

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Carbomedac 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 10 mg karboplatin.

1 injektionsflaska med 5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 50 mg karboplatin.

1 injektionsflaska med 15 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 150 mg karboplatin.

1 injektionsflaska med 45 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 450 mg karboplatin.

1 injektionsflaska med 60 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 600 mg karboplatin.

1 injektionsflaska med 100 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 1 000 mg karboplatin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Carbomedac 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, är en klar, färglös till blekgul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Carbomedac koncentrat till infusionsvätska, lösning, ensamt eller i kombination med andra antineoplastiska läkemedel, är indicerat för behandling av följande maligna tumörer:

- avancerad ovarialcancer av epitelialt ursprung
 - a. första linjens behandling
 - b. andra linjens behandling, efter att andra behandlingar har misslyckats.
- småcellig lungcancer

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos av karboplatin till tidigare obehandlade vuxna patienter med normal njurfunktion är 400 mg/m² som intravenös engångsdos som administreras genom infusion under 15 till 60 minuter.

Alternativt, se Calverts formel nedan:

Dos (mg) = planerad AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]

Planerad AUC	Planerad kemoterapi	Patientens behandlingsstatus
5 – 7 mg/ml min	monoterapi karboplatin	tidigare obehandlad
4 – 6 mg/ml min	monoterapi karboplatin	tidigare behandlad
4 – 6 mg/ml min	karboplatin plus cyklofosamid	tidigare obehandlad

Observera: Med Calverts formel beräknas den totala dosen av karboplatin i mg, inte i mg/m².

Calverts formel ska inte användas till patienter som har fått omfattande tidigare behandling med följande behandlingsregimer:

- mitomycin C,
- nitrosurea
- kombinationsbehandling med doxorubicin/cyklofosamid/cisplatin
- kombinationsbehandling med 5 eller fler medel
- radioterapi ≥ 4500 rad, fokuserad på ett 20 x 20 cm stort område eller fler än ett område.

Behandling med karboplatin ska avbrytas om tumören inte svarar, vid progressiv sjukdom och/eller förekomst av icke tolerabla biverkningar.

Behandlingen ska inte upprepas förrän fyra veckor efter den föregående karboplatinkuren och/eller förrän neutrofilantalet är minst 2 000 celler/mm³ och trombocytantalet är minst 100 000 celler/mm³ (se avsnitt 4.4).

En minskning av den initiala dosen med 20 – 25 % rekommenderas för patienter med riskfaktorer, såsom tidigare myelosuppressiv behandling (se även avsnitt 4.4) och nedsatt allmäntillstånd (ECOG-Zubrod 2 – 4 eller Karnofsky under 80).

Bestämning av hematologiskt nadir genom blodkroppsräkning varje vecka under de första behandlingskurerna med karboplatin rekommenderas för framtida dosjusteringar.

Äldre

Dosjustering, initialt eller fortlöpande, kan vara nödvändigt beroende på patientens fysiska tillstånd (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Optimal användning av karboplatin hos patienter med nedsatt njurfunktion kräver adekvata dosjusteringar och frekvent övervakning av både hematologiskt nadir och njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Patienter med kreatininclearancevärden under 60 ml/min löper ökad risk för svår myelosuppression. Förekomsten av svår leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni har legat på cirka 25 % med följande dosrekommendationer:

Utgångsvärde, kreatininclearance	Initial dos (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 ska en individuell nytta-riskbedömning göras innan behandling med karboplatin inleds.

Det saknas tillräckliga data om användningen av karboplatininjektioner till patienter med kreatininclearance på 15 ml/min eller mindre för att en behandlingsrekommendation ska kunna lämnas.

Alla ovanstående doseringsrekommendationer gäller den första behandlingsomgången. Efterföljande doser ska justeras i enlighet med patientens tolerans och en acceptabel nivå av myelosuppression.

Kombinationsbehandling

Optimal användning av karboplatin i kombination med andra myelosuppressiva medel kräver dosjusteringar i enlighet med behandlingsregimen och det schema som ska väljas (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Eftersom det inte finns tillräcklig erfarenhet av användning av karboplatin hos barn tillgänglig, kan inga specifika dosrekommendationer ges.

Administreringsätt

Karboplatin ska endast ges intravenöst.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas före hantering eller administrering av läkemedlet

Spädning

Produkten kan spädas med glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska till koncentrationer på 0,4–2 mg/ml eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska till en koncentration på 2 mg/ml.

Karboplatin kan interagera med aluminium och bilda svarta utfällningar. Nålar, sprutor, katetrar eller intravenös administreringsutrustning som innehåller aluminiumdelar som kan komma i kontakt med karboplatin ska inte användas för att förbereda eller administrera läkemedlet (se avsnitt 6.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Sedan tidigare kraftigt nedsatt njurfunktion (**kreatininclearance < 30 ml/min**), om inte läkaren och patienten bedömer att den potentiella nyttan med behandlingen överväger riskerna (se avsnitt 4.2)
- Svår myelosuppression
- Blödande tumörer
- Samtidig användning av vaccin mot gula febern (se avsnitt 4.5)
- Patienter med anamnes på allvarlig allergisk reaktion mot komponenter som innehåller platina
- Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Karboplatin ska endast användas av läkare på utrustade kliniker som har erfarenhet av användning av cancerkemoterapeutika. Utrustning för diagnostik och behandling ska finnas tillgänglig för hantering av behandlingen och eventuella komplikationer. Blodkroppsräkning samt njur- och leverfunktionstester måste genomföras regelbundet och läkemedlet ska utsättas om onormal benmärgssuppression eller onormal njur- eller leverfunktion påvisas.

Hematologisk toxicitet

Leukopeni, neutropeni och trombocytopeni är dosberoende och dosbegränsande. Antalet perifera blodkroppar ska noggrant övervakas under behandling med karboplatin och, om toxicitet uppstår, till dess att återhämtning har skett. Mediantiden till nadirvärde är dag 21 hos patienter som får enbart karboplatin och dag 15 hos patienter som får karboplatin i kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel. Vanligen ska intermittenta behandlingskuror med enbart karboplatin inte upprepas förrän antalet leukocyter, neutrofila och trombocyter har återgått till normala värden. Behandlingen ska inte upprepas tidigare än 4 veckor efter föregående behandlingskur med karboplatin och/eller förrän antalet neutrofila är minst 2 000 celler/mm³ och antalet trombocyter är minst 100 000 celler/mm³. Transfusioner kan bli nödvändiga och dosreduktioner kan rekommenderas för efterföljande behandlingar.

Kumulativ anemi är vanligt förekommande och kräver mycket sällan transfusion. Hemolytisk anemi, med förekomst av serologiska läkemedelsinducerade antikroppar, har rapporterats hos patienter som behandlats med karboplatin. Denna händelse kan vara dödlig.

Myelosuppressionens svårighetsgrad, särskilt den för trombocytopeni, är ökad hos patienter med tidigare behandling (särskilt med cisplatin) och/eller nedsatt njurfunktion. Inledande doser av karboplatin till dessa patientgrupper ska reduceras i enlighet därmed (se avsnitt 4.2) och effekterna ska övervakas noggrant med täta kontroller av blodkroppantal mellan behandlingskurorna. Myelosuppressiva effekter kan vara potentiell till effekterna av samtidig kemoterapi. Patienter med svår och ihållande myelosuppression löper hög risk för infektionskomplikationer inklusive dödliga utfall (se avsnitt 4.8). Om någon av dessa händelser inträffar ska karboplatindosering avbrytas och dosmodifiering eller utsättning ska övervägas. Kombinationsbehandling med karboplatin och andra myelosuppressiva behandlingsformer måste planeras mycket noggrant med hänsyn till doser och tidpunkt för att minimera potentiell effekter.

Akut promyelocytisk anemi och myelodysplastiskt syndrom (MDS)/akut myelisk leukemi (AML) har rapporterats årtal efter behandling med karboplatin och andra antineoplastiska behandlingar.

Hemolytiskt-uremiskt syndrom (HUS)

Hemolytiskt-uremiskt syndrom (HUS) är en livshotande biverkning. Karboplatin ska sättas ut vid första tecken på evidens för mikroangiopatisk hemolytisk anemi, såsom snabbt fallande hemoglobin med samtidig trombocytopeni, förhöjning av serumbilirubin, serumkreatinin, blodurea eller LDH. Njursvikt är inte alltid reversibel vid avbruten behandling och dialys kan krävas.

Allergiska reaktioner

Liksom med andra platinainnehållande aktiva substanser kan den typ av allergiska reaktioner som oftast uppträder under infusion uppstå och göra det nödvändigt att avbryta infusionen och ge adekvat symptomatisk behandling. Korsreaktioner, ibland livshotande, har rapporterats med samtliga platinainnehållande sammansättningar (se avsnitt 4.3 och avsnitt 4.8).

Det har förekommit rapporter om överkänslighetsreaktioner som har progredierat till Kounis syndrom (akut allergisk koronar arteriospasm som kan leda till hjärtinfarkt, se avsnitt 4.8).

Njurtoxicitet

Incidens och svårighetsgrad för njurtoxicitet kan öka hos patienter som har nedsatt njurfunktion före karboplatinbehandlingen. Det är oklart om en lämplig uppvätskningsregim kan motverka denna effekt, men dosreduktion eller utsättning av behandlingen krävs vid måttlig förändring av njurfunktionen. Hos patienter med nedsatt njurfunktion är effekten av karboplatin på det hematopoetiska systemet mer uttalad och långverkande än hos patienter med normal njurfunktion. Särskild försiktighet måste iaktas vid behandling med karboplatin till den här riskgruppen (se avsnitt 4.2).

Neurologisk toxicitet

Även om perifer neurotoxicitet är vanligt förekommande och lindrig, begränsad till parestesi och minskning av djupa senreflexer, ökar frekvensen hos patienter över 65 år och/eller hos patienter som tidigare behandlats med cisplatin. Övervakning och neurologiska undersökningar ska genomföras regelbundet.

Synstörningar, inklusive synförlust, har rapporterats efter behandling med karboplatin i högre doser än de som rekommenderas till patienter med nedsatt njurfunktion. Synen verkar återgå till det normala helt eller i avsevärd utsträckning inom några veckor efter det att patienten har slutat med de höga doserna.

Gastrointestinala effekter

Karboplatin orsakar illamående. Incidensen och svårighetsgrad för illamående kan minskas med förbehandling med antiemetika eller genom kontinuerlig infusion av karboplatin i 24 timmar, eller med infusion av separata doser över 5 dagar istället för en enda dos. Selektiva 5-HT₃-receptorantagonister (t.ex. ondansetron) eller substituerade bensamider (t.ex. metoklopramid) kan vara särskilt effektiva antiemetika, och hos patienter med refraktärt eller svårt illamående kan kombinationsbehandling övervägas.

Reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom

Fall av reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom (RPLS) har rapporterats hos patienter som får karboplatin i kombinationskemoterapi. RPLS är ett sällsynt, snabbt utvecklat neurologiskt tillstånd som är reversibelt efter behandlingsutsättning. Tillståndet kan inkludera anfall, hypertoni, huvudvärk, förvirring, blindhet samt andra visuella och neurologiska störningar (se avsnitt 4.8). Diagnos på RPLS grundas på bekräftelse med hjärnabbildning, helst MRT (magnetisk resonanstomografi).

Venocklusiv leversjukdom

Fall av hepatisk venocklusiv sjukdom (sinusoidalt obstruktionssyndrom) har rapporterats. Vissa av dem var dödliga. Patienter ska övervakas avseende tecken och symtom på onormal leverfunktion eller portal hypertoni som inte uppenbart beror på levermetastaser.

Tumörlyssyndrom (TLS)

Efter godkännandet för försäljning har fall av tumörlyssyndrom (TLS) rapporterats hos patienter efter användning av enbart karboplatin eller i kombination med andra cytostatika. Patienter med hög risk för TLS, såsom patienter med hög proliferativ frekvens, hög tumörbörda och hög känslighet för cytotoxiska medel ska övervakas noga och lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Karboplatindosering

Vissa undergrupper av patienter (t.ex. ålder 40–59, BMI 20–25) löper särskild risk för underbehandling om GFR beräknas med Cockcroft-Gault-formeln. Eftersom en noggrann beräkning av GFR är avgörande för behandling med avsikt att bota, är det i sådana fall bättre att använda GFR-bestämning med en standardmätmetod (inulin, ⁵¹Cr-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA, ¹²⁵I-otalamat eller iohexol) när det är möjligt.

Äldre

I studier av kombinationsbehandling med karboplatin och cyklofosfamid drabbades äldre patienter som behandlades med karboplatin i högre grad av allvarlig trombocytopeni än yngre patienter. Eftersom njurfunktionen hos äldre ofta är nedsatt ska njurfunktionen beaktas vid bestämning av dosen (se avsnitt 4.2).

Övrigt

Hörselrubbningar har rapporterats under behandling med karboplatin. Ototoxiciteten kan vara mer uttalad hos barn. Fall av hörsel förlust med fördröjd start har rapporterats hos barn. En långsiktig uppföljning med audiometri i denna population rekommenderas.

Administrering av levande eller levande försvagade vacciner till patienter som är immunsvaga på grund av kemoterapeutiska läkemedel inklusive karboplatin kan leda till allvarliga eller livshotande infektioner. Vaccination med ett levande vaccin ska undvikas till patienter som får karboplatin. Avdödade eller inaktiverade vacciner kan administreras, trots att svaret på sådana vacciner kan vara nedsatt.

Karboplatsins cancerframkallande förmåga har inte studerats. Dock har substanser med liknande verkningsmekanism och liknande mutagenitet rapporterats vara karcinogena.

Lämpliga åtgärder för att förebygga graviditet ska vidtas före och i minst 6 månader efter behandlingen. Män ska också använda preventivmedel under och i minst 3 månader efter behandlingen, eftersom kromosomerna i humana spermatozoer eventuellt kan förstöras på grund av karboplatsins mutagena förmåga.

Om patienten önskar skaffa barn rekommenderas rådgivning om bevarande av spermier innan behandlingen inleds. Gravida kvinnor ska undvika att hantera karboplatin.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för barn har inte fastställts.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Karboplatin används oftast i kombination med antineoplastiska läkemedel med liknande cytotoxiska effekter. Under dessa omständigheter kan additiv toxicitet uppstå.

När karboplatin kombineras med andra myelosuppressiva läkemedel kan karboplatsins och/eller de andra läkemedlens effekt på benmärgen förstärkas. Hos patienter som får samtidig behandling med andra nefrotoxiska substanser föreligger en större risk för en mer uttalad och långvarig myelotoxicitet på grund av lägre njurclearance av karboplatin.

På grund av den ökade trombotiska risken i samband med tumörsjukdomar är antikoagulativ behandling vanlig. De stora skillnaderna i koagulabilitet mellan olika individer vid sjukdom och eventuell interaktion mellan orala antikoagulantia och kemoterapi mot cancer medför att det krävs tätare kontroller av INR, om det är beslutat att patienten ska behandlas med orala antikoagulantia.

Samtidig användning kontraindicerad

- Vaccin mot gula febern: risk för fatal generaliserad vaccinsjukdom (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning rekommenderas ej

- Levande försvagade vacciner (förutom gula febern): risk för systemisk, potentiellt livshotande sjukdom. Risken ökar hos personer som redan är immunsupprimerade av den bakomliggande sjukdomen. Användning av inaktiverat vaccin rekommenderas då sådant finns (polio).

- Fenytoin, fosfenytoin: risk för förvärrade krampanfall som ett resultat av nedsatt gastrointestinal fenytoinabsorption orsakad av den cytotoxiskt aktiva substansen eller risk för ökad toxicitet eller minskad effekt av den cytotoxiskt aktiva substansen på grund av ökad levermetabolism orsakad av fenytoin.
- Administrering tillsammans med nefrotoxiska eller ototoxiska läkemedel, t.ex. aminoglykosider, vankomycin, kapreomycin eller diuretika, rekommenderas inte eftersom samtidig administrering kan leda till ökad eller förstärkt toxicitet på grund av karboplatininducerade förändringar av njurarnas clearance av dessa ämnen, särskilt hos patienter med njursvikt.

Samtidig användning kan övervägas

- Ciklosporin (och genom extrapolering takrolimus och sirolimus): kraftig immunsuppression med risk för lymfproliferation.
- Loopdiuretika: samtidig användning av karboplatin och loopdiuretika ska noggrant övervägas på grund av kumulativ nefrotoxicitet och örontoxicitet.
- Samtidig administrering av karboplatin och kelatbildande medel ska undvikas då det teoretiskt sett kan leda till en minskning av den antineoplastiska effekten av karboplatin. Den antineoplastiska effekten av karboplatin påverkades dock inte av dietyl-ditiokarbamat i djurförsök eller vid klinisk användning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Karboplatin kan ha skadliga effekter på fostret när det ges under graviditet. Karboplatin har visat sig vara embryotoxiskt och teratogent hos råttor när läkemedlet givits under organogenesen. Inga kontrollerade studier av gravida kvinnor har utförts. Om detta läkemedel används under graviditet eller om patienten blir gravid under användning av detta läkemedel, ska patienten underrättas om den potentiella risken för fostret. Kvinnor som kan bli gravida måste använda effektiva preventivmedel under behandling och i minst 6 månader efter behandling.

Amning

Det är inte helt klarlagt om karboplatin eller dess platinainnehållande metaboliter utsöndras i bröstmjölk. På grund av risken för allvarliga biverkningar hos spädbarn i händelse av överföring till bröstmjölk ska amning avbrytas under behandling med karboplatin (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Gonodal suppression som resulterar i amenorré eller azoospermi kan inträffa hos patienter som får antineoplastisk behandling. Dessa effekter tycks vara relaterade till dos och behandlingsperiodens längd och kan vara irreversibla. Förutsägande av graden av nedsatt testikel- eller ovariefunktion kompliceras av att kombinationer av flera antineoplastika ofta används, vilket gör det svårt att bedöma effekten av enskilda medel.

Karboplatin är genotoxiskt. Därför ska män i fertil ålder som behandlas med karboplatin avrådas från att skaffa barn under behandling och i minst 3 månader efter behandling, samt söka råd angående konservering av sperma innan behandlingen påbörjas, eftersom karboplatin kan orsaka irreversibel infertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

Karboplatin kan emellertid orsaka illamående, kräkningar, synstörningar och ototoxicitet. Patienterna ska därför göras uppmärksamma på den potentiella effekten av dessa biverkningar på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Frekvenserna av de biverkningar som rapporteras nedan baseras på kumulativa data från en grupp bestående av 1 893 patienter som fick karboplatin i monoterapi och på erfarenheter efter godkännandet.

Lista i tabellform med biverkningar

Följande biverkningar har observerats och rapporterats under behandling med karboplatin med följande frekvenser:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystemklass	Frekvens	MedDRA-term
Infektioner och infestationer	Vanliga	Infektioner*
	Ingen känd frekvens	Pneumoni
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Mycket sällsynta	Akut promyelocytisk leukemi
	Ingen känd frekvens	Behandlingsrelaterad sekundär malignitet
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, anemi
	Vanliga	Hemorragi*
	Sällsynta	Febril neutropeni, sepsis/septisk chock
	Ingen känd frekvens	Hemolytisk anemi (inklusive med dödlig utgång), benmärgssvikt, hemolytiskt uremiskt syndrom
Immunsystemet	Vanliga	Överkänslighet (t.ex. hudutslag, urtikaria, erytem, feber utan uppenbar orsak eller klåda), anafylaktoida reaktioner (angioödem, ansiktsödem, dyspné, takykardi, lågt blodtryck, urtikaria, anafylaktisk chock, bronkospasm)
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens	Dehydrering, anorexi, hyponatremi, tumörlyssyndrom
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Perifer neuropati, parestesi, bortfall av djupa senreflexer, sensoriska störningar, dysgeusi
	Mindre vanliga	Symtom från centrala nervsystemet (ofta associerade med antiemetiska läkemedel)

	Ingen känd frekvens	Cerebrovaskulär händelse*, reversibelt posterioert leuokencefalopatisyndrom (RPLS), encefalopati
Ögon	Vanliga	Synstörning
	Sällsynta	Synförlust
	Ingen känd frekvens	Optikusneurit
Öron och balansorgan	Vanliga	Ototoxicitet
Hjärtat	Vanliga	Kardiovaskulär sjukdom*
	Ingen känd frekvens	Hjärtsvikt*, ischemisk kranskärlssjukdom (t.ex. hjärtinfarkt, hjärtstillestånd, angina pectoris, myokardischemi), Kounis syndrom
Blodkärl	Ingen känd frekvens	Emboli*, hypertension, hypotension
Andningsvägar, bröstorga och mediastinum	Vanliga	Luftvägssjukdom, interstitiell lungsjukdom, bronkospasm
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Kräkningar, illamående, buksmärta
	Vanliga	Diarré, förstoppning, slemhinnesjukdomar
	Ingen känd frekvens	Stomatit, pankreatit
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Svår leverdysfunktion (inkl. akut levernekros)
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Alopeci, hudsjukdom
	Sällsynta	Exfoliativ dermatit
	Ingen känd frekvens	Urtikaria, utslag, erytem, klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskuloskeletal sjukdom
	Mindre vanliga	Myalgi, artralgi
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	Nedsatt njurfunktion
	Vanliga	Urogenital sjukdom, hyperurikemi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni
	Mindre vanliga	Feber och frossa utan tecken på infektion
	Ingen känd frekvens	Nekros på injektionsstället, reaktion på injektionsstället, extravasering vid injektionsstället, erytem på injektionsstället, obehagskänslor

Undersökningar	Mycket vanliga	Sänkt renalt kreatininclearance, förhöjt blodurea, förhöjt alkaliskt fosfatas, förhöjt aspartataminotransferas (ASAT), onormala leverfunktionsprover, minskat blodnatrium, minskat blodkalium, minskat blodkalcium, minskat blodmagnesium
	Vanliga	Förhöjt blodbilirubin, förhöjt blodkreatinin, förhöjt blodurinsyra

*Livshotande hos < 1 %, livshotande kardiovaskulära händelser hos < 1 % inkluderade en kombination av hjärtsvikt, emboli och cerebrovaskulär händelse.

Blodet och lymfsystemet

Myelosuppression är karboplatins dosbegränsande toxicitet. Hos patienter med normala utgångsvärden förekommer trombocytopeni med trombocytantal under 50 000/mm³ hos 25 % av patienterna, neutropeni med granulocytantal under 1 000/mm³ hos 18 % av patienterna och leukopeni med antal vita blodkroppar under 2 000/mm³ hos 14 % av patienterna. Nadirvärdet inträffar oftast på dag 21. Myelosuppressionen kan förvärras vid kombination av karboplatin med andra myelosuppressiva läkemedel eller behandlingar.

Myelotoxiciteten är svårare hos tidigare behandlade patienter, särskilt hos patienter som behandlats med cisplatin och hos patienter med nedsatt njurfunktion. Patienter med låg funktionell status har även utvecklat svårare leukopeni och trombocytopeni. Dessa effekter, som oftast var reversibla, har lett till infektiösa komplikationer och blödningskomplikationer hos 4 % respektive 5 % av patienterna som fick karboplatin. Dessa komplikationer har resulterat i dödsfall hos mindre än 1 % av patienterna.

Anemi med hemoglobinvärden under 8 g/dl har påvisats hos 15 % av patienterna med normala utgångsvärden. Incidensen av anemi ökar med ökande exponering för karboplatin. Myelosuppressionen kan vara kraftigare och mer långvarig hos patienter med nedsatt njurfunktion, omfattande tidigare behandling, dåligt allmäntillstånd och hos patienter över 65 år.

När den maximalt tolererade dosen av karboplatin ges som enda läkemedel uppstår trombocytopeni, med ett nadirvärde för trombocytnivån på mindre än 50 x 10⁹/l, hos ungefär en tredjedel av patienterna. Nadirvärdet nås vanligtvis efter mellan 14 och 21 dagar, och återhämtning sker inom 35 dagar efter behandlingsstart.

Leukopeni har också uppstått hos cirka 20 % av patienterna, men återhämtningen från nadir (dag 14-28) kan ske långsammare och nås vanligtvis inom 42 dagar från behandlingsstart. Neutropeni med granulocytvärden under 1 x 10⁹/l uppstår hos ungefär en femtedel av patienterna. Hemoglobinvärden under 9,5 mg/100 ml har observerats hos 48 % av patienterna med normala utgångsvärden.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Lungfibros som manifesteras som tryckkänsla i bröstkorgen och dyspné. Detta bör beaktas om ett pulmonellt överkänslighetstillstånd har uteslutits.

Magtarmkanalen

Kräkningar förekommer hos 65 % av patienterna av vilka en tredjedel får svåra sådana. Illamående förekommer hos ytterligare 15 %. Kräkningar tycks förekomma oftare hos tidigare behandlade patienter, särskilt hos patienter som behandlats med cisplatin. Dessa effekter försvinner vanligtvis inom 24 timmar efter behandling och svarar vanligtvis på (och kan förebyggas med) antiemetisk mediciner. Det är mer sannolikt att kräkningar uppkommer när karboplatin ges i kombination med andra emetogena läkemedel.

Övriga besvär från magtarmkanalen var smärta hos 8 % av patienterna och diarré och förstoppning hos 6 % av patienterna.

Centrala och perifera nervsystemet

Perifer neuropati (huvudsakligen parestesier och minskning av djupa senreflexer) har förekommit hos 4 % av patienterna som administrerats karboplatin. Risken tycks vara ökad för patienter över 65 år och patienter som tidigare har behandlats med cisplatin samt hos dem som får långvarig behandling med karboplatin. Parestesi som föreligger innan karboplatinbehandlingen inleds, särskilt om den har samband med tidigare cisplatinbehandling, kan kvarstå eller förvärras under behandling med karboplatin.

Kliniskt signifikanta sensoriska störningar (dvs. synstörningar och smakförändringar) har förekommit hos 1 % av patienterna.

Symtom från centrala nervsystemet har rapporterats som mindre vanliga, men de tycks ofta kunna hänföras till samtidig antiemetisk behandling.

Den totala frekvensen av neurologiska biverkningar tycks vara ökad hos patienter som får karboplatin i kombinationsbehandling. Detta kan även vara relaterat till längre tids kumulativ exponering.

Ögon

Övergående synstörningar, ibland inkluderande övergående synförlust, har i sällsynta fall rapporterats vid platinabehandling. Detta har vanligtvis samband med högdosbehandling hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Öron och balansorgan

Subklinisk hörselnedsättning bestående av hörsselförlust i högfrekvensområdet (4 000–8 000 Hz), fastställd med audiogram, har rapporterats hos 15 % av patienterna. Mycket sällsynta fall av hypoakusi har rapporterats. Endast 1 % av patienterna hade kliniska symtom som i flertalet fall yttrade sig som tinnitus.

Hos patienter med hörselskada efter tidigare behandling med cisplatin kan hörselnedsättningen förvärras ytterligare under behandling med karboplatin.

Vid högre doser än de rekommenderade i kombination med andra ototoxiska medel har kliniskt signifikant hörsselförlust rapporterats hos barn när karboplatin administrerats.

Njurar och urinvägar

Njurtoxiciteten är vanligtvis inte dosbegränsande hos patienter som får karboplatin, inte heller kräver den förebyggande åtgärder såsom hydrering med höga vätskevolymmer eller forcerad diures. Trots det kan förhöjda nivåer av urinämne i blodet eller kreatinin i serum förekomma.

Nedsatt njurfunktion, definierad som en minskning av kreatininclearance till under 60 ml/min, kan också observeras. Nefrotoxicitetens incidens och svårighetsgrad kan öka hos patienter som har nedsatt njurfunktion före karboplatinbehandling. Det är inte klarlagt om ett lämpligt hydreringsprogram kan övervinna en sådan effekt, men dosreduktion eller avbrytande av behandlingen krävs vid måttlig förändring av njurfunktionen (kreatininclearance 30–59 ml/min). Karboplatin är kontraindicerat hos patienter med kreatininclearance på < 30 ml/min (se avsnitt 4.2 och 4.3).

När karboplatin har givits i sedvanliga doser har uppkomst av onormal njurfunktion varit mindre vanlig, trots att läkemedlet har administrerats utan hydrering med höga vätskevolymmer och/eller forcerad diures. Förhöjning av serumkreatininvärdet förekommer hos 6 % av patienterna, förhöjning av ureakväve i blodet hos 14 % och av urinsyra hos 5 % av patienterna. Dessa förändringar är vanligtvis lindriga och reversibla hos omkring hälften av patienterna. Kreatininclearance har visats vara det mest känsliga testet på njurfunktionen hos patienter som får karboplatin. 27 % av patienterna som har ett utgångsvärde på 60 ml/min eller mer får en sänkning av kreatininclearance under behandling med karboplatin.

Undersökningar

Sänkta nivåer av natrium, kalium, kalcium och magnesium i serum förekommer hos 29 %, 20 %, 22 % respektive 29 % av patienterna. I synnerhet har fall av tidig hyponatremi rapporterats. Elektrolytförlusterna är minimala och orsakar vanligtvis inte några kliniska symtom.

Lever och gallvägar

Avvikande leverfunktionstester har observerats hos patienter med normala utgångsvärden, inklusive förhöjning av totalbilirubin hos 5 %, SGOT hos 15 % och alkaliskt fosfatas hos 24 % av patienterna. Dessa avvikelser var vanligtvis lindriga och reversibla hos omkring hälften av patienterna. Hos ett begränsat antal patienter som fick mycket höga doser karboplatin och genomgick autolog benmärgstransplantation har kraftigt förhöjda leverfunktionsvärden påvisats.

Fall av akut fulminant levernekros har rapporterats efter administrering av höga karboplatindoser.

Immunsystemet

Allergiska reaktioner mot karboplatin har rapporterats hos mindre än 2 % av patienterna, t.ex. hudutslag, urtikaria, erytem, feber utan uppenbar orsak eller klåda. Anafylaxiliknande reaktioner, ibland livshotande, kan inträffa inom några minuter efter injektion av läkemedlet: angioödem, ansiktsödem, dyspné, takykardi, lågt blodtryck, urtikaria, anafylaktisk chock, eller bronkospasm.

Andra biverkningar

Sekundära akuta maligniteter efter kombinationsbehandlingar med cytostatika där karboplatin ingår har rapporterats.

Akut promyelocytisk leukemi sex år efter monoterapi med karboplatin och tidigare strålbehandling har rapporterats.

Alopeci, feber och frossa, mukositis, asteni, obehagskänslor samt dysgeusi har observerats i några fall.

I enstaka fall har hemolytiskt uremiskt syndrom förekommit.

Enstaka fall av kardiovaskulära händelser (hjärtinsufficiens, emboli) samt enstaka fall av cerebrovaskulära händelser har rapporterats.

Fall av hypertension har rapporterats.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Reaktioner på injektionsstället (sveda, smärta, rodnad, svullnad, urtikaria och nekros i samband med extravasering) har rapporterats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande.

Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering

Karboplatin administrerades i fas I-studier i en dos på upp till 1 600 mg/m² intravenöst per kur. Vid denna dos observerades livshotande hematologiska biverkningar med granulocytopeni, trombocytopeni och anemi. Nadir för granulocyter, trombocyter och hemoglobin observerades dag 9–25 (median: dag 12-17). Granulocyterna hade nått värden på $\geq 500/\mu\text{l}$ efter 8–14 dagar (median: 11) och trombocytvärdena var $\geq 25\ 000/\mu\text{l}$ efter 3–8 dagar (median: 7). Dessutom förekom följande icke-hematologiska biverkningar: njurfunktionsstörningar med 50 % sänkning av den glomerulära filtrationshastigheten, neuropati, ototoxicitet, synförlust, hyperbilirubinemi, mukositt, diarré, illamående och kräkningar med huvudvärk, erytem och svår infektion. I flertalet fall var hörselstörningarna övergående och reversibla. Administrering av högre doser av karboplatin än de rekommenderade har förknippats med synförlust (se avsnitt 4.4).

Behandling av överdosering

Det finns ingen känd antidot mot överdos av karboplatin. Förväntade komplikationer vid överdos har samband med myelosuppression och försämrad lever- och njurfunktion samt hörselstörning. Benmärgstransplantation och transfusioner (trombocyter, blod) kan vara effektiva åtgärder vid hantering av hematologiska biverkningar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: platinaföreningar, ATC-kod: L01X A02.

Verkningsmekanism

Karboplatin är ett cancermedel. Dess aktivitet har visats mot flera murina och humana cellinjer.

Farmakodynamisk effekt

Karboplatin har biokemiska egenskaper som liknar dem hos cisplatin, och skapar därför främst tvärbindingar mellan och inom DNA-strängarna. Karboplatin uppvisade en aktivitet som var jämförbar med cisplatin mot en stor mängd tumörer oberoende av implantatställe. Alkaliska elueringstekniker och DNA-bindningsstudier har visat kvalitativt likartade verkningsmekanismer hos karboplatin och cisplatin. Karboplatin, liksom cisplatin, inducerar förändringar i DNA:s superhelixstruktur, vilket överensstämmer med en ”DNA-förkortande effekt”.

Pediatrik population

Säkerhet och effektivitet hos barn har inte fastställts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Upprepad dosering under fyra dagar i rad gav inte någon ackumulering av platina i plasma. Efter 1 timmes infusion (20-520 mg/m²) sönderfaller plasmanivåerna av total platina och fri (ultrafiltrerbar) platina bifasiskt enligt första ordningens kinetik. För fri platina är halveringstiden i den initiala fasen (t alfa) ca 90 minuter och i den senare fasen (t beta) ca 6 timmar.

All fri platina föreligger i form av karboplatin de första 4 timmarna efter administrering.

Proteinbindningen av karboplatin når ca 87 % inom 24 timmar efter administrering; dock binds endast upp till 29 % av dosen till protein under de första 4 timmarna.

Eliminering

Karboplatin utsöndras främst i urinen, där ca 70 % av administrerad platina återfinns inom 24 timmar. Merparten av substansen utsöndras under de första 6 timmarna.

Ca 32 % av en administrerad karboplatindos utsöndras i oförändrad form.

Total kroppsclearance och njurclearance för fri ultrafiltrerbar platina korrelerar med den glomerulära filtrationen, men inte med den tubulära sekretionen.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med begränsad njurfunktion kan behöva dosjustering på grund av förändrad farmakokinetik för karboplatin.

Linjäritet/icke-linjäritet

Efter administrering av karboplatin till människor föreligger ett linjärt samband mellan dosen och plasmakoncentrationerna av total och fri ultrafiltrerbar platina.

Ytan under plasmakoncentration-tidskurvan för total platina visar även ett linjärt samband med dosen när kreatininclearance är ≥ 60 ml/min.

Pediatrik population

Karboplatin-clearance har rapporterats variera med en faktor av 3-4 hos barn. Liksom hos vuxna patienter antyder data i litteraturen att njurfunktionen kan bidra till variationerna i karboplatin-clearance.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karboplatin har visat sig vara embryotoxiskt och teratogent hos råtta (se avsnitt 4.6). Det är mutagent in vivo och in vitro, och även om karboplatins karcinogena potential inte har studerats, har substanser med liknande verkningsmekanismer och mutagenicitet rapporterats vara karcinogena.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Karboplatin ska inte administreras med hjälp av infusionsaggregat, sprutor eller injektionsnålar som innehåller delar av aluminium, eftersom karboplatin reagerar med aluminium. Detta kan leda till utfällning och följaktligen reducera den antineoplastiska aktiviteten.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 4.2.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Hållbarhet efter öppnandet av behållaren och beredningen av den utspädda infusionsvätskan

Kemisk och fysikalisk stabilitet hos färdigberedd produkt har visats i glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska i 72 timmar vid rumstemperatur och i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska i 24 timmar vid 2 till 8 °C, när den förvaras i skydd mot ljus. Det rekommenderas dock att infusionsvätska som beretts med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska används omedelbart efter beredning.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är tider och förhållanden för förvaring av färdigberedd produkt före användning användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2–8 °C, om inte beredning/spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pappkartong innehållande en bärnstensfärgad injektionsflaska av glas med propp av brombutylgummi belagd med en film av fluoropolymer och krymlock av aluminium med plastöverdel.

Förpackningsstorlekar:

Förpackningar med 1 injektionsflaska med 5 ml, 15 ml, 45 ml, 60 ml och 100 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Förpackningar med 10 injektionsflaskor med 5 ml, 15 ml, 45 ml, 60 ml och 100 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Karboplatin är en mutagen och potentiellt karcinogen substans. Försiktighetsåtgärder för säker hantering av farliga substanser ska vidtas vid beredning och användning. Beredningen måste utföras av utbildad personal som bär tillfredsställande skyddshandskar, engångsrockar och ansiktsmasker.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Tyskland

Tel: +49-4103 8006-0

Fax: +49-4103 8006-100

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

63353

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-03-31

Datum för den senaste förnyelsen: 2023-10-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-10-12