SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Carbomedac 10 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml obsahuje 10 mg karboplatiny.

1 injekčná liekovka s 5 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 50 mg karboplatiny.
1 injekčná liekovka s 15 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 150 mg karboplatiny.
1 injekčná liekovka s 45 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 450 mg karboplatiny.
1 injekčná liekovka s 60 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 600 mg karboplatiny.
1 injekčná liekovka s 100 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 1000 mg karboplatiny.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.

Carbomedac 10 mg/ml koncentrát na infúzny roztok je číry, bezfarebný až bledožltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Carbomedac koncentrát na infúzny roztok je ako samotný liek alebo ako súčasť kombinovanej liečby s ďalšími antineoplastickými liekmi indikovaný na liečbu nasledovných malígnych tumorov:

- epiteliálny ovariálny karcinóm v pokročilom štádiu
  a. prvá línia liečby
  b. druhá línia liečby, ak zlyhali iné spôsoby liečby.
- malobunkový karcinóm pľúc

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka karboplatiny u doteraz neliečených dospelých pacientov s normálnou funkciou obličiek je 400 mg/m² ako jednorazová intravenózna dávka, ktorá sa podá v infúzii počas 15 až 60 minút. Alternatívne možno použiť Calvertov vzorec:
Dávka (mg) = cieľová AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]

Cieľová AUC	**Plánovaná chemoterapia**	**Stav liečby pacienta**
5 – 7 mg/ml min	monoterapia karboplatina	doteraz neliečení
4 – 6 mg/ml min	monoterapia karboplatina	už liečení
4 – 6 mg/ml min	karboplatina plus cyklofosfamid	doteraz neliečení

Poznámka: Pomocou Calvertovho vzorca sa počíta celková dávka karboplatiny v mg, nie v mg/m².

Calvertov vzorec sa nesmie používať u pacientov, ktorým sa podávala predchádzajúca náročná liečba s nasledujúcimi režimami terapie:
- mitomycín C,
- nitrózomočovina,
- kombinovaná liečba doxorubicín/cyklofosfamid/cisplatina,
- kombinovaná liečba 5 alebo viac liekmi,
- rádioterapia ≥ 4500 rad, zameraná na plochu 20 x 20 cm alebo na viac ako jednu plochu.

Liečba karboplatinou sa musí prerušiť v prípade, ak nádor neodpovedá na liečbu, ochorenie progreduje a/alebo sa vyskytnú nežiaduce účinky, ktoré nie sú tolerovateľné.

Liečba sa nesmie opakovať skôr ako štyri týždne po predchádzajúcej liečbe karboplatinou, a/alebo kým počet neutrofilov nedosiahne najmenej 2000 buniek/mm³ a počet krvných doštičiek minimálne 100 000 buniek/mm³ (pozri časť 4.4).

Pacientom s rizikovými faktormi, ako je predchádzajúca myelosupresívna liečba (pozri tiež časť 4.4) a znížená výkonnosť (ECOG-Zubrod 2 – 4 alebo Karnofsky pod 80) sa odporúča redukovať úvodnú dávku o 20 – 25 %.

Každý týždeň počas úvodnej liečby karboplatinou je nutné stanoviť maximálny pokles hematologických parametrov vyšetrením krvného obrazu, aby sa zabezpečila úprava ďalších dávok.

Starší pacienti
V závislosti od fyzickej kondície pacienta je potrebné upraviť úvodnú dávku a prípadne aj následné dávky (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek
Optimálne použitie karboplatiny u pacientov s poruchou funkcie obličiek si vyžaduje adekvátne prispôsobenie dávky a časté monitorovanie maximálneho poklesu hematologických parametrov a funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Pacienti s klírensom kreatinínu menej ako 60 ml/min majú zvýšené riziko závažnej myelosupresie. Častosť výskytu závažnej leukopénie, neutropénie alebo trombocytopénie bola udržiavaná na úrovni približne 25 % pri nasledujúcich odporúčaniach dávkovania:

Základný klírens kreatinínu	Počiatočná dávka (1. deň)
41 – 59 ml/min	250 mg/m² i.v.
16 – 40 ml/min	200 mg/m² i.v.

U pacientov s klírensom kreatinínu menej ako 30 ml/min sa má pred začatím liečby karboplatinou vykonať hodnotenie prínosu a rizika.

Neexistujú dostatočné údaje o použití injekcie karboplatiny u pacientov s klírensom kreatinínu 15 ml/min alebo nižším, aby sa umožnilo odporúčanie na liečbu.

Všetky vyššie uvedené odporúčania týkajúce sa dávkovania sa vzťahujú na počiatočný priebeh liečby. Následné dávkovanie sa má upraviť podľa tolerancie pacienta a na prijateľnú úroveň myelosupresie.

Kombinovaná liečba
Optimálne použitie karboplatiny v kombinácii s ďalšími myelosupresívnymi liekmi si vyžaduje úpravu dávky podľa režimu a harmonogramu liečby (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia
Keďže nie je dostatok skúseností s použitím karboplatiny u detí, nie je možné odporučiť žiadnu špecifickú dávku.

Spôsob podávania
Karboplatina sa má používať iba intravenózne.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Riedenie:
Obsah injekčnej liekovky sa môže riediť infúznym roztokom glukózy 50 mg/ml (5 %) na koncentráciu v rozsahu 0,4 – 2 mg/ml alebo infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na koncentráciu 2 mg/ml.

Karboplatina môže navzájom reagovať s hliníkom a tvoriť čierny precipitát. Injekčné ihly, striekačky, katétre alebo intravenózne súpravy obsahujúce hliníkové časti, ktoré môžu prísť do styku s karboplatinou, sa nemajú používať na prípravu alebo podávanie lieku (pozri časť 6.2).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Existujúca závažná porucha funkcie obličiek **(klírens kreatinínu < 30 ml/min)**, pokiaľ podľa posúdenia lekára i pacienta možné prínosy liečby neprevýšia riziká (pozri časť 4.2).
- Závažná myelosupresia.
- Krvácajúce nádory.
- Súbežné podanie vakcíny proti žltej zimnici (pozri časť 4.5).
- Pacienti, u ktorých sa v minulosti vyskytla závažná alergická reakcia na zložky obsahujúce platinu.
- Dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Karboplatinu má podávať len lekár vo vhodne vybavenom zdravotníckom zariadení a so skúsenosťami s použitím protinádorových chemoterapeutických liečiv. Manažment liečby a riešenie prípadných komplikácií vyžaduje rýchlu dostupnosť diagnostických a liečebných zariadení. Pravidelne sa má vyšetrovať krvný obraz a tiež funkcia obličiek a pečene a liek sa má vysadiť, ak sa pozoruje abnormálny útlm kostnej drene alebo abnormálna funkcia obličiek alebo pečene.

Hematologická toxicita

Leukopénia, neutropénia a trombocytopénia závisia od dávky a limitujú dávku. Počas liečby karboplatinou sa má často sledovať periférny krvný obraz, aj v prípade toxicity, kým nedôjde k vyliečeniu. Medián dňa najnižšej hodnoty je 21. deň u pacientov liečených samotnou karboplatinou a 15. deň u pacientov liečených karboplatinou v kombinácii s inými chemoterapeutikami. Vo všeobecnosti sa jednorazové intermitentné cykly podávania karboplatiny nemajú opakovať, kým sa počet leukocytov, neutrofilov a krvných doštičiek nevráti na normálnu hodnotu. Liečba sa nemá

opakovať skôr ako 4 týždne po predchádzajúcej liečbe karboplatinou a/alebo kým počet neutrofilov nedosiahne minimálne 2 000 buniek/mm³ a počet krvných doštičiek nedosiahne aspoň 100 000/mm³. Pri ďalšej liečbe môžu byť potrebné transfúzie a môže sa odporučiť zníženie dávky.

Anémia je častá a narastajúca a veľmi zriedkavo si vyžaduje transfúziu.
U pacientov liečených karboplatinou bola hlásená hemolytická anémia s prítomnosťou sérologických protilátok vyvolaných užívaním lieku. Táto udalosť môže mať za následok úmrtie.

Závažnosť myelosupresie, predovšetkým trombocytopénie, je zvýšená u pacientov s predchádzajúcou liečbou (obzvlášť cisplatinou) a/alebo poškodenou funkciou obličiek. Úvodné dávky karboplatiny v tejto skupine pacientov sa majú primerane znížiť (pozri časť 4.2) a účinky majú byť starostlivo sledované častými vyšetreniami krvného obrazu medzi liečebnými cyklami.
Myelosupresívne účinky môžu byť aditívne k myelosupresívnym účinkom súbežnej chemoterapie. Pacienti so závažnou a pretrvávajúcou myelosupresiou majú vysoké riziko výskytu infekčných komplikácií vrátane fatálnych následkov (pozri časť 4.8). V prípade výskytu ktorejkoľvek z týchto udalostí sa má podávanie karboplatiny prerušiť alebo sa má zvážiť úprava dávky alebo ukončenie podávania. Kombinovaná liečba karboplatinou s inými myelosupresívnymi druhmi liečby sa musí veľmi starostlivo naplánovať s ohľadom na dávku a čas podania, aby sa minimalizovali aditívne účinky.
Niekoľko rokov po ukončení liečby karboplatinou a ďalšími antineoplastikami boli hlásené prípady akútnej promyelocytovej leukémie a myelodysplastického syndrómu (MDS) / akútnej myeloidnej leukémie (AML).

Hemolyticko-uremický syndróm (HUS)
Hemolyticko-uremický syndróm (HUS) je život ohrozujúci vedľajší účinok. Pri prvých prejavoch potvrdzujúcich mikroangiopatickú hemolytickú anémiu, ako je rýchly pokles hemoglobínu so súbežnou trombocytopéniou, zvýšenie sérového bilirubínu, sérového kreatinínu, močoviny v krvi alebo LDH, sa má podávanie karboplatiny ukončiť. Zlyhanie obličiek nemusí byť po ukončení liečby reverzibilné a môže byť potrebná dialýza.

Alergické reakcie

Tak ako pri iných liečivách obsahujúcich platinu, môžu sa objaviť alergické reakcie, ktoré sa vyskytujú najčastejšie počas infúzie a môžu si vyžadovať ukončenie infúzie a vhodnú symptomatickú liečbu. Pri všetkých platinových zlúčeninách boli hlásené skrížené reakcie, niekedy fatálne (pozri časť 4.3 a časť 4.8).
Boli hlásené hypersenzitívne reakcie, ktoré progredovali na Kounisov syndróm (akútny alergický koronárny arteriospazmus, ktorý môže viesť k infarktu myokardu, pozri časť 4.8).

Renálna toxicita

Incidencia a závažnosť nefrotoxicity sa môže zvýšiť u pacientov, ktorí mali poruchu funkcie obličiek pred liečbou karboplatiny. Nie je jasné, či vhodný hydratačný program pomôže prekonať tento účinok, avšak v prípade stredne závažných zmien funkcie obličiek je potrebné zníženie dávky alebo vysadenie liečby.
U pacientov s poruchou funkcie obličiek je účinok karboplatiny na hematopoetický systém výraznejší a pôsobí dlhšie ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. V tejto rizikovej skupine sa musí liečba karboplatinou vykonávať so špeciálnou opatrnosťou (pozri časť 4.2).

Neurologická toxicita

Hoci periférna neurologická toxicita je vo všeobecnosti bežná a mierna, obmedzuje sa na parestéziu a zníženie šľachovo-okosticových reflexov, jej výskyt sa zvyšuje u pacientov starších ako 65 rokov a/alebo u pacientov predtým liečených cisplatinou. V pravidelných intervaloch sa majú sledovať a vykonávať neurologické vyšetrenia.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek boli po podaní vyšších dávok karboplatiny ako sú odporúčané dávky hlásené poruchy zraku, vrátane straty zraku. Zrak sa upravil úplne alebo do značnej miery v priebehu niekoľkých týždňov po vysadení týchto vysokých dávok.

Gastrointestinálne účinky

Karboplatina indukuje emézu. Výskyt a závažnosť emézy možno znížiť predchádzajúcim podaním antiemetík alebo kontinuálnou infúziou karboplatiny počas 24 hodín, alebo infúziou oddelených dávok počas piatich dní namiesto podania jednej dávky. Selektívne inhibítory serotonínového receptora typu 3 (5-HT3) (napr. ondansetrón) alebo náhrady benzamidu (napr. metoklopramid) môžu byť osobitne účinnými antiemetikami, pričom v prípade pacientov, u ktorých sú emetické účinky refraktérne alebo závažné, možno zvážiť kombinovanú liečbu.

Syndróm reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (RPLS)

U pacientov liečených karboplatinou v kombinovanej chemoterapii boli hlásené prípady syndrómu reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (*Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome,* RPLS). RPLS je zriedkavý, po ukončení liečby reverzibilný, rýchlo sa vyvíjajúci neurologický stav, ktorý môže zahŕňať záchvat, vysoký krvný tlak, bolesť hlavy, zmätenosť, slepotu a iné zrakové a neurologické poruchy (pozri časť 4.8). Diagnóza RPLS sa zakladá na potvrdení pri snímaní mozgu, najlepšie prostredníctvom NMR (zobrazovanie magnetickou rezonanciou).

Venookluzívne ochorenie pečene

Boli hlásené prípady venookluzívneho ochorenia pečene (syndróm obštrukcie pečeňových sínusoidov), niektoré s následkom úmrtia. Je nevyhnutné, aby boli u pacientov monitorované prejavy a príznaky abnormálnej funkcie pečene alebo portálovej hypertenzie, aj keď tie nemajú priamy súvis s metastázami v pečeni.

Syndróm nádorového rozpadu (TLS)

Po uvedení lieku na trh bol syndróm nádorového rozpadu (Tumor Lysis syndrome, TLS) hlásený u pacientov, ktorí užívali karboplatinu samotnú alebo v kombinácii s inými formami chemoterapie. Vysoko rizikoví pacienti, napríklad pacienti s vysokou proliferačnou aktivitou, vysokou nádorovou záťažou a vysokou citlivosťou na cytotoxické látky, musia byť neustále monitorovaní a musia byť u nich prijaté príslušné preventívne opatrenia.

Dávkovanie karboplatiny

Niektoré podskupiny pacientov (napr. vek 40 – 59 rokov, BMI 20 – 25) sú vystavené osobitnému riziku poddávkovania, ak sa GFR odhadne pomocou rovnice podľa Cockrofta a Gaulta. Keďže presný odhad GFR je kritický pre terapiu s liečebným zámerom, v takých prípadoch treba, ak je to možné, uprednostniť stanovenie GFR pomocou štandardnej metódy merania (inulín, ^{51}Cr-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA, ^{125}I-jotalamát alebo johexol).

Starší pacienti

V štúdiách, ktoré zahŕňali kombinovanú liečbu karboplatinou a cyklofosfamidom, bola u starších pacientov liečených karboplatinou väčšia pravdepodobnosť rozvoja závažnej trombocytopénie ako u mladších pacientov. Keďže funkcia obličiek je u starších pacientov často znížená, renálna funkcia sa má vziať do úvahy pri určovaní dávky (pozri časť 4.2).

Iné

Počas liečby karboplatinou sa zaznamenali poruchy sluchu. Ototoxicita môže byť výraznejšia u detí. U pediatrických pacientov sa zaznamenali prípady straty sluchu s oneskoreným nástupom. V tejto populácii sa odporúča dlhodobé audiometrické sledovanie.

Podávanie živých alebo živých oslabených vakcín pacientom s imunitným systémom oslabeným chemoterapeutickými látkami, vrátane karboplatiny, môže viesť k závažným alebo fatálnym infekciám. U pacientov užívajúcich karboplatinu sa treba vyhnúť vakcinácii živou vakcínou. Usmrtené alebo inaktivované vakcíny sa môžu podávať; avšak odpoveď na tieto vakcíny môže byť znížená.

Hoci sa karcinogénny potenciál karboplatiny neštudoval, zlúčeniny s podobným mechanizmom účinku a podobnou mutagenitou sú karcinogénne.

Majú sa vykonať vhodné opatrenia na zabránenie otehotnenia počas liečby a aspoň 6 mesiacov po liečbe. Muži musia tiež používať antikoncepciu počas liečby a aspoň 3 mesiacov po liečbe, pretože by mohlo dôjsť k zničeniu chromozómov v ľudských spermiách vzhľadom na mutagénny potenciál karboplatiny.
V prípade potreby splodenia dieťaťa by pred začatím liečby mali vyhľadať poradenstvo ohľadom konzervácie spermií. Tehotné ženy nesmú manipulovať s karboplatinou.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí neboli stanovené.

4.5 Liekové a iné interakcie

Karboplatina sa väčšinou používa v kombinácii s antineoplastickými liekmi s podobným cytotoxickým účinkom. Za týchto okolností sa môže vyskytnúť prídavná toxicita.
V prípade kombinovania karboplatiny s inými myelosupresívami sa môže zvýšiť účinok karboplatiny resp. dodatočne predpísaných liekov na kostnú dreň. U pacientov súbežne liečených inými nefrotoxickými liekmi je vyššie riziko výraznejšej a dlhšie trvajúcej myelotoxicity z dôvodu zníženia renálneho klírensu v dôsledku karboplatiny.
Vzhľadom na zvýšené trombotické riziko pri nádorových ochoreniach sa často používa antikoagulačná liečba. Vysoká intraindividuálna variabilita zrážavosti pri ochoreniach a možnosť interakcie medzi perorálnymi antikoagulanciami a protinádorovou chemoterapiou si vyžadujú častejšiu kontrolu sledovania INR pri rozhodnutí liečiť pacienta perorálnymi antikoagulanciami.

Kontraindikované súbežné používanie:
- vakcíny proti žltej zimnici: riziko generalizovaného smrteľného ochorenia po očkovaní (pozri časť 4.3).

Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča:
- so živými oslabenými vakcínami (okrem žltej zimnici): riziko systémového ochorenia s možnými smrteľnými následkami. Riziko je zvýšené u pacientov s oslabeným imunitným systémom z dôvodu ich základného ochorenia. Ak sú k dispozícii, použite inaktivované vakcíny (poliomyelitída).
- s fenytoínom, fosfenytoínom: riziko exacerbácie kŕčov v dôsledku zníženia absorpcie fenytoínu v tráviacom trakte spôsobeného cytotoxickým liečivom alebo riziko zvýšenej toxicity alebo strata účinnosti cytotoxického liečiva z dôvodu zvýšeného hepatálneho metabolizmu spôsobeného fenytoínom.
- Súbežná liečba nefrotoxickými alebo ototoxickými liekmi, ako sú aminoglykozidy, vankomycín, kapreomycín a diuretiká, sa neodporúča, pretože súčasné podávanie by mohlo najmä u pacientov s renálnou insuficienciou viesť k zvýšeniu alebo zhoršeniu toxicity v dôsledku zmien renálneho klírensu indukovaných karboplatinou.

Súbežné používanie, ktoré treba zvážiť:
- s cyklosporínom (a extrapoláciou s takrolimom a sirolimom): Silná imunosupresia s rizikom lymfoproliferácie.

- s kľučkovými diuretikami: súbežné používanie karboplatiny s kľučkovými diuretikami sa má zvážiť z dôvodu kumulatívnej nefrotoxicity a ototoxicity.
- Súbežnému podávaniu karboplatiny a chelátov sa treba vyhýbať, pretože môžu teoreticky spôsobiť zníženie antineoplastického účinku karboplatiny. Antineoplastický účinok karboplatiny však nebol ovplyvnený dietylditiokarbamátom v pokusoch so zvieratami ani v klinickom použití.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Karboplatina môže pri podávaní počas gravidity spôsobiť poškodenie plodu. Zistilo sa, že karboplatina bola embryotoxická a teratogénna u potkanov, ktoré dostávali liek počas organogenézy. U gravidných žien sa neuskutočnili žiadne kontrolované štúdie. Ak sa tento liek používa počas gravidity, alebo ak pacientka otehotnie počas používania tohto lieku, je potrebné ju informovať o možnom riziku pre plod. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a aspoň 6 mesiacov po skončení liečby.

Dojčenie

Nie je úplne známe, či sa karboplatina alebo jej metabolity obsahujúce platinu vylučujú do ľudského mlieka. Avšak vzhľadom na možnosť závažných nežiaducich reakcií u dojčiat v prípade prechodu do ľudského mlieka sa musí dojčenie počas liečby karboplatinou prerušiť (pozri časť 4.3).

Fertilita

U pacientov s antineoplastickou liečbou sa môže vyskytnúť gonadálna supresia, ktorá vedie k amenorey alebo azoospermii. Zdá sa, že tieto účinky súvisia s dávkou a dĺžkou trvania liečby a môžu byť ireverzibilné. Stanovenie stupňa poškodenia funkcie testes alebo ovárií je zložité z dôvodu bežne používaných kombinácií niekoľkých antineoplastík, čo sťažuje posúdenie účinkov jednotlivých látok.

Karboplatina je genotoxická. Mužom v plodnom veku liečeným karboplatinou sa neodporúča splodiť dieťa počas liečby a aspoň 3 mesiace po skončení liečby a pred začiatkom liečby sa odporúča, aby sa informovali o možnosti konzervácie spermií z dôvodu možnej ireverzibilnej neplodnosti spôsobenej liečbou karboplatinou.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.
Avšak karboplatina môže vyvolať nevoľnosť, vracanie, poruchy zraku a ototoxicitu; preto pacienti majú byť upozornení na možný vplyv týchto príhod na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Frekvencia nežiaducich reakcií je založená na kumulatívnej databáze 1 893 pacientov užívajúcich samotnú karboplatinu a na skúsenostiach po uvedení lieku na trh.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Počas liečby karboplatinou boli pozorované a hlásené nasledujúce nežiaduce účinky s nasledujúcimi frekvenciami výskytu:

veľmi časté (≥ 1/10),
časté (≥ 1/100 až < 1/10),
menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100),
zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000),

veľmi zriedkavé (< 1/10 000),
neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	MedDRA termín
Infekcie a nákazy	Časté	Infekcie*
	Neznáme	Pneumónia
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Veľmi zriedkavé	Akútna promyelocytická leukémia
	Neznáme	Sekundárna malignita súvisiaca s liečbou
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Trombocytopénia, neutropénia, leukopénia, anémia
	Časté	Hemorágia*
	Zriedkavé	Febrilná neutropénia, sepsa/septický šok
	Neznáme	Hemolytická anémia (vrátane fatálnych následkov), zlyhanie kostnej drene, hemolyticko-uremický syndróm
Poruchy imunitného systému	Časté	Hypersenzitivita (napr. kožná vyrážka, urtikária, erytém, horúčka bez zjavnej príčiny alebo pruritus), reakcia anafylaktoidného typu (angioedém, edém tváre, dyspnoe, tachykardia, nízky krvný tlak, urtikária, anafylaktický šok, bronchospazmus)
Poruchy metabolizmu a výživy	Neznáme	Dehydratácia, anorexia, hyponatriémia, syndróm nádorového rozpadu
Poruchy nervového systému	Časté	Periférna neuropatia, parestézia, zníženie šľachovo-okosticových reflexov, porucha zmyslov, dysgeúzia
	Menej časté	Centrálne nervové symptómy (často pripísateľné súbežnej antiemetickej liečbe)
	Neznáme	Cerebrovaskulárna príhoda*, syndróm reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (RPLS), encefalopatia
Poruchy oka	Časté	Poruchy zraku
	Zriedkavé	Strata zraku
	Neznáme	Neuritída očného nervu
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Ototoxicita
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Kardiovaskulárna porucha*
	Neznáme	Zlyhanie srdca*, ischemické choroby srdca (napr. infarkt myokardu, zástava srdca, angina pectoris, ischémia myokardu), Kounisov syndróm
Poruchy ciev	Neznáme	Embólia*, hypertenzia, hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Respiračná porucha, intersticiálna pľúcna choroba, bronchospazmus
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Vracanie, nauzea, bolesť brucha
	Časté	Hnačka, zápcha, porucha mukóznych membrán
	Neznáme	Stomatitída, pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	Neznáme	Závažná dysfunkcia pečene (vrátane akútnej nekrózy pečene)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	MedDRA termín
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Alopécia, porucha kože
	Zriedkavé	Exfoliatívna dermatitída
	Neznáme	Urtikária, vyrážka, erytém, pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Muskuloskeletálna porucha
	Menej časté	Myalgia, artralgia
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi časté	Porucha funkcie obličiek
	Časté	Porucha urogenitálneho traktu, hyperurikémia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Asténia
	Menej časté	Horúčka a zimnica bez dokázanej infekcie
	Neznáme	Nekróza v mieste injekcie, reakcia v mieste injekcie, extravazácia v mieste injekcie, erytém v mieste injekcie, nevoľnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Znížený renálny klírens kreatinínu, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, abnormálne výsledky testov funkcie pečene, znížená hladina sodíka v krvi, znížená hladina draslíka v krvi, znížená hladina vápnika v krvi, znížená hladina horčíka v krvi
	Časté	Zvýšená hladina bilirubínu v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi

* Fatálne u < 1 %, fatálne kardiovaskulárne príhody u < 1 % zahŕňali zlyhanie srdca, embóliu a cerebrovaskulárnu príhodu.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Myelosupresia je toxicitou limitujúcou dávku karboplatiny. U pacientov s normálnymi východiskovými hodnotami sa objavuje trombocytopénia s počtom krvných doštičiek nižším ako 50 000/mm³ u 25 % pacientov, neutropénia s počtom granulocytov nižším ako 1 000/mm³ u 18 % pacientov a leukopénia s počtom bielych krviniek nižším ako 2 000/mm³ u 14 % pacientov. Najnižšie hodnoty sa zvyčajne dosahujú na 21. deň. Myelosupresia sa môže zhoršiť kombináciou karboplatiny s inými myelosupresívnymi zlúčeninami alebo formami liečby.

Myelotoxicita je závažnejšia u pacientov s predchádzajúcou liečbou, najmä u pacientov, ktorí boli predtým liečení cisplatinou a u pacientov s poškodenou funkciou obličiek. U pacientov so slabým výkonnostným stavom sa tiež prejavila zvýšená leukopénia a trombocytopénia. Tieto účinky, hoci zvyčajne reverzibilné, viedli k infekciám u 4 % a hemoragickým komplikáciám u 5 % pacientov liečených karboplatinou. Tieto komplikácie viedli k úmrtiu u menej ako 1 % pacientov.

Anémia s hodnotami hemoglobínu nižšími ako 8 g/dl sa pozorovala u 15 % pacientov s normálnymi východiskovými hodnotami. Incidencia anémie sa zvyšuje so zvýšením expozície karboplatine. Myelosupresia môže byť závažnejšia a dlhšie trvajúca u pacientov s poškodením funkcie obličiek, rozsiahlou predchádzajúcou liečbou, slabým zdravotným stavom a u pacientov starších ako 65 rokov.

Pri maximálnych tolerovaných dávkach karboplatiny podávaných v monoterapii sa u približne tretiny pacientov vyskytla trombocytopénia s najnižšou hodnotou krvných doštičiek menej ako 50 x 10^9/l. Najnižšia hodnota sa obvykle vyskytuje medzi 14. a 21. dňom, s návratom na pôvodné hodnoty do 35 dní od začatia liečby.
U približne 20 % pacientov sa vyskytla aj leukopénia, avšak návrat k pôvodným hodnotám odo dňa najnižšej hodnoty (14. – 28. deň) môže prebiehať pomalšie a zvyčajne nastane do 42 dní od začatia liečby. Približne u pätiny pacientov sa vyskytla neutropénia s počtom granulocytov menej ako 1 x

10^9/l. Hodnoty hemoglobínu do 9,5 mg/100 ml boli pozorované u 48 % pacientov s normálnymi východiskovými hodnotami.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Veľmi zriedkavé: Pľúcna fibróza prejavujúca sa tiesňou na hrudníku a dyspnoe. Toto treba vziať do úvahy, ak sa vylúči stav pľúcnej precitlivenosti.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Vracanie sa vyskytuje u 65 % pacientov, u jednej tretiny z nich je závažné. Nauzea sa vyskytuje u ďalších 15 %. Zdá sa, že predtým liečení pacienti (najmä pacienti, ktorí boli predtým liečení cisplatinou) sú náchylnejší na vracanie. Tieto účinky zvyčajne vymiznú v priebehu 24 hodín po liečbe a zvyčajne reagujú na antiemetickú liečbu alebo sa im dá predísť antiemetickou liečbou. Vracanie je pravdepodobnejšie, ak sa karboplatina podáva v kombinácii a inými emetogénnymi zlúčeninami.

Iné gastrointestinálne ťažkosti zahŕňali bolesť u 8 % pacientov, hnačku a zápchu u 6 % pacientov.

Poruchy nervového systému

Periférna neuropatia (predovšetkým parestézie a zníženie šľachovo-okosticových reflexov) sa vyskytla u 4 % pacientov, ktorým sa podávala karboplatina. Zdá sa, že pacienti starší ako 65 rokov a pacienti, ktorí boli predtým liečení cisplatinou a tiež pacienti, ktorí sú dlhodobo liečení karboplatinou, sú vystavení zvýšenému riziku. Parestézia prítomná pred začiatkom liečby karboplatinou, najmä ak je spojená s predchádzajúcou liečbou cisplatinou, môže počas liečby karboplatinou pretrvávať, alebo sa zhoršiť.

Klinicky významné poruchy zmyslov (t.j. poruchy zraku a zmeny vnímania chuti) sa vyskytli u 1 % pacientov.

Centrálne nervové symptómy sa zaznamenali menej často, zdá sa však, že sú často pripísateľné súbežnej antiemetickej liečbe.

Zdá sa, že celková frekvencia neurologických vedľajších účinkov je zvýšená u pacientov, ktorým sa podáva karboplatina v kombinácii. Môže to súvisieť aj s dlhšou kumulatívnou expozíciou.

Poruchy oka

V súvislosti s liečbou platinou sa zaznamenali prechodné poruchy zraku, niekedy zahŕňajúce prechodnú stratu zraku. Spravidla sú spojené s liečbou vysokými dávkami u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Poruchy ucha a labyrintu

V mnohých audiometrických vyšetreniach sa zaznamenali poruchy sluchu mimo rozsahu reči s poškodením pri vysokej frekvencii (4 000–8 000 Hz) s frekvenciou výskytu 15 %. Zaznamenali sa veľmi zriedkavé prípady hypoakúzie. Len 1 % z pacientov malo klinické príznaky, ktoré sa vo väčšine prípadov prejavovali tinitom.

Počas liečby karboplatinou sa môže niekedy objaviť ďalšie zhoršenie sluchu u pacientov s poškodením sluchového orgánu spôsobeným predchádzajúcou liečbou cisplatinou.

U pediatrických pacientov sa pri podávaní karboplatiny vo vyšších dávkach ako sú odporúčané v kombinácii s inými ototoxickými liekmi zaznamenal výskyt klinicky významnej straty sluchu.

Poruchy obličiek a močových ciest

Renálna toxicita zvyčajne nelimituje dávku u pacientov užívajúcich karboplatinu, nevyžaduje si ani preventívne opatrenia ako hydratáciu veľkým objemom tekutín ani forsírovanú diurézu. Napriek tomu sa môže objaviť narastajúca hladina močoviny v krvi alebo kreatinínu v plazme.
Môže sa pozorovať aj poškodenie renálnej funkcie definované ako pokles klírensu kreatinínu pod 60 ml/min. Incidencia a závažnosť nefrotoxicity sa môže zvýšiť u pacientov, ktorí mali poškodenú renálnu funkciu pred liečbou karboplatinou. Nie je jasné, či vhodný hydratačný program pomôže prekonať tento účinok, avšak v prípade stredne závažných zmien renálnej funkcie (klírens kreatinínu 30 - 59 ml/min) je potrebné zníženie dávky alebo vysadenie liečby. Karboplatina je kontraindikovaná u pacientov s klírens kreatinínu < 30 ml/min (pozri časti 4.2 a 4.3).

Pri podávaní zvyčajných dávok býva rozvoj abnormálnej funkcie obličiek menej častý, aj keď sa karboplatina podáva bez hydratácie veľkým objemom tekutín a/alebo forsírovanej diurézy. Zvýšenie sérového kreatinínu sa vyskytuje u 6 % pacientov, zvýšenie dusíka močoviny v krvi u 14 % a kyseliny močovej u 5 % pacientov. Zvyčajne sú mierne a reverzibilné približne u polovice pacientov. Ukázalo sa, že klírens kreatinínu je najcitlivejším parametrom funkcie obličiek u pacientov, ktorým bola podávaná karboplatina. U dvadsiatich siedmych percent (27 %) pacientov s východiskovou hodnotou 60 ml/min alebo vyššou došlo k zníženiu klírensu kreatinínu počas liečby karboplatinou.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Zníženie hladiny sodíka sa vyskytlo u 29 %, draslíka u 20 %, vápnika u 22 % a horčíka u 29 % pacientov. Obzvlášť sa zaznamenali prípady včasnej hyponatriémie. Straty elektrolytov sú mierne a väčšinou majú priebeh bez akýchkoľvek klinických príznakov.

Poruchy pečene a žlčových ciest

U pacientov s normálnymi východiskovými hodnotami sa pozorovala zmena funkcie pečene, vrátane zvýšenia celkového bilirubínu u 5 %, SGOT u 15 % a alkalickej fosfatázy u 24 % pacientov. Tieto zmeny boli zvyčajne mierne a reverzibilné približne u jednej polovice pacientov.
U limitovaných skupín pacientov, ktorým boli podávané vysoké dávky karboplatiny a ktorí podstúpili autológnu transplantáciu kostnej drene, sa objavilo závažné zvýšenie hodnôt funkcie pečene.

Po podaní vysokých dávok karboplatiny sa vyskytli prípady akútnej fulminantnej nekrózy pečeňových buniek.

Poruchy imunitného systému

Alergické reakcie na karboplatinu sa zaznamenali u menej ako 2 % pacientov, napr. kožná vyrážka, urtikária, erytém, horúčka bez zjavnej príčiny alebo pruritus.
Reakcie anafylaktického typu, niekedy fatálne, sa môžu objaviť do niekoľkých minút po podaní injekcie: angioedém, edém tváre, dyspnoe, tachykardia, nízky krvný tlak, urtikária, anafylaktický šok, bronchospazmus.

Iné nežiaduce účinky

Po cytostatickej kombinovanej liečbe obsahujúcej karboplatinu sa zaznamenali sekundárne akútne malignity.

6 rokov po monoterapii karboplatinou a predchádzajúcej rádioterapii sa zaznamenala akútna promyelocytická leukémia.

Príležitostne sa pozorovala alopécia, horúčka a zimnica, mukozitída, asténia, nevoľnosť a tiež dysgeúzia.

V ojedinelých prípadoch sa vyskytol hemolyticko-uremický syndróm.

Zaznamenali sa ojedinelé prípady kardiovaskulárnych príhod (srdcová insuficiencia, embólia) a tiež ojedinelé prípady cerebrovaskulárnych príhod.

Zaznamenali sa prípady hypertenzie.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Zaznamenali sa reakcie v mieste podania injekcie (pálenie, bolesť, sčervenanie, opuch, urtikária, nekróza v súvislosti s extravazáciou).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na (pozri podrobnosti uvedené ďalej).

Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Sekcia vigilancie
Kvetná 11
SK-825 08 Bratislava
Tel: + 421 2 507 01 206
e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk
Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov
Formulár na elektronické podávanie hlásení: https://portal.sukl.sk/eskadra/

4.9 Predávkovanie

Symptómy predávkovania

Počas fázy I klinických skúšaní sa karboplatina podávala v dávke do 1600 mg/m² intravenózne v rámci jedného cyklu. Pri tejto dávke sa pozorovali život ohrozujúce hematologické nežiaduce účinky s granulocytopéniou, trombocytopéniou a anémiou. Najnižšie hodnoty granulocytov, trombocytov a hemoglobínu sa pozorovali medzi 9. – 25. dňom (medián: 12. – 17. deň). Granulocyty dosiahli hodnoty ≥ 500/µl po 8 – 14 dňoch (medián: 11) a trombocyty ≥ 25 000/µl po 3 – 8 dňoch (medián: 7. deň). Vyskytli sa aj tieto nehematologické nežiaduce účinky: poruchy renálnej funkcie s 50 % poklesom glomerulárnej filtrácie, neuropatia, ototoxicita, strata zraku, hyperbilirubinémia, mukozitída, hnačka, nauzea a vracanie s bolesťami hlavy, erytém a závažné infekcie. Vo väčšine prípadov boli poruchy sluchu prechodné a reverzibilné. Použitie vyšších dávok karboplatiny, ako sú odporúčané, sa dáva do súvislosti so stratou zraku (pozri časť 4.4).

Liečba predávkovania

Neexistuje žiadne známe antidotum pri predávkovaní karboplatinou. Predpokladané komplikácie z predávkovania sa vzťahujú na myelosupresiu a poruchu hepatálnej a renálnej a sluchovej funkcie. Efektívnym spôsobom zvládnutia hematologických nežiaducich účinkov môže byť transplantácia kostnej drene a transfúzie (trombocyty, krv).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: zlúčeniny platiny, ATC kód: L01XA02.

Mechanizmus účinku

Karboplatina je protinádorová látka. Jej účinok sa dokázal na niekoľkých líniách myších a ľudských buniek.

Farmakodynamické účinky

Karboplatina má biochemické vlastnosti podobné cisplatine, pričom vytvára hlavne medzireťazcové a vnútroreťazcové priečne väzby DNA. Karboplatina má účinok porovnateľný s cisplatinou na široké spektrum nádorov bez ohľadu na implantované miesto. Techniky alkalickej elúcie a štúdie väzby DNA dokázali kvalitatívne podobný mechanizmus účinku karboplatiny a cisplatiny. Karboplatina, podobne ako cisplatina, vyvoláva zmeny v superhélixovej konformácii DNA, ktoré zodpovedajú „účinku skrátenia DNA“.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí neboli stanovené.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Opakované dávky počas štyroch za sebou nasledujúcich dní nespôsobujú kumuláciu platiny v plazme. Po jednohodinovej infúzii (20 – 520 mg/m²) hodnoty celkovej platiny v plazme a rozpad voľnej (ultrafiltrovateľnej) platiny bifázne sledujú kinetiku prvého rádu. Pre voľnú platinu je polčas rozpadu v začiatočnej fáze (t alfa) približne 90 minút a polčas rozpadu v ďalšej fáze (t beta) približne šesť hodín.
Počas prvých štyroch hodín po podaní je celá voľná platina prítomná ako karboplatina.
Asi 87 % karboplatiny sa viaže na proteíny do 24 hodín po podaní, aj keď počas prvých 4 hodín je len 29 % dávky viazanej na proteíny.

Eliminácia

Karboplatina sa vylučuje hlavne močom, pričom do 24 hodín sa vylúči asi 70 % podanej platiny. Väčšina látky sa vylúči počas prvých 6 hodín. Približne 32 % danej dávky karboplatiny sa vylúči bez zmeny.
Celkový telesný a renálny klírens voľnej ultrafiltrovateľnej platiny koreluje s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie, nie však tubulárnej sekrécie.

Porucha funkcie obličiek

Je možné, že v dôsledku zmenenej farmakokinetiky karboplatiny sa bude musieť dávkovanie upraviť pre pacientov s poškodenou funkciou obličiek.

Linearita/nelinearita

Po podaní karboplatiny ľuďom existuje medzi dávkou a plazmatickými koncentráciami celkovej a voľnej ultrafiltrovateľnej platiny lineárny vzťah.

Plocha pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie celkovej platiny od času tiež ukazuje lineárny vzťah s dávkou pri klírense kreatinínu ≥ 60 ml/min.

Pediatrická populácia

Bolo hlásené, že klírens karboplatiny sa u pediatrických pacientov líši 3- až 4-násobne. U dospelých pacientov údaje z literatúry naznačujú, že funkcia obličiek môže prispieť k rôznym hodnotám klírensu karboplatiny.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Preukázalo sa, že u potkanov je karboplatina embryotoxická a teratogénna (pozri časť 4.6). Je mutagénnna *in vivo* a *in vitro* a hoci sa neštudoval jej karcinogénny potenciál, zlúčeniny s podobným mechanizmom účinku a mutagenitou sú karcinogénne.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Voda pre injekcie.

6.2 Inkompatibility

Karboplatina sa nesmie podávať infúznymi súpravami, striekačkami a injekčnými ihlami, ktoré obsahujú hliník, pretože karboplatina reaguje s hliníkom. Môže to mať za následok precipitáciu a následné zníženie antineoplastickej aktivity.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 4.2.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Čas použiteľnosti po otvorení obalu a príprave infúzneho roztoku na priame použitie

Chemická a fyzikálna stabilita sa preukázala pri použití infúzneho roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) počas 72 hodín pri izbovej teplote a pri použití infúzneho roztoku NaCl 9 mg/ml (0,9 %) počas 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C pri uchovávaní s ochranou pred svetlom. Odporúča sa však použiť infúzny roztok okamžite po rekonštitúcii s infúznym roztokom NaCl 9 mg/ml (0,9 %).

Z mikrobiologického hľadiska by sa preparát mal použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uchovávania a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ. Za normálnych okolností by nemal byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pokiaľ sa rekonštitúcia/riedenie vykonalo pri dodržaní kontrolovaných a overených aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Papierová škatuľa s injekčnou liekovkou zo skla jantárovej farby s bromobutylovou gumovou zátkou potiahnutou vrstvou fluórpolyméru, zapečateným hliníkovým viečkom s plastovým krytom.

Veľkosti balenia:
Balenie s 1 injekčnou liekovkou s 5 ml, 15 ml, 45 ml, 60 ml a 100 ml koncentrátu na infúzny roztok.
Balenie s 10 injekčnými liekovkami s 5 ml, 15 ml, 45 ml, 60 ml a 100 ml koncentrátu na infúzny roztok.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Karboplatina je mutagénna a potenciálne karcinogénna látka. Pri príprave a aplikácii lieku sa musia dodržiavať zásady bezpečného zaobchádzania s nebezpečnými materiálmi. Prípravu musí vykonávať školený personál, ktorý má vhodné ochranné rukavice, masku a ochranný oblek na jedno použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemecko
Telefón: 0049-4103 8006-0
Fax: 0049-4103 8006-100

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0166/09-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. marec 2009
Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. október 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2023