

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Karboplatin medac 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml vsebuje 10 mg karboplatina.

Ena viala s 5 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 50 mg karboplatina.

Ena viala s 15 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 150 mg karboplatina.

Ena viala s 45 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 450 mg karboplatina.

Ena viala s 60 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 600 mg karboplatina.

Ena viala s 100 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 1000 mg karboplatina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Karboplatin medac 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra, brezbarvna do svetlo rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Karboplatin medac koncentrat za raztopino za infundiranje je samo ali v kombinaciji z drugimi zdravili proti novotvorbam indicirano za zdravljenje naslednjih malignih tumorjev:

- napredovalega karcinoma jajčnika epitelijskega izvora
 - a. zdravljenje prve izbire
 - b. zdravljenje druge izbire, ob napredovanju bolezni po drugih oblikah zdravljenja
- drobnoceličnega karcinoma pljuč

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pri odraslih bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni in pri katerih je delovanje ledvic normalno, je priporočeni odmerek karboplatina 400 mg/m² v obliki enkratnega intravenskega odmerka, infundiranega 15 do 60 minut. Odmerki se lahko določijo tudi po Calvertovi formuli spodaj:

Odmerek (mg) = ciljna vrednost AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]

(GFR = Glomerular Filtration Rate – stopnja glomerulne filtracije)

Ciljna vrednost AUC	Načrtovana kemoterapija	Stanje bolnika
5 – 7 mg/ml min	monoterapija karboplatin	bolnik še ni bil zdravljen
4 – 6 mg/ml min	monoterapija karboplatin	bolnik je že bil zdravljen
4 – 6 mg/ml min	karboplatin in ciklofosfamid	bolnik še ni bil zdravljen

Opomba: po Calvertovi formuli je skupni odmerek karboplatina izračunan v mg, ne v mg/m².

Calvertove formule se ne sme uporabiti pri bolnikih, ki so prejeli obsežno predhodno zdravljenje z naslednjimi režimi:

- mitomicin C,
- nitrozourea,
- kombinirano zdravljenje z doksorubicinom/ciklofosfamidom/cisplatinom,
- kombinirano zdravljenje s 5 ali več učinkovinami,
- radioterapijo ≥ 4500 rad, osredotočeno na polje površine 20 x 20 cm ali na več kot eno polje.

Zdravljenje s karboplatinom je treba prekiniti, če je tumor neodziven, bolezen napreduje in/ali se pojavijo nevzdržni neželeni učinki.

Zdravljenje se ne sme ponoviti prej kot štiri tedne po predhodnem ciklu zdravljenja s karboplatinom, in/ali dokler se število nevtrofilcev ne poveča na vsaj 2000 celic/mm³, število trombocitov pa na vsaj 100.000 celic/mm³ (glejte poglavje 4.4).

Zmanjšanje začetnega odmerka za 20 – 25 % je priporočeno pri bolnikih, pri katerih obstajajo dejavniki tveganja, kot sta predhodno mielosupresivno zdravljenje (glejte poglavje 4.4) in slabo stanje zmogljivosti bolnika (po lestvici ECOG-Zubrod 2 – 4 ali po lestvici Karnofsky pod 80).

V začetnih ciklih zdravljenja s karboplatinom je priporočljivo s pomočjo tedenskih preiskav krvne slike določiti najnižje hematološke vrednosti, kar bo omogočilo prilagoditev odmerka v nadaljnjih ciklih.

Starejši

Pri teh bolnikih bo morda potrebna prilagoditev odmerka na začetku zdravljenja ali pozneje, odvisno od telesnega stanja bolnika (glejte poglavje 4.4).

Ledvična okvara

Za optimalno uporabo karboplatina pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je potrebno ustrezno prilagajanje odmerka in pogosto spremljanje najnižjih hematoloških vrednosti ter delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).

Tveganje hude mielosupresije je večje pri bolnikih, pri katerih je kreatininski očistek manjši od 60 ml/min. Pogostnost hude levkopenije, nevtropenije ali trombocitopenije se je pri naslednjem priporočenem odmerjanju vzdrževala pri približno 25 %:

Izhodiščni očistek kreatinina	Začetni odmerek (1. dan)
41–59 ml/min	250 mg/m ² i.v.
16–40 ml/min	200 mg/m ² i.v.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina pod 30 ml/min je treba pred uvedbo zdravljenja s karboplatinom oceniti razmerje med tveganjem in koristjo pri posameznem bolniku.

Podatki o uporabi injiciranja karboplatina pri bolnikih z očistkom kreatinina 15 ml/min ali manjšim niso zadostni, da bi omogočali priporočanje zdravljenja.

Vsa zgornja priporočila za odmerjanje veljajo za začetni cikel zdravljenja. Poznejše odmerke je treba prilagoditi glede na bolnikovo toleranco in do sprejemljive stopnje mielosupresije.

Kombinirano zdravljenje

Za optimalno uporabo v kombinaciji z drugimi mielosupresivnimi učinkovinami je treba odmerek karboplatina prilagoditi glede na načrtovani režim in načrt odmerjanja pri kombiniranem zdravljenju (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Zaradi nezadostnih izkušenj z uporabo karboplatina pri otrocih specifičnih priporočil za odmerjanje zdravila ni.

Način uporabe

Karboplatin se sme uporabljati samo po intravenski poti.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Razredčitev:

Zdravilo se lahko razredči s 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze za infundiranje do koncentracij od 0,4 mg/ml do 2 mg/ml ali z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za infundiranje do koncentracije 2 mg/ml.

Karboplatin lahko medsebojno deluje z aluminijem in tako ustvari črno oborino. Igle, brizge, katetri ali kompleti za i.v. uporabo, ki vsebujejo dele iz aluminija in lahko pridejo v stik s karboplatino, se ne smejo uporabljati za pripravo ali dajanje zdravila (glejte poglavje 6.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Obstoječa huda okvara ledvic (**očistek kreatinina < 30 ml/min**), razen če so po presoji zdravnika in bolnika možne koristi zdravljenja večje od tveganj (glejte poglavje 4.2).
- Huda mielosupresija.
- Krvaveči tumorji.
- Sočasna uporaba cepiva proti rumeni mrzlici (glejte poglavje 4.5).
- Bolniki z anamnezo hude alergijske reakcije na sestavine, ki vsebujejo platino.
- Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Karboplatin sme uporabiti le zdravnik v opremljenih ustanovah, ki ima izkušnje z uporabo kemoterapevtskih učinkovin proti raku. Za obravnavo zdravljenja in morebitnih zapletov morajo biti vedno na voljo diagnostične in terapevtske ustanove. Redno je treba opravljati preglede krvne slike in teste delovanja ledvic in jeter ter uporabo zdravila prekiniti, če se pojavi nenormalna depresija kostnega mozga ali če opazite nenormalno delovanje ledvic ali jeter.

Hematološka toksičnost

Levkopenija, nevtropenija in trombocitopenija so odvisne od odmerka in odmerke omejujejo. Med zdravljenjem s karboplatinom je treba pogosto nadzirati periferno krvno sliko, v primeru toksičnosti do okrevanja. Mediana dni najnižje točke je 21. dan pri bolnikih, ki prejemajo samo karboplatin, in 15. dan pri bolnikih, ki prejemajo karboplatin v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki. Na splošno se posameznih ponovitev ciklov injiciranja karboplatina ne sme izvesti, dokler se število levkocitov, nevtrofilcev in trombocitov ne vrne na normalno. Zdravljenja se ne sme ponoviti, dokler ne minejo

4 tedni po prejšnjem ciklu karboplatina in/ali dokler ni število nevtrofilcev vsaj 2.000 celic/mm³ in število trombocitov vsaj 100.000 celic/mm³. Morda bodo potrebne transfuzije in priporočeno zmanjšanje odmerka pri nadaljnjem zdravljenju.

Anemija je pogosta in kumulativna, zelo redko pa je potrebna transfuzija.

Pri bolnikih, zdravljenih s karboplatinom, so poročali o hemolitični anemiji in prisotnosti z zdravili povzročenih protiteles v serumu. Ta dogodek je lahko smrten.

Resnost mielosupresije, predvsem trombocitopenije, narašča pri bolnikih s predhodnim zdravljenjem (zlasti s cisplatinom) in/ali z okvarjenim delovanjem ledvic. Začetni odmerek karboplatina pri teh skupinah bolnikov je treba ustrezno zmanjšati (glejte poglavje 4.2) in učinke med cikli skrbno nadzirati s pogostimi preiskavami krvne slike.

Mielosupresivni učinki so lahko aditivni pri sočasni kemoterapiji. Pri bolnikih s hudo in perzistentno mielosupresijo obstaja veliko tveganje za zaplet z okužbo, vključno s smrtjo (glejte poglavje 4.8). Če se pojavi kateri koli izmed teh učinkov, odmerjanje karboplatina takoj prekinite in razmislite o spremembi odmerka ali prekinitvi zdravljenja. Velikost odmerkov in časovni raspored dajanja karboplatina v kombinaciji z drugimi oblikami mielosupresivnega zdravljenja je treba zelo skrbno načrtovati zaradi zmanjšanja aditivnih učinkov.

Več let po zdravljenju s karboplatinom in drugimi zdravili z delovanjem na novotvorbe so poročali o primerih akutne promielocitne levkemije in mielodisplastičnega sindroma (MDS)/akutne mieloične levkemije (AML).

Hemolitični uremični sindrom (HUS)

Hemolitični uremični sindrom (HUS) je smrtno nevaren neželeni učinek. Potrebna je prekinitve zdravljenja s karboplatinom ob prvem pojavu kakršnih koli znakov mikroangiopatske hemolitične anemije, kot so nenadno znižanje hemoglobina s spremljajočo trombocitopenijo, povečanje bilirubina v serumu, kreatinina v serumu, dušika sečnine v krvi ali LDH. Odpoved ledvic po prekinitvi zdravljenja morda ne bo reverzibilna in bo potrebna dializa.

Alergijske reakcije

Kot pri drugih učinkovinah na osnovi platine se lahko pojavijo alergijske reakcije, ki so najpogostejše med infundiranjem, in zaradi katerih je treba infuzijo ustaviti ter uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje. Z vsemi platinovimi spojinami so poročali o navzkrižnih reakcijah, ki so bile včasih smrtne (glejte poglavje 4.3 in poglavje 4.8).

Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah, ki so napredovale v Kounisov sindrom (akutni alergijski koronarni arteriospazem, ki lahko privede do miokardnega infarkta; glejte poglavje 4.8).

Ledvična toksičnost

Incidenca in resnost nefrotoksičnosti sta lahko povečana pri bolnikih s poslabšanim delovanjem ledvic pred zdravljenjem s karboplatinom. Ni znano, ali bo ustrezen program hidracije preprečil tak učinek, vendar je treba ob zmerni spremembi ledvičnega delovanja zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje.

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic so učinki karboplatina na hematopoetski sistem bolj izraziti in dalj časa trajajoči kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. V tej rizični skupini mora zdravljenje s karboplatinom potekati posebej previdno (glejte poglavje 4.2).

Nevrološka toksičnost

Čeprav je periferna nevrološka toksičnost na splošno pogosta in blaga, omejena na parestezijo in zmanjšanje globokih kitnih refleksov, se njena pogostnost pri bolnikih, starejših od 65 let, in/ali pri bolnikih, predhodno zdravljenih s cisplatinom, poveča. Spremljanje in nevrološke preglede je treba izvajati v rednih intervalih.

Po uporabi karboplatina v višjih odmerkih od priporočenih pri bolnikih z ledvično okvaro so poročali o motnjah vida, vključno z izgubo vida. Vid se v celoti ali v velikem obsegu popravi v nekaj tednih od prenehanja uporabe teh visokih odmerkov.

Učinki na prebavila

Karboplatin povzroča bruhanje. Indicenco in resnost bruhanja je mogoče zmanjšati z antiemetiki pred zdravljenjem ali neprekinjenim infundiranjem karboplatina v 24 urah ali infundiranjem ločenih odmerkov v 5 dneh namesto v enkratnem odmerku. Selektivni zaviralci serotoninergičnih receptorjev tipa 3 (5-HT₃, npr. ondansetron) ali substituirani benzamidi (npr. metoklopramid) so lahko še posebej učinkoviti antiemetiki, pri bolnikih z bruhanjem, neodzivnim na zdravila, ali hudim bruhanjem pa lahko razmislite o njihovi kombinaciji.

Sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS, *Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome*)

O primerih sindroma reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS) so poročali pri bolnikih, ki so karboplatin prejemali v kombinirani kemoterapiji. RPLS je redko, hitro napredujoče nevrolško stanje, ki je po prekinitvi zdravljenja reverzibilno, in lahko vključuje epileptični napad, hipertenzijo, glavobol, zmedenost, slepoto in druge motnje vida in nevrolške motnje (glejte poglavje 4.8). Diagnoza RPLS temelji na potrditvi s slikanjem možganov, najbolje z MRS (magnetnoresonančno slikanje).

Venookluzivna bolezen jeter

Poročali so o primerih venookluzivne bolezni jeter (sinusoidni obstruktivski sindrom), ki so bili v nekaterih primerih smrtni. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov nenormalnega delovanja jeter ali portalne hipertenzije, ki niso očitna posledica metastaz v jetrih.

Sindrom tumorske lize (TLS)

Izkušnje v obdobju trženja vključujejo poročila o sindromu tumorske lize (TLS - Tumour lysis syndrome) pri bolnikih po uporabi karboplatina v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki. Bolnike, pri katerih je tveganje za TLS veliko, npr. bolnike z visoko stopnjo proliferacije, velikim tumorskim bremenom in veliko občutljivostjo na citotoksična zdravila, je treba natančno spremljati in uporabiti ustrezne previdnostne ukrepe.

Odmerjanje karboplatina

Nekatere podskupine bolnikov (npr. starost 40–59 let, ITM 20–25) so še posebej izpostavljene nezadostnemu zdravljenju, če se GFR oceni s Cockcroft-Gaultovo formulo. Ker je natančna ocena GFR ključna za zdravljenje z namenom ozdravitve, je v takih primerih GFR bolje določiti s standardno metodo merjenja (inulin, ⁵¹Cr-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA, ¹²⁵I-jotalamat ali joheksol), če je to izvedljivo.

Starejši

V študijah kombiniranega zdravljenja s karboplatinom in ciklofosfamidom se je pri starejših bolnikih, zdravljenih s karboplatinom, pogosteje razvila huda trombocitopenija, kot pri mladih bolnikih. Ker se ledvično delovanje pri starejših pogosto zmanjša, je treba pri določanju odmerka upoštevati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.2).

Drugo

Med zdravljenjem s karboplatinom so poročali o okvarah sluha. Pri otrocih je lahko ototoksičnost bolj izrazita. Pri pediatričnih bolnikih so poročali o primerih izgube sluha, ki se je pojavila z zamikom. Pri tej populaciji se priporoča dolgoročno avdiometrično spremljanje.

Dajanje živih ali oslabljenih živih cepiv bolnikom, imunokompromitiranim zaradi uporabe kemoterapevtikov, vključno s karboplatinom, lahko povzroči resne ali usodne okužbe. Cepljenju z živimi cepivi se je treba pri bolnikih, ki prejemajo karboplatin, izogniti. Mrtva ali inaktivirana cepiva je dovoljeno uporabiti, vendar je lahko odziv na ta cepiva zmanjšan.

Kancerogenega potenciala karboplatina niso preučevali, vendar so pri spojninah s podobnim načinom delovanja in podobno mutagenostjo poročali o kancerogenosti.

Med zdravljenjem in najmanj 6 mesecev po njem je treba uvesti ustrezne ukrepe za preprečevanje nosečnosti. Tudi moški morajo med zdravljenjem in najmanj 3 mesecev po njem upoštevati kontracepcijske ukrepe, saj lahko mutageni potencial karboplatina uniči kromosome v človeških semenčicah.

Če je želeno spočetje v prihodnosti, se pred začetkom zdravljenja priporoča posvet glede shranjevanja sperme. Nosečnice se morajo izogibati roko vanju s karboplatinom.

Pediatrična populacija

Varnosti in učinkovitosti pri otrocih niso ugotovili.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Karboplatin se večinoma uporablja v kombinaciji z antineoplastiki s podobnimi citotoksičnimi učinki. Pri teh okoliščinah lahko pride do aditivne toksičnosti.

Če se karboplatin uporablja skupaj z drugimi mielosupresivnimi zdravili, je lahko učinek karboplatina in/ali dodatno predpisanih zdravil na kosti možeg povečan. Pri bolnikih, ki prejemajo sočasno zdravljenje z drugimi nefrotoksičnimi zdravili, obstaja večja možnost povečane in podaljšane mielotoksičnosti zaradi zmanjšane ledvičnega očistka karboplatina.

Zaradi povečanega tveganja tromboze pri tumorski bolezni je zdravljenje z zdravili za preprečevanje strjevanja krvi pogosto. Zaradi visoke individualne variabilnosti koagulabilnosti med boleznijo in možnosti interakcije med peroralnimi antikoagulantami in kemoterapijo proti raku je potrebno pogostejše nadziranje INR (International Normalised Ratio), če se začne bolnika zdraviti s peroralnimi antikoagulantami.

Kontraindicirana sočasna uporaba

- Cepivo proti rumeni mrzlici: smrtno nevarno tveganje generalizirane bolezni zaradi cepiva (glejte poglavje 4.3).

Nepriporočljiva sočasna uporaba

- Živa oslabljena cepiva (razen proti rumeni mrzlici): tveganje sistemske, po možnosti usodne bolezni. Tveganje se poveča pri osebah z oslabljenim imunskim sistemom zaradi osnovne bolezni. Uporabite inaktivirano cepivo, kjer to tveganje obstaja (poliomielitis).
- Fenitoin, fosfenitoin: tveganje eksacerbacij konvulzij zaradi zmanjšanja absorpcije fenitoina v prebavilih zaradi citotoksične učinkovine ali tveganje okrepitve toksičnosti ali izgube učinkovitosti citotoksične učinkovine zaradi večje jetrne presnove zaradi fenitoina.
- Uporaba skupaj z nefrotoksičnimi ali ototoksičnimi zdravili, kot so aminoglikozidi, vankomicin, kapreomicin in diuretiki, ni priporočljiva, saj lahko sočasna uporaba privede do povečane ali posajšane toksičnosti zaradi sprememb ledvičnega očistka teh zdravil, ki jih povzroča karboplatin, predvsem pri bolnikih z ledvično insuficienco.

Sočasna uporaba, ki jo je treba upoštevati

- Ciklosporin (in z ekstrapolacijo takrolimus in sirolimus): pretirana imunosupresija s tveganjem limfoproliferacije.
- Diuretiki Henlejeve zanke: sočasno uporabo karboplatina z diuretiki Henlejeve zanke je treba pretehtati zaradi kumulativne nefrotoksičnosti in ototoksičnosti.
- Sočasni uporabi karboplatina in kelatorjev se je treba izogniti, saj lahko teoretično povzroči zmanjšanje učinka karboplatina proti novotvorbam. Čeprav dietil-ditiokarbamat pri poskusih na živalih ali v klinični uporabi ni vplival na učinek karboplatina proti novotvorbam.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Karboplatin lahko med nosečnostjo poškoduje plod. Pokazalo se je, da je injiciranje karboplatina podganam med organogenezo embriotoksično in teratogeno. Kontroliranih študij pri nosečnicah niso izvedli. Če se to zdravilo uporablja med nosečnostjo ali če bolnica med uporabo tega zdravila zanosi, ji je treba pojasniti možna tveganja za plod. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in najmanj 6 mesecev po njem.

Dojenje

Ni povsem jasno, ali se karboplatin ali njegovi metaboliti, ki vsebujejo platino, izločajo v materino mleko. Zaradi možnosti resnih neželenih učinkov pri dojenčkih v primeru prehoda v materino mleko pa je treba med zdravljenjem s karboplatinom prekiniti dojenje (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravila proti novotvorbam, lahko pride do supresije spolnih žlez kar povzroči amenorejo ali azospermijo. Kaže, da so ti učinki povezani z odmerkom in trajanjem zdravljenja, in da so lahko ireverzibilni. Napoved stopnje okvare delovanja mod ali jajčnikov otežuje pogosta uporaba kombinacij več zdravil proti novotvorbam, zato je učinke posamezne učinkovine težko oceniti.

Karboplatin je genotoksičen. Spolno zrelim moškim, ki se zdravijo s karboplatinom, se priporoča, naj med zdravljenjem in najmanj 3 mesecev po njem ne zaplodijo otroka in naj se zaradi možnosti ireverzibilne neplodnosti kot posledice zdravljenja s karboplatinom, pred zdravljenjem posvetujejo o možnostih za shranitev sperme.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar pa lahko karboplatin povzroči navzeo, bruhanje, motnje z vidom in ototoksičnost; zato je treba bolnike opozoriti glede možnih učinkov teh dogodkov na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Poročila o pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na kumulativni zbirki podatkov za 1.893 bolnikov, zdravljenih samo s karboplatinom, in na izkušnjah v obdobju trženja.

Preglednica neželenih učinkov

Pri zdravljenju s karboplatinom so opazili in poročali o spodnjih neželenih učinkih z naslednjimi pogostnostmi:

zelo pogosti ($\geq 1/10$);
pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$);
redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$);
zelo redki ($< 1/10.000$);
neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost	Izraz po MedDRA
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	okužbe*
	neznana	pljučnica
Benigne, maligne in	zelo redki	akutna promielocitna levkemija

spc (SI) Karboplatin medac 10 mg/ml concentrate for solution for infusion
National version: 06/2023

Organski sistem	Pogostnost	Izraz po MedDRA
neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	neznana	sekundarni malignomi, povezani z zdravljenjem
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	trombocitopenija, nevtropenija, levkopenija, anemija
	pogosti	krvavitev*
	redki	febrilna nevtropenija, sepsa/septični šok
	neznana	hemolitična anemija (vključno s smrtnimi izidi), odpoved kostnega mozga, hemolitično-uremični sindrom
Bolezni imunskega sistema	pogosti	preobčutljivost (npr. kožni izpuščaj, urtikarija, eritem, povišana telesna temperatura brez očitnih vzrokov ali srbenje), reakcija anafilaktoidne vrste (angioedem, obrazni edem, dispnea, tahikardija, nizek krvni tlak, urtikarija, anafilaktični šok, bronhospazem)
Presnovne in prehranske motnje	neznana	dehidracija, anoreksija, hiponatriemija, sindrom tumorske lize
Bolezni živčevja	pogosti	periferna nevropatija, parestezija, zmanjšanje globokih kitnih refleksov, senzorične motnje, disgevizija
	občasni	simptomi osrednjega živčevja (pogosto povezani z antiemetiki)
	neznana	cerebrovaskularni dogodek*, sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS), encefalopatija
Očesne bolezni	pogosti	motnje vida
	redki	izguba vida
	neznana	optični nevritis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti	ototoksičnost
Srčne bolezni	pogosti	srčno-žilne motnje*
	neznana	odpoved srca*, ishemične koronarne bolezni (npr. miokardni infarkt, srčni zastoj, angina pektoris, miokardna ishemija), Kounisov sindrom
Žilne bolezni	neznana	embolija*, hipertenzija, hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	dihalne motnje, intersticijska bolezen pljuč, bronhospazem
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bruhanje, navzea, bolečine v trebuhu
	pogosti	driska, zaprtost, bolezni sluznice
	neznana	stomatitis, pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	neznana	huda jetrna disfunkcija (vključno z akutno nekrozo jeter)
Bolezni kože in podkožja	pogosti	alopecija, bolezni kože
	redki	eksfoliativni dermatitis
	neznana	urtikarija, izpuščaj, eritem, pruritus

Organski sistem	Pogostnost	Izraz po MedDRA
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	bolezni mišic in kosti
	občasni	mialgija, artralgija
Bolezni sečil	zelo pogosti	poslabšano delovanje ledvic
	pogosti	bolezni sečil in spolovil, hiperurikemija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	astenija
	občasni	povišana telesna temperatura in mrzlica brez znakov okužbe
	neznana	nekroza na mestu injiciranja, reakcije na mestu injiciranja, ektravazacija na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja, splošno slabo počutje
Preiskave	zelo pogosti	zmanjšan ledvični očistek kreatinina, povečanje sečnine v krvi, povečanje alkalne fosfataze v krvi, povečanje aspartat aminotransferaze, nenormalni testi delovanja jeter, zmanjšanje natrija v krvi, zmanjšanje kalija v krvi, zmanjšanje kalcija v krvi, zmanjšanje magnezija v krvi
	pogosti	povečanje bilirubina v krvi, povečanje kreatinina v krvi, povečanje sečne kisline v krvi

*S smrtnim izidom pri < 1 %, srčno-žilni dogodki s smrtnim izidom pri < 1 % so vključevali odpoved srca, embolijo in cerebrovaskularne dogodke.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Mielosupresija je toksičnost karboplatina, ki omejuje odmerke. Pri bolnikih z normalnimi izhodiščnimi vrednostmi se trombocitopenija s številom trombocitov pod 50.000/mm³ pojavi pri 25 % bolnikov, nevtropenija s številom granulocitov pod 1.000/mm³ pri 18 % bolnikov in levkopenija s številom levkocitov pod 2.000/mm³ pri 14 % bolnikov. Najnižja točka je običajno dosežena 21. dan. Mielosupresija se lahko poslabša pri kombinaciji karboplatina z drugimi mielosupresivnimi učinkovinami ali oblikami zdravljenja.

Mielotoksičnost je hujša pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni, zlasti pri bolnikih, predhodno zdravljenih s cisplatinom, in pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. Pri bolnikih s slabim stanjem zmogljivosti sta bili levkopenija in trombocitopenija prav tako bolj izraženi. Čeprav so ti učinki ponavadi reverzibilni, so povzročili okužbe pri 4 % in zaplete s krvavitvami pri 5 % bolnikov, zdravljenih s karboplatinom. Pri manj kot 1 % bolnikov so ti zapleti povzročili smrt.

Anemijo z vrednostmi hemoglobina pod 8 g/dl so opazili pri 15 % bolnikov z normalnimi izhodiščnimi vrednostmi. Incidenca anemije se poveča z večjo izpostavljenostjo karboplatinu. Pri bolnikih s poslabšanim delovanjem ledvic, obsežnim predhodnim zdravljenjem, slabim splošnim stanjem in starostjo nad 65 let je lahko mielosupresija hujša.

Če se karboplatin daje v največjem toleriranem odmerku kot monoterapija, se pri približno tretjini bolnikov pojavi trombocitopenija z najmanjšim številom trombocitov manj kot 50 x 10⁹/l. Do najmanjšega števila običajno pride med 14. in 21. dnevom, okrevanje pa traja 35 dni od začetka zdravljenja.

Levkopenija se je pojavila pri približno 20 % bolnikov, vendar je lahko okrevanje po najmanjšem številu (med 14. in 21. dnevom) počasnejše in običajno traja 42 dni od začetka zdravljenja.

Nevtropenija s številom granulocitov pod $1 \times 10^9/l$ se pojavi pri približno petini bolnikov. Vrednosti hemoglobina pod 9,5 mg/100 ml so opazili pri 48 % bolnikov z normalnimi izhodiščnimi vrednostmi.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo redki: pljučna fibroza, ki se kaže s stiskanjem v prsnem košu in dispnejo. To je treba upoštevati pri izključitvi pljučne preobčutljivosti.

Bolezni prebavil

Bruhanje se pojavi pri 65 % bolnikov, pri čemer je v eni tretjini resno. Navzea se pojavi pri dodatnih 15 % bolnikov. Kaže, da so predhodno zdravljeni bolniki (zlasti tisti, predhodno zdravljeni s cisplatinom), bolj nagnjeni k bruhanju. Ti učinki navadno izginejo v 24 urah po zdravljenju in se v glavnem odzivajo na antiemetike oziroma jih je mogoče z njimi preprečiti. Bruhanje se pogosteje pojavi pri karboplatinu v kombinaciji z drugimi emetogenimi učinkovinami.

Druge prebavne motnje so bile bolečina pri 8 % bolnikov, driska ali zaprtje pri 6 % bolnikov.

Bolezni živčevja

Periferna nevropatija (pretežno parestezija in zmanjšanje globokih kitnih refleksov) se je pojavila pri 4 % bolnikov, zdravljenih s karboplatinom. Kaže, da je tveganje povečano pri bolnikih, starejših od 65 let, in pri bolnikih, predhodno zdravljenih s cisplatinom, kot tudi pri tistih, ki prejemajo karboplatin dalj časa. Parestezija, prisotna pred uvedbo zdravljenja s karboplatinom, zlasti, če je povezana s predhodnim zdravljenjem s cisplatinom, je lahko trdovratna ali se med zdravljenjem s karboplatinom še poslabša.

Klinično značilne senzorične motnje (tj. motnje vida in spremenjeno okušanje) so se pojavile pri 1 % bolnikov.

Občasno so poročali o simptomih osrednjega živčevja, vendar kaže, da jih pogosto pripisujejo sočasnemu zdravljenju z antiemetiki.

Kaže, da celokupna pogostnost nevroloških neželenih učinkov narašča pri bolnikih, ki prejemajo karboplatin v kombinaciji. To je lahko povezano tudi z daljšo kumulativno izpostavljenostjo.

Očesne bolezni

Pri zdravljenju s platino so poročali o prehodnih motnjah vida, včasih vključno s predhodno izgubo vida. To je običajno povezano z zdravljenjem z visokimi odmerki pri bolnikih z okvaro ledvic.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Okvare sluha zunaj razpona govora v razponu visoke frekvence (4.000–8.000 Hz) so ugotovili v vrsti avdiometričnih preiskav s pogostnostjo 15 %. Poročali so o zelo redkih primerih hipakuze. Le pri 1 % bolnikov so se pokazali klinični simptomi, ki so se pri večini izrazili v obliki tinitusa.

Pri bolnikih s predhodno okvaro slušnega organa zaradi cisplatina je včasih med zdravljenjem s karboplatinom prišlo do dodatnega poslabšanja sluha.

Pri odmerkih, višjih od priporočenih, v kombinaciji z drugimi ototoksičnimi učinkovinami, so poročali o klinično značilni izgubi sluha pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli karboplatin.

Bolezni sečil

Ledvična toksičnost običajno ne omejuje odmerka pri bolnikih, ki prejemajo karboplatin, in ne zahteva preventivnih ukrepov, kot sta hidracija z velikim volumnom tekočin ali prisilna diureza. Kljub temu pa se lahko poveča raven sečnine v krvi ali kreatinina v serumu.

Opaziti je mogoče tudi okvaro delovanja ledvic, opredeljeno kot očistek kreatinina pod 60 ml/min. Incidenca in resnost nefrotoksičnosti se lahko povečata pri bolnikih, ki imajo pred zdravljenjem s karboplatinom okvarjeno delovanje ledvic. Ni jasno, ali bi ustrezen program hidracije tak učinek preprečil, vendar je treba v prisotnosti zmerne spremembe delovanja ledvic (očistek kreatinina 30-59 ml/min) zmanjšati odmerek ali prenehati z zdravljenjem. Karboplatin je kontraindiciran pri bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Pri dajanju v običajnih odmerkih je pogostnost poslabšanja delovanja ledvic le občasna, kljub dejstvu, da se karboplatin aplicira brez hidracije z velikim volumnom tekočin in/ali prisilne diureze. Povečanje kreatinina v serumu se pojavi pri 6 % bolnikov, dušika sečnine v krvi pri 14 % in sečne kisline pri 5 % bolnikov. Običajno so povečanja blaga in pri približno polovici bolnikov reverzibilna. Očistek kreatinina se je izkazal kot najbolj občutljiv kazalec ledvične funkcije pri bolnikih, ki prejemajo karboplatin. Pri sedemindvajsetih odstotkih (27 %) bolnikov, ki imajo izhodiščno vrednost 60 ml/min ali večjo, se med zdravljenjem s karboplatinom pojavi zmanjšanje očistka kreatinina.

Preiskave

Natrij v serumu se je zmanjšal pri 29 %, kalij pri 20 %, kalcij pri 22 % in magnezij pri 29 % bolnikov. Poročali so predvsem o primerih zgodnje hiponatriemije. Izgube elektrolitov so manjše in večinoma potekajo brez kliničnih simptomov.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Opazili so spremenjeno delovanje jeter pri bolnikih z normalnimi izhodiščnimi vrednostmi, vključno z dvigom skupnega bilirubina pri 5 %, resno zvišanje serumske glutamat-oksaloacetat-transaminaze pri 15 % in alkalne fosfataze pri 24 % bolnikov. Običajno so te spremembe blage in pri približno polovici bolnikov reverzibilne.

Pri omejenem številu bolnikov, ki so prejeli zelo visoke odmerke karboplatina in so imeli avtologno presaditev kostnega mozga, so se pojavila huda zvišanja rezultatov testov delovanja jeter.

Po visokih odmerkih karboplatina so se pojavili primeri akutne, fulminantne nekroze jetrnih celic.

Bolezni imunskega sistema

O alergijskih reakcijah na karboplatin so poročali pri manj kot 2 % bolnikov, npr. kožni izpuščaj, urtikarija, eritem, povišana telesna temperatura brez očitnih vzrokov ali pruritus. Reakcije anafilaktičnega tipa, ki so včasih smrtne, se lahko pojavijo v nekaj minutah po injiciranju zdravila: angioedem, obrazni edem, dispnea, tahikardija, nizek krvni tlak, urtikarija, anafilaktični šok, bronhospazem.

Drugi neželeni učinki

Poročali so o sekundarnih akutnih malignostih po kombiniranemu zdravljenju s citostatiki, ki je vključevalo karboplatin.

Poročali so o akutni promielocitni levkemiji 6 let po monoterapiji s karboplatinom in predhodni radioterapiji.

Občasno so opazili alopecijo, povišano telesno temperaturo in mrzlico, mukozitis, astenijo, splošno slabo počutje in disgezijo.

V posameznih primerih je prišlo do hemolitično-uremičnega sindroma.

Poročali so o izoliranih primerih srčno-žilnih dogodkov (srčno popuščanje, embolija) in o izoliranih primerih možgansko-žilnih dogodkov.

Poročali so o primerih hipertenzije.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Poročali so o reakcijah na mestu injiciranja (sklenjenje, bolečina, rdečina, oteklina, urtikarija, nekroza v povezavi z ekstrasvazacijo).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerjanja

V študijah I. faze so uporabljali karboplatin v intravenskih odmerkih do 1.600 mg/m² na cikel. Pri takih odmerkih so opazili smrtno nevarne neželene učinke, vključno z granulocitopenijo, trombocitopenijo in anemijo. Najnižje vrednosti granulocitov, trombocitov in hemoglobina so opazili od 9. do 25. dneva (mediana: od 12. do 17. dneva). Število granulocitov je doseglo vrednost $\geq 500/\mu\text{l}$ po 8 – 14 dneh (mediana: 11), število trombocitov pa $\geq 25.000/\mu\text{l}$ po 3 – 8 dneh (mediana: 7). Pojavili so se tudi naslednji nehematološki neželeni učinki: motnje delovanja ledvic s 50-odstotnim zmanjšanjem stopnje glomerulne filtracije, nevropatija, ototoksičnost, izguba vida, hiperbilirubinemija, mukozitis, diareja, navzea in bruhanje z glavobolom, eritem ter hude okužbe. Motnje sluha so bile v večini primerov prehodne in reverzibilne. Uporaba odmerkov karboplatina, ki so višji od priporočenih, je povezana z izgubo vida (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje prevelikega odmerjanja

Znanega antidota za preveliko odmerjanje karboplatina ni. Pričakovani zapleti pri prevelikem odmerjanju bi bili povezani z mielosupresijo in z okvaro delovanja jeter, ledvic in sluha. Učinkoviti ukrepi za obvladovanje hematoloških neželenih učinkov bi lahko bili presaditev kostnega mozga in transfuzije (trombociti, kri).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: platinove spojine, oznaka ATC: L01X A02.

Mehanizem delovanja

Karboplatin je zdravilo, ki deluje na novotvorbe. Njegovo učinkovitost so dokazali na več mišjih in človeških celičnih linijah.

Farmakodinamični učinki

Biokemijske lastnosti karboplatina so podobne lastnostim cisplatina in povzročajo nastanek navzkrižnih povezav med vijačnicami DNA in znotraj posameznih vijačnic. Delovanje karboplatina proti širokemu spektru tumorjev, ne glede na mesto nastanka, je podobno delovanju cisplatina. S tehnikami alkalne elucije in študijami vezave DNA so pokazali kvalitativno podoben način delovanja karboplatina in cisplatina. Tako kot cisplatin karboplatin sproža nastanek sprememb v superhelikalni konformaciji DNA, kar je skladno z »učinkom krajšanja DNA«.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pri pediatrični populaciji nista bili dokazani.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Ponavljajoče se odmerjanje štiri dni zaporedoma ni povzročilo kopičenja platine v plazmi. Po 1-urnem infundiranju ($20\text{--}520\text{ mg/m}^2$) se celokupne ravni platine in ravni proste platine (ultrafiltracijske) razgradijo dvofazno skladno s kinetiko prvega reda. Prva faza razpolovne dobe (t_{α}) pri prosti platini je približno 90 minut, druga faza razpolovne dobe (t_{β}) pa približno 6 ur. V prvih 4 urah po uporabi je celotna prosta platina v obliki karboplatina.. V 24 urah po dajanju vezava karboplatina na beljakovine doseže približno 87 %, čeprav se v prvih 4 urah na beljakovine veže samo 29 % odmerka.

Izločanje

Karboplatin se izloča predvsem z urinom, v 24 urah se z urinom izloči približno 70 % dane platine. Večina učinkovine se izloči v prvih 6 urah. Približno 32 % uporabljenega odmerka karboplatina se izloči nespremenjenega. Skupni telesni in ledvični očistek proste platine, ki jo je mogoče ultrafiltrirati, je sorazmeren s stopnjo glomerulne filtracije, ne pa tudi s stopnjo tubularne sekrecije.

Poslabšano delovanje ledvic

Pri bolnikih s poslabšanim delovanjem ledvic bo morda zaradi spremenjene farmakokinetike karboplatina potrebno prilagajanje odmerka.

Linearnost/nelinearnost

Po uporabi karboplatina pri ljudeh obstaja linearno razmerje med odmerkom in plazemskima koncentracijama skupne platine ter proste platine, ki jo je mogoče ultrafiltrirati.

Tudi površina pod krivuljo koncentracije v plazmi po času (AUC) skupne platine kaže linearno povezavo z odmerkom, kadar je kreatininski očistek $\geq 60\text{ ml/min}$.

Pediatrična populacija

Poročali so, da očistek karboplatina pri pediatričnih bolnikih variira za 3- do 4-krat. Kot pri odraslih bolnikih, literaturni podatki kažejo, da delovanje ledvic lahko prispeva k spremembam očistka karboplatina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pokazali so, da ima karboplatin embriotoksične in teratogene učinke pri podganah (glejte poglavje 4.6). Mutagen je *in vivo* in *in vitro*, in čeprav kancerogenega potenciala karboplatina niso raziskovali, so pri spojinah s podobnim načinom delovanja in podobno stopnjo mutagenosti poročali o kancerogenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Karboplatina se ne sme dajati z infuzijskimi seti, brizgami in injekcijskimi iglami, ki vsebujejo aluminij, ker karboplatin reagira z aluminijem. To lahko povzroči obarjanje in posledično zmanjšano antineoplastično delovanje.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 4.2.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Rok uporabnosti po odprtju vsebnika in pripravi raztopine za infundiranje

Raztopina, razredčena s 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze za infundiranje, ostane kemično in fizično stabilna 72 ur, če je shranjena pri sobni temperaturi, raztopina, razredčena z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za infundiranje, pa do 24 ur, če je shranjena pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in zaščitena pred svetlobo. Kljub temu je priporočljivo raztopino za infundiranje, pripravljeno z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za infundiranje, uporabiti takoj po pripravi.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je uporabnik sam odgovoren za čas in pogoje shranjevanja po redčenju. Shranjevanje običajno ne sme biti daljše od 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C, razen če se je redčenje izvajalo v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kartonska škatla, ki vsebuje eno rumeno rjavo stekleno vialo z zamaškom iz bromobutilne gume s filmsko prevleko iz polimernega fluora in aluminijasto zaporko s plastičnim pokrovom.

Velikosti pakiranja:

Pakiranja z 1 vialo s 5 ml, 15 ml, 45 ml, 60 ml in 100 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.

spc (SI) Karboplatin medac 10 mg/ml concentrate for solution for infusion

National version: 06/2023

Pakiranja z 10 vialami s po 5 ml, 15 ml, 45 ml, 60 ml in 100 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Karboplatin je mutagena in potencialno karcinogena snov. Pri pripravi in dajanju zdravila je treba upoštevati previdnostne ukrepe za varno ravnanje z nevarnimi snovmi. Zdravilo mora pripraviti usposobljeno osebje, ki nosi ustrezne zaščitne rokavice, halje za enkratno uporabo in maske.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemčija
Telefon: 0049-4103 8006-0
Faks: 0049-4103 8006-100

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/10/00832/001-010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. marec 2010
Datum zadnjega podaljšanja: 06. julij 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

06/2023