior leukoencefalopati-syndrom (RPLS), encefalopati |
| Øjne | Almindelig | Synsforstyrrelse |
| | Sjælden | Tilfælde med synstab |
| | Ikke kendt | Optisk neuritis |
| Øre og labyrint | Almindelig | Ototoksicitet |
| Hjerte | Almindelig | Hjerte-kar-sygdomme* |
| | Ikke kendt | Hjerteinsufficiens*, iskæmisk koronar hjertesygdom (f.eks. myokardieinfarkt, hjertestop, angina pectoris, myokardieiskæmi), Kounis syndrom |
| Vaskulære sygdomme | Ikke kendt | Embolisme*, hypertension, hypotension |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Almindelig | Luftvejssygdomme, interstitiel lungesygdom, bronkospasme |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig | Opkastning, kvalme, abdominalsmerter |
| | Almindelig | Diaré, forstoppelse, slimhindsygdom |
| | Ikke kendt | Stomatitis, pankreatitis |
| Lever og galdeveje | Ikke kendt | Alvorlig leverdysfunktion (herunder akut levernekrose) |
| Hud og subkutane væv | Almindelig | Alopeci, hudsygdom |
| | Sjælden | Eksfoliativ dermatitis |
| | Ikke kendt | Urticaria, udslæt, erytem, pruritus |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Almindelig | Musculoskeletale sygdomme |
| | Ikke almindelig | Myalgi, arthralgi |
| Nyrer og urinveje | Meget almindelig | Nedsat nyrefunktion |

| | | |
|---|------------------|--|
| | Almindelig | Urogenital sygdom, hyperurikæmi |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Almindelig | Asteni |
| | Ikke almindelig | Feber og kulderystelser uden evidens for infektion |
| | Ikke kendt | Nekrose på injektionsstedet, reaktioner på injektionsstedet, ekstravasation på injektionsstedet, erytem på injektionsstedet, utilpashed |
| Undersøgelser | Meget almindelig | Nedsat renal kreatininclearance, forhøjet urinstof i blodet, øget basisk fosfatase i blodet, øget aspartataminotransferase, unormale leverfunktionsprøver, nedsat natriumniveau i blodet, nedsat kaliumniveau i blodet, nedsat calciumniveau i blodet, nedsat magnesiumniveau i blodet |
| | Almindelig | Øget bilirubin i blodet, øget kreatinin i blodet, øget urinsyre i blodet |

*Dødelig i < 1 %, dødelige kardiovaskulære hændelser hos < 1 % omfattede kombineret hjerteinsufficiens, embolisme og cerebrovaskulært anfald.

Blod og lymfesystem

Myelosuppression er den dosisbegrænsende toksicitet af carboplatin-injektionen. Hos patienter med normale baselineværdier forekommer trombocytopeni med trombocytaltal under 50.000/mm³ hos 25 % af patienterne, neutropeni med granulocytaltal under 1.000/mm³ hos 18 % af patienterne og leukopeni med tal for hvide blodlegemer under 2.000/mm³ hos 14 % af patienterne. Nadir forekommer normalt på dag 21. Myelosuppression kan forværres ved at kombinere carboplatin-injektioner med andre myelosuppressive stoffer eller behandlingsformer.

Myelotoksicitet er mere alvorlig hos tidligere behandlede patienter, især hos patienter, der tidligere blev behandlet med cisplatin, og til patienter med nedsat nyrefunktion. Patienter med dårlig præstationsstatus har også oplevet øget leukopeni og trombocytopeni. Disse virkninger har, selvom de normalt er reversible, ført til infektioner og blødningskomplikationer hos hhv. 4 % og 5 % af patienter, der får carboplatin-injektioner. Disse komplikationer har ført til døden hos færre end 1 % af patienterne.

Anæmi med hæmoglobinværdier under 8 g/dl er blevet observeret hos 15 % af patienterne med normale baselineværdier. Forekomsten af anæmi øges med øget eksponering over for carboplatin.

Myelosuppression kan være sværere og mere langvarig hos patienter med nedsat nyrefunktion, omfattende forudgående behandling, dårlig performancestatus og alder over 65 år.

Ved maksimale tolererede doser carboplatin, administreret som enkeltlægemiddel, forekommer der trombocytopeni med nadir-blodpladetællinger på mindre end $50 \times 10^9/l$ hos omkring en tredjedel af patienterne. Nadir indtræffer som regel mellem dag 14 and 21 med bedring inden for 35 dage efter behandlingsstart.

Leukopeni har også forekommet hos ca. 20 % af patienterne, men bedring fra nadir-dagen (dag 14-28) kan være langsommere og indtræder som regel inden for 42 dage efter behandlingsstart. Neutropeni med granulocyt-tællinger under $1 \times 10^9/l$ forekommer hos ca. en femtedel af patienterne. Hæmoglobin-værdier under 9,5 mg/100 ml er blevet observeret hos 48 % af patienterne med normale *baseline*-værdier.

Luftveje, thorax og mediastinum

Meget sjælden: Lungefibrose manifesteret ved trykken for brystet og dyspnø. Dette skal tages i betragtning, hvis en tilstand af lungehypersensitivitet er blevet udelukket.

Mave-tarm-kanalen

Opkastning forekommer hos 65 % af patienterne, og er alvorlig hos en tredjedel af dem. Kvalme forekommer hos yderligere 15 %. Tidligere behandlede patienter (især patienter, der tidligere blev behandlet med cisplatin) forekommer at være mere modtagelige for opkastning. Disse virkninger forsvinder normalt i løbet af 24 timer efter behandlingen, og de responderer normalt på eller kan forebygges med antiemetika. Opkastning er mere sandsynligt, når carboplatin-injektioner gives i kombination med andre emetogene stoffer.

De andre mave-tarm-problemer svarede til smerter hos 8 % af patienterne, og diarré og forstoppelse hos 6 % af patienterne.

Nervesystemet

Perifer neuropati (primært paræstesi og nedsatte dybe senereflekser) forekom hos 4 % af patienterne, der fik carboplatin-injektioner. Patienter over 65 år og patienter, der tidligere blev behandlet med cisplatin, samt patienter, der fik langvarig behandling med carboplatin-injektioner, synes at have en forhøjet risiko. Paræstesi, der er til stede før behandling med carboplatin påbegyndes, især hvis det er forbundet med tidligere cisplatin-behandling, kan vare ved eller forværres under behandlingen med carboplatin.

Klinisk signifikante sensoriske forstyrrelser (dvs. synsforstyrrelser og smagsmodifikationer) er forekommet hos 1 % af patienterne.

Symptomer fra centralnervesystemet er blevet rapporteret med en hyppighed på ikke almindelig, men de forbindes ofte med samtidige antiemetika.

Den samlede hyppighed af neurologiske bivirkninger ser ud til at være øget hos patienter, der får carboplatin-injektioner som kombinationsbehandling. Dette kan også være relateret til længere kumulativ eksponering.

Øjne

Forbigående synsforstyrrelser, som til tider omfatter forbigående synstab, er blevet rapporteret med platinbehandling. Dette forbindes normalt med højdosisbehandling hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Øre og labyrint

Høredefekter uden for taleområdet med hæmninger i det hørfrekvente område (4.000 – 8.000 Hz) blev fundet i serielle audiometriske undersøgelser med en hyppighed på 15 %. Meget sjældne tilfælde af hypoakusi er rapporteret. Kun 1 % af patienterne havde kliniske symptomer, der i størstedelen af tilfældene manifesterede sig som tinnitus.

Hos patienter, hvor høreorganet allerede var beskadiget på grund af cisplatin, kan der i nogle tilfælde forekomme en yderligere forværring under behandlingen med carboplatin.

Ved højere end de anbefalede doser i kombination med andre ototoksiske stoffer, er der blevet rapporteret klinisk signifikant høretab hos pædiatriske patienter ved administration af carboplatin.

Nyrer og urinveje

Nyretoksicitet er normalt ikke dosisbegrænsende hos patienter, der får carboplatin, og der kræves heller ikke forebyggende forholdsregler, såsom højvolumen væskehydrering eller forceret diurese. Der kan imidlertid stadig opstå forhøjet urinstof i blodet eller forhøjede serum-kreatinin-niveauer.

Nedsat nyrefunktion, defineret som en reduktion i kreatininclearance til under 60 ml/min kan også observeres. Forekomsten og sværhedsgraden af nefrotoksicitet kan stige hos patienter, som har nedsat nyrefunktion før behandling med carboplatin. Det er uklart om en passende hydrering kan udligne en sådan virkning, men der kræves dosisreduktion eller seponering af behandlingen, hvis der er en moderat ændring i nyrefunktionen (kreatininclearance 30 – 59 ml/min). Carboplatin er kontraindiceret til patienter med en kreatininclearance < 30 ml/min (se pkt. 4.2 og 4.3).

Ved de sædvanlige doser er det ikke almindeligt at se udvikling af unormal nyrefunktion, på trods af, at carboplatin-injektionen er blevet administreret uden højvolumen væskehydrering og/eller forceret diurese. Øget serum-kreatinin forekommer hos 6 % af patienterne, øget blod-urin-nitrogen hos 14 % og øget urinsyre hos 5 % af patienterne. Disse er normalt lette og reversible hos ca. halvdelen af patienterne. Kreatinin-clearance har vist sig at være det mest følsomme mål for nyrefunktionen hos patienter, der får carboplatin-injektioner. Syvogtyve procent (27 %) af patienterne, som har en baselineværdi på 60 ml/min eller derover oplever en reduktion i kreatininclearance i løbet af behandlingen med carboplatin-injektioner.

Undersøgelser

Reduktioner i serum-natrium, -kalium, -calcium og -magnesium forekommer hos hhv. 29 %, 20 %, 22 % og 29 % af patienterne. Især er der blevet rapporteret tilfælde af tidlig hyponatriæmi. Elektrolyttabet er af mindre betydning og forløber for det meste uden nogen kliniske symptomer.

Lever og galdeveje

Modifikation af leverfunktionen hos patienter med normale baselineværdier blev observeret, herunder forhøjet totalt bilirubin hos 5 %, SGOT hos 15 % og basisk fosfatase hos 24 % af patienterne. Disse modifikationer var normalt lette og reversible hos ca. halvdelen af patienterne.

Hos en begrænset andel af patienterne, der får meget høje doser af carboplatin-injektioner og autolog knoglemarvstransplantation, er der forekommet svære forhøjelser af leverfunktionsprøver.

Tilfælde af akut, fulminant levercellenekrose forekom efter højdosis administration af carboplatin.

Immunsystemet

Allergiske reaktioner over for carboplatin er blevet rapporteret hos færre end 2 % af patienterne, f.eks. hududslæt, urticaria, erytem, feber uden nogen tilsyneladende årsag eller pruritus.

Reaktioner af den anafylaktoide type, til tider fatale, kan forekomme i minutterne efter injektion af præparatet: angioødem, ansigtsødem, dyspnø, takykardi, lavt blodtryk, urticaria, anafylaktisk shock, bronkospasme.

Andre bivirkninger

Sekundære akutte maligniteter efter cytostatisk kombinationsbehandling med carboplatin er blevet rapporteret.

Akut promyelocytisk leukæmi 6 år efter monoterapi med carboplatin og tidligere radioterapi er blevet rapporteret.

Alopeci, feber og kulderystelser, mukositis, asteni, utilpashed samt dysgeusi er lejlighedsvist blevet observeret.

I isolerede tilfælde forekom der et hæmolytisk-uræmisk syndrom.

Isolerede tilfælde af kardiovaskulære hændelser (hjertheinsufficiens, embolisme) samt isolerede tilfælde af kardiovaskulære anfald er blevet rapporteret.

Der er blevet rapporteret tilfælde af hypertension.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Reaktioner på injektionsstedet (brændende smerter, rødme, hævelse, urticaria, nekrose i forbindelse med ekstravasation) er blevet rapporteret.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering

Carboplatin blev administreret i fase I-forsøg ved intravenøs indgift af en dosis på op til 1.600 mg/m² pr. forløb. Ved denne dosis blev der observeret livstruende hæmatologiske uønskede virkninger med granulocytopeni, trombocytopeni og anæmi. Nadir for granulocytter, trombocytter og hæmoglobin blev observeret mellem dag 9 – 25 (median: dag 12 – 17). Granulocytterne nåede værdier på $\geq 500/\mu\text{l}$ efter 8 – 14 dage (median: 11), og trombocytterne nåede værdier på $\geq 25.000/\mu\text{l}$ efter 3 – 8 dage (median: 7). Følgende ikke-hæmatologiske uønskede virkninger forekom også: nyrefunktionsforstyrrelser med et fald på 50 % i glomerulær filtrationsrate, neuropati, ototoksicitet, synstab, hyperbilirubinæmi, mucositis, diarré, kvalme og opkastning med hovedpine, erytem og svær infektion. I de

fleste tilfælde var høreforstyrrelser forbigående og reversible. Brug af højere doser af carboplatin end de anbefalede er blevet forbundet med synstab (se pkt. 4.4).

Behandling af overdosering

Der er ingen kendt antidot ved overdosering af carboplatin. De forventede komplikationer i forbindelse med overdosering er relateret til myelosuppression samt nedsat lever- og nyrefunktion samt nedsat hørelse. Knoglemarvstransplantation og transfusioner (trombocytter, blod) kan være effektive foranstaltninger i forbindelse med uønskede hæmatologiske virkninger.

4.10 Udlevering

A

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Platinforbindelser, ATC-kode: L01XA02.

Virkningsmekanisme

Carboplatin er et antineoplastisk stof. Stoffets aktivitet er blevet påvist på baggrund af flere murine og humane cellelinjer.

Farmakodynamisk virkning

Carboplatin har biokemiske egenskaber, der ligner cisplatin's biokemiske egenskaber, og medfører derfor overvejende dannelse af tværforbindelser mellem eller inden i dna-strengene ("interstrand" eller "intrastrand" "dna-crosslinks"). Carboplatin viste en aktivitet, der lignede cisplatin's aktivitet, over for en lang række tumorer uanset implantatstedet. I forsøg med alkalisk elueringsteknik og dna-bindinger er det påvist, at carboplatin og cisplatin har kvalitativt ens virkningsmåder. I lighed med cisplatin inducerer carboplatin ændringer i dna'ets supercoil-form, som er konsistent med en "dna-forkortende effekt".

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning hos børn er ikke klarlagt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fordeling

Gentagen dosering i fire på hinanden følgende dage resulterede ikke i en akkumulering af platin i plasma.

Efter en 1-times infusion (20-520 mg/m²) falder plasmaniveauerne af totalt platin og frit (ultrafiltrerbart) platin bifasisk efter førsteordenskinetik.

For frit platin er halveringstiden i den initiale fase (t alfa) ca. 90 minutter og halveringstiden i den senere fase (t beta) ca. 6 timer.

Alt det frie platin findes i form af carboplatin i de første 4 timer efter administration.

Proteinbinding af carboplatin når ca. 87 % inden for 24 timer efter administration, men i løbet af de første 4 timer er det dog kun 29 % af dosen, der er proteinbundet.

Elimination

Carboplatin udskilles primært i urinen med en genfindning af ca. 70 % af den administrerede platin inden for 24 timer. Størstedelen af stoffet udskilles i de første 6 timer. Ca. 32 % af en given dosis carboplatin udskilles uforandret.

Den totale krops- og nyreclearance af frit ultrafiltrerbart platin korrelerer med den glomerulære filtrationsrate, men ikke med den tubulære sekretion.

Nedsat nyrefunktion

Patienter med dårlig nyrefunktion kan have behov for dosisjustering på grund af carboplatins ændrede farmakokinetik.

Linearitet/non-linearitet

Efter administration af carboplatin hos mennesker er der lineære forhold mellem dosis og plasmakoncentrationer af totalt og frit ultrafiltrerbart platin.

Arealet under plasmakoncentrationskurven over for tidskurven for totalt platin viser også et lineært forhold til dosen, når kreatininclearancen er ≥ 60 ml/min.

Pædiatrisk population

Det er rapporteret, at carboplatin-clearance varierer 3- til 4-foldigt ved pædiatriske patienter. Hvad angår voksne patienter synes litteraturen at pege på, at nyrefunktion kan bidrage til variationen i carboplatin-clearance.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Carboplatin har vist sig at være embryotoksisk og teratogent hos rotter (se pkt. 4.6). Det er mutagent *in vivo* og *in vitro*, og selv om carboplatins karcinogenicitet ikke er blevet undersøgt, er forbindelser med lignende virkningsmekanismer og mutagenicitet rapporteret som værende karcinogene.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Vand til injektionsvæsker.

6.2 Uforlideligheder

Der må ikke bruges aluminium-holdige infusionssamlinger, sprøjter og kanyler til administration af carboplatin, da carboplatin reagerer med aluminium. Dette kan medføre udfældning og dermed nedsat antineoplastisk aktivitet.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 4.2.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Opbevaringstid efter åbning af beholderen og præpareringen af infusionsvæske, opløsningen, så den er klar til brug

Kemisk og fysisk brugsstabilitet er påvist i 50 mg/ml (5 %) glucoseinfusionsvæske, opløsning, i 72 timer ved stuetemperatur og i 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinfusionsvæske, opløsning, i 24 timer ved opbevaring ved 2 til 8 °C beskyttet

mod lys. Det anbefales dog, at en infusionsvæske, opløsning, der er rekonstitueret med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinfusionsvæske, opløsning, bruges straks efter rekonstitueringen.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -forhold før ibrugtagning brugerens ansvar. Opbevaringstiden er normalt ikke længere end 24 timer ved 2 til 8 °C, medmindre rekonstituering/fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Kartonæske indeholdende et ravfarvet hætteglas med brombutylgummiprop dækket med en fluoropolymer film og krympelåg i aluminium med plastictop.

Pakningsstørrelser

Pakker med 1 hætteglas a 5 ml, 15 ml, 45 ml, 60 ml og 100 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Pakker med 10 hætteglas a 5 ml, 15 ml, 45 ml, 60 ml og 100 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Carboplatin er et mutagen og potentielt karcinogen stof. Ved tilberedning og brug skal der træffes sikkerhedsmæssige foranstaltninger for håndtering af farlige stoffer.

Tilberedningen skal foretages af oplært personale, der bærer passende beskyttelseshandsker, engangsskjorter og -masker.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstrasse 6

22880 Wedel

Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

67706

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 3. marts 2023

Dato for sidste fornyelse: 18. oktober 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

21. december 2023