

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Carboplatin Ebewe 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 50 mg, 150 mg, 450 mg, 600 mg tai 1 000 mg karboplatiinia.

5 ml injektiopullo: yksi injektiopullo sisältää 50 mg karboplatiinia.

15 ml injektiopullo: yksi injektiopullo sisältää 150 mg karboplatiinia.

45 ml injektiopullo: yksi injektiopullo sisältää 450 mg karboplatiinia.

60 ml injektiopullo: yksi injektiopullo sisältää 600 mg karboplatiinia.

100 ml injektiopullo: yksi injektiopullo sisältää 1 000 mg karboplatiinia.

1 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 10 mg karboplatiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Valmisteen kuvaus: kirkas, väritön tai lähes väritön infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Karboplatiinia käytetään, joko yksin tai yhdistettynä muihin syöpälääkkeisiin, seuraavien pahanlaatuisien kasvainten hoitoon: pitkälle edennyt munasarjasyöpä, pienisolainen ja ei-pienisolainen keuhkosityöpä, pitkälle edennyt pään ja kaulan alueen syöpä sekä pitkälle edennyt virtsarakkosyöpä.

4.2 Annostus ja antotapa

Karboplatiinia saa antaa vain laskimoon.

Annostussuositus aikuisille potilaille, jotka eivät aikaisemmin ole saaneet sytostaattihoidoa ja joiden munuaistoiminta on normaali, on 400 mg/m² 15–60 minuuttia kestäväenä kertainfuusiona laskimoon. Hoitajaksojen välillä on pidettävä vähintään neljän viikon tauko. Hoidon saa toistaa vasta, kun neutrofiiliarvo on vähintään 2 x 10⁹/l ja trombosyyttiarvo vähintään 100 x 10⁹/l.

Pienempää annosta (20–25 % pienempi) suositellaan, jos potilaalla on anamneesissa myelosuppressiivista hoitoa ja yleisvointi on heikentynyt (ECOG-Zubrod 2–4 tai Karnofsky alle 80).

Alimpien veriarvojen viikoittainen määritys on suositeltavaa ensimmäisen karboplatiinihoitajakson aikana myöhempien hoitajaksojen annosmuutoksia varten.

Verenkuvaa tulee tarkistaa viikoittain ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen ennen jokaista hoitajaksoa. Annosta on pienennettävä, jos leukosyytti- ja/tai trombosyyttiarvot eivät ole normalisoituneet. Karboplatiini erittyy munuaisteitse ja on munuaistoksinen, joten sopiva annos määritetään tarkkailemalla veriarvoja ja munuaistoimintaa säännöllisesti.

Karboplatiiniannoksen määrittäminen

GFR (ml/min)	Trombosyytit	Enimmäisannos (mg)
> 100	> 200 x 10 ⁹ l	900
80–100	> 200 x 10 ⁹ l	750
60–80	> 200 x 10 ⁹ l	600
> 50	100–200 x 10 ⁹ l	450
30–60	> 200 x 10 ⁹ l	450
30–60	100–200 10 ⁹ l	300
< 30	< 0,1 x 10 ⁹ l	ei saa käyttää

Karboplatiinihoito on lopetettava, jos kasvain ei reagoi hoitoon, tauti etenee hoidosta huolimatta ja/tai haittavaikutukset ovat sietämättömiä.

Karboplatiinia valmisteltaessa ja annettaessa ei saa käyttää alumiinia sisältäviä neuloja eikä infuusiovälineitä. Alumiini reagoi karboplatiinin kanssa ja aiheuttaa saostumista ja/tai karboplatiinin tehon heikkenemistä.

Lääkkeen valmistelussa ja annossa on noudatettava vaarallisia aineita koskevia varotoimenpiteitä. Valmistelun voi suorittaa vain henkilö, joka on perehdytetty valmisteen turvalliseen käyttöön. Valmistetta käsiteltäessä on käytettävä suojakäsineitä, kasvosuojainta ja suojavaatteita.

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikean luuydinsuppression riski on suurentunut potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 60 ml/min. Vaikean leukopenian, neutropeenian ja trombosytopenian esiintymistiheys on noin 25 % käytettäessä seuraavia annostussuosituksia:

<u>Kreatiniinipuhdistuma lähtötilanteessa</u>	<u>Aloituserä (päivä 1)</u>
41–59 ml/min	250 mg/m ² i.v.
16–40 ml/min	200 mg/m ² i.v.

Hoitosuosituksia ei voida antaa potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on enintään 15 ml/min, sillä tietoa karboplatiinin käytöstä tässä potilasryhmässä ei ole riittävästi.

Kaikki edellä kuvatut annostelusuositukset koskevat ensimmäistä hoitajaksoa. Myöhemmät annostukset määräytyvät potilaan toleranssin ja hyväksyttävän luuydinsuppression mukaan.

Yhdistelmähoito

Karboplatiinin ja muiden myelosuppressiivisten lääkkeiden optimaalinen yhteiskäyttö edellyttää annostuksen sovittamista valittuun hoitoyhdistelmään.

Iäkkäät potilaat

Yli 65-vuotiaiden potilaiden karboplatiiniannos määräytyy yleisvoiminnan mukaan ensimmäisen ja myöhempien hoitajaksojen aikana.

Pediatriset potilaat

Annostuksesta lapsille ei ole riittävästi tietoa annostussuosituksen antamista varten.

4.3 Vasta-aiheet

Karboplatiinihoidon vasta-aiheita ovat:

- Yliherkkyys karboplatiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), elleivät lääkäri ja potilas katso, että hyöty on riskejä suurempi.

- Vaikea luuydinsuppressio.
- Verta vuotava kasvain.
- Samanaikainen keltakuumerokotus (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Karboplatiinia saa antaa vain sytostaattihoitoon perehtynyt lääkäri. Veriarvoja ja munuais- ja maksatoimintaa on seurattava säännöllisesti ja lääkkeen käyttö on keskeytettävä, jos havaitaan poikkeavaa luuydinlamaa tai maksa- tai munuaistoiminnan poikkeavuuksia. Hoidon aikana on oltava riittävä valmius mahdollisten komplikaatioiden asianmukaiseen hoitoon.

Hematologinen toksisuus

Leukopenia, neutropenia ja trombositopenia ovat annosriippuvaisia ja annosta rajoittavia. Perifeeristä verenkuvaa on seurattava tiheästi karboplatiinihoidon aikana ja toksisuustapauksissa tilan normalisoitumiseen asti. Keskimäärin arvot ovat alimmillaan 21. päivänä pelkkää karboplatiinia saavilla potilailla ja 15. päivänä karboplatiinia yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa saavilla potilailla. Yleisesti ottaen karboplatiinihoitajaksoja ei saa toistaa ennen kuin leukosyytti-, neutrofiili- ja trombosityytiarvot ovat normalisoituneet. Hoitajaksojen välillä on pidettävä vähintään neljän viikon tauko. Hoidon saa toistaa vasta, kun neutrofiiliarvo on vähintään $2 \times 10^9/l$ ja trombosityytiarvo vähintään $100 \times 10^9/l$.

Anemia on yleistä ja kumulatiivista, mutta verensiirrot ovat hyvin harvoin tarpeen.

Karboplatiinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu hemolyyttistä anemiamia, johon on liittynyt serologisia lääkaineen aiheuttamia vasta-aineita. Tämä tapahtuma voi johtaa kuolemaan.

Vuosia karboplatiinihoidon ja muiden solunsalpaajahoitojen jälkeen on raportoitu akuuttia promyelosyyttileukemiaa ja myelodysplastista oireyhtymää (MDS)/akuuttia myelooista leukemiaa (AML).

Hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (HUS)

Hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (HUS) on henkeä uhkaava haittavaikutus. Karboplatiinihoito on lopetettava heti, jos potilaalla havaitaan merkkejä mikroangiopaattisesta hemolyyttisestä anemiasta (esim. nopeasti alenevat hemoglobiiniarvot, joiden yhteydessä esiintyy trombositopeniaa tai seerumin bilirubiini- tai kreatiniiniarvojen, veren ureatyyppiä tai laktaatti-dehydrogenaasiarvojen suurenemista). Munuaisten vajaatoiminta ei välttämättä korjaudu, kun hoito lopetetaan, ja dialyysihoito voi olla tarpeen.

Luuydinsuppressio on vaikea-asteisempaa, jos potilas on saanut aiempaa hoitoa (koskee etenkin sisplatiinihoitoa) ja/tai munuaistoiminta on heikentynyt. Näille potilasryhmille ensimmäisen hoitajakson karboplatiiniannostusta on pienennettävä asianmukaisesti (ks. kohta 4.2) ja veriarvoja on seurattava huolellisesti ja tiheästi hoitajaksojen välillä. Karboplatiinin ja muiden myelosuppressiivisten lääkkeiden yhdistelmähoito on suunniteltava huolellisesti additiivisten vaikutusten minimoimiseksi annostus ja ajankohta huomioon ottaen.

Valmiste voi aiheuttaa additiivisia luuydinsuppressiovaikutuksia samanaikaisen kemoterapian vaikutusten lisäksi. Potilailla, joilla on vaikeaa ja pitkittynyttä luuydinsuppressiota, on suuri (myös kuolemaan johtavien) infektiokomplikaatioiden riski (ks. kohta 4.8). Jos mitä tahansa näistä tapahtumista esiintyy, karboplatiinin anto on keskeytettävä, ja annoksen muuttamista tai hoidon lopettamista on harkittava.

Allergiset reaktiot

Kuten muidenkin platinapohjaisten lääkkeiden käytön yhteydessä, allergisia reaktioita saattaa esiintyä (useimmiten infuusion aikana), jolloin infuusio on keskeytettävä ja asianmukainen oireenmukainen hoito aloitettava. Kaikkien platinayhdisteiden käytön yhteydessä on ilmoitettu ristireaktioita, jotka ovat joissain tapauksissa johtaneet kuolemaan (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Munuaistoksisuus

Munuaisten vajaatoimintapotilailla karboplatiinin vaikutus hematopoeesiin on voimakkaampi ja pitkävaikutteisempi kuin potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali. Tässä riskiryhmässä karboplatiinihoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta (ks. kohta 4.2).

Neurotoksisuus

Ääreishermostotoksisuus (lähinnä parestesiat ja jänneheijasteiden heikentyminen) on yleistä ja yleensä lievää, mutta sitä esiintyy useammin yli 65-vuotiailla potilailla ja/tai aiempaa sisplatiinihoitoa saaneilla potilailla. Seuranta ja neurologiset tutkimukset on suoritettava säännöllisin väliajoin.

Suositusannoksia suurempien karboplatiiniannosten käytön jälkeen munuaisten vajaatoimintapotilailla on ilmoitettu näköhäiriöitä, mukaan lukien näön menetystä. Näkö näyttää palautuvan kokonaan tai merkitsevässä määrin viikkojen kuluessa suurten annosten käytön lopettamisesta.

Korjautuva posteriorinen leukoenkefalopatia (RPLS)

Potilailla, jotka saavat karboplatiinia yhdistelmäkemoterapian osana, on ilmoitettu korjautuvaa posteriorista leukoenkefalopatiaa (RPLS). RPLS on harvinainen, nopeasti kehittyvä neurologinen tila, joka korjautuu hoidon lopettamisen jälkeen. Siihen voi kuulua kouristuskohtauksia, hypertensiota, päänsärkyä, sekavuutta, näön menetystä ja muita näköhäiriöitä ja neurologisia häiriöitä (ks. kohta 4.8). RPLS-diagnoosi vahvistetaan aivojen kuvantamistutkimuksella, mieluiten magneettikuvauksella (MK).

Käyttö iäkkäillä potilailla

Karboplatiinihoitoa saaneilla iäkkäillä potilailla esiintyi useammin vaikeaa trombosytopeniaa kuin nuoremmilla potilailla tutkimuksessa, jossa käytettiin karboplatiinin ja syklofosfamidin yhdistelmähoitoa. Munuaistoiminta on iäkkäillä potilailla usein heikentynyt, joten munuaistoiminta on otettava huomioon annostusta päätettäessä (ks. kohta 4.2).

Muut

Karboplatiinihoidon aikana on ilmoitettu auditiivisia vaikutuksia. Ototoksisuus saattaa olla voimakkaampaa lapsilla. Viivästynyttä kuulon heikkenemistä on ilmoitettu lapsilla. Pitkäaikainen audiometriaseuranta on suositeltavaa tässä potilasryhmässä.

Elävät tai heikennetyt rokotteet saattaa aiheuttaa vakavia tai kuolemaan johtavia infektioita potilaille, joiden immuunivaste on heikentynyt syöpälääkkeiden (kuten karboplatiinin) käytön vuoksi. Elävien rokotteiden antoa karboplatiinihoitoa saavilla potilaille on vältettävä. Tapettuja eli inaktivoituja mikrobeja sisältäviä rokotteita voidaan antaa, mutta vaste rokotteille voi olla heikentynyt.

Maksan veno-okklusiivinen sairaus

Maksan veno-okklusiivista sairautta (maksalaskimoita umpeuttavaa maksasairautta) on raportoitu, ja osa tapauksista on johtanut kuolemaan. Potilaita on seurattava maksan toiminnan poikkeavuuden ja portahypertension merkkien ja oireiden varalta, mikäli ne eivät selvästi johdu maksan etäispesäkkeistä.

Tuumorilyysioireyhtymä (TLS)

Markkinoille saattamisen jälkeisen kokemuksen mukaan tuumorilyysioireyhtymää (TLS) on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet karboplatiinia yksin tai yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa. Potilaita, joilla on esimerkiksi suuren jakautumisnopeuden tai tuumoritaakan tai merkittävän solunsalpaajaherkkyuden vuoksi korkea riski sairastua tuumorilyysioireyhtymään, on seurattava huolellisesti ja heidän kohdallaan on ryhdyttävä asianmukaisiin varotoimiin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Syöpäpotilaiden tromboosiriski on suurentunut, joten antikoagulanttihoitoa annetaan usein. Jos potilaalle päätetään antaa oraalista antikoagulanttihoitoa, tavallista tiheämpi INR-arvon seuranta on tarpeen, sillä koagulaatiostatuksessa esiintyy huomattavaa yksilöllistä vaihtelua eri sairauksien yhteydessä ja oraalilla antikoagulanteilla saattaa myös olla yhteisvaikutuksia syöpälääkityksen kanssa.

Valmisteet, joiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista

- Keltakuumerokote: kuolemaan johtavan yleistyneen raketetaudin riski (ks. kohta 4.3).

Valmisteet, joiden samanaikaista käyttöä ei suositella

- Elävät, heikennetyt rokotteet (paitsi keltakuume): systeemisen, mahdollisesti kuolemaan johtavan taudin riski. Riski on suurempi potilailla, joiden immuunipuolustus on jo heikentynyt perussairaudesta. Inaktivoitua rokotetta on käytettävä mahdollisuuksien mukaan (polio).
- Fenytoiini, fosfenytoini: Sytostaatti voi heikentää fenytoiinin imeytymistä ruoansulatuskanavasta ja aiheuttaa kouristusten pahenemisriskin. Fenytoiinin aiheuttama maksametabolian voimistuminen voi suurentaa sytostaatin toksisuuden tai tehon heikkenemisen riskiä.

Valmisteet, joiden samanaikainen käyttö on otettava huomioon

- Siklosporiini (ekstrapolomalla takrolimuusi ja sirolimuusi): Liiallisen immunosuppression ja siihen liittyvän lymfoproliferaation riski.
- Aminoglykosidit: Karboplatiinin ja aminoglykosidiantibioottien samanaikainen käyttö on otettava huomioon kumulatiivisen munuaistoksisuuden ja ototoksisuuden vuoksi, etenkin munuaisten vajaatoimintapotilailla.
- Loop-diureetit: Karboplatiinin ja loop-diureettien samanaikainen käyttö on otettava huomioon kumulatiivisen munuaistoksisuuden ja ototoksisuuden vuoksi.

Karboplatiinin antineoplastinen vaikutus saattaa teoriassa heikentyä, jos sitä annetaan samanaikaisesti komplekseja muodostavien lääkeaineiden kanssa (dietyyliditiokarbamaatti ei kuitenkaan vaikuttanut karboplatiinin antineoplastiseen vaikutukseen eläintutkimuksissa eikä kliinisessä käytössä).

Etoposidilla ja vindesiinilla on eläintutkimuksissa havaittu synergistisiä vaikutuksia karboplatiinin kanssa. *In vitro* karboplatiini herkistää soluja säteilylle, ja *in vivo* se parantaa kasvaimen vastetta säädetykseen koeolosuhteissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Karboplatiini voi vaikuttaa haitallisesti sikiöön, jos sitä annetaan raskaana oleville naisille. Karboplatiinilla on osoitettu olevan alkiotoksisia ja teratogeenisiä vaikutuksia rotilla, jotka saivat valmistetta organogeneesin aikana. Raskaana olevilla naisilla ei ole tehty kontrolloituja tutkimuksia. Jos valmistetta käytetään raskauden aikana tai raskaus alkaa tämän lääkevalmisteen käytön aikana, potilaalle on kerrottava mahdollisista sikiövaurioista. Naisia, jotka voivat saada lapsia, on neuvottava välttämään raskaaksi tulemistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö karboplatiini ihmisen rintamaitoon. Jos hoito on välttämätöntä imetyksen aikana, rintaruokinta on lopetettava hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Kuukautisten poisjäätymistä ja siittiökatoa aiheuttavaa gonadisuppressiota saattaa esiintyä syöpälääkityksen aikana. Vaikutukset näyttävät olevan yhteydessä annokseen ja hoidon pituuteen ja saattavat olla korjautumattomia. Syöpälääkkeitä käytetään yleisesti usean lääkkeen yhdistelmähoitona, jolloin kivesten ja munasarjojen toiminnan heikentymisen vaikeusasteen ennustaminen on hankalaa ja yksittäisten lääkeaineiden vaikutusten arviointi vaikeaa.

Karboplatiinihoitoa saavien miesten, jotka voivat saada lapsia, ei ole suositeltavaa siittää lapsia hoidon aikana eikä 6 kuukauteen sen jälkeen. Heidän on hyvä tutustua siittiöiden varastointimahdollisuuksiin ennen hoidon alkua, sillä karboplatiinihoito voi aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Karboplatiini voi kuitenkin aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua, näköhäiriötä ja ototoksisuutta, joten potilaita on varoitettava näiden mahdollisesta vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Ilmoitettujen haittavaikutusten esiintymistiheys perustuu kumulatiiviseen tietokantaan 1 893 pelkkää karboplatiinihoitoa saaneesta potilaasta ja markkinoilletulon jälkeiseen käyttökokemukseen.

Haittavaikutukset esitetään taulukossa elinjärjestelmäluokan, MedDRA-termien ja seuraavien yleisyysluokkien mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	MedDRA-termi
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Tuntematon	Hoitoon liittyvä sekundaarimaligniteetti
Infektiot	Yleiset	Infektiot*
	Tuntematon	Keuhkokuume
Veri ja imukudos	Hyvin yleiset	Trombosytopenia, neutropenia, leukopenia, anemia
	Yleiset	Verenvuoto*
	Tuntematon	Luuytimen vajaatoiminta, kuumeinen neutropenia, hemolyttis-ureeminen oireyhtymä
Immuunijärjestelmä	Yleiset	Yliherkkyys, anafylaktistyyppiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuntematon	Nestehukka, ruokahaluttomuus, hyponatremia, tuumorilyysioireyhtymä
Hermosto	Yleiset	Perifeerinen neuropatia, parestesiat, jänneheijasteiden heikentyminen, aistihäiriöt, makuaistin häiriöt
	Tuntematon	Aivoverenkiertohäiriöt*, korjautuva posteriorinen leukoencefalopatia (RPLS)
Silmät	Yleiset	Näköhäiriöt Harvinaisissa tapauksissa näön menetys
Kuulo ja tasapainoelin	Yleiset	Ototoksisuus
Sydän	Yleiset	Sydän- ja verisuonielimistön häiriöt*
	Tuntematon	Sydämen vajaatoiminta*
Verisuonisto	Tuntematon	Embolia*, hypertensio, hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleiset	Hengitystiesairaus, interstitiaalinen keuhkosairaus, bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu
	Yleiset	Ripuli, ummetus, limakalvo-oireet
	Tuntematon	Suutulehdus, haimatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos	Yleiset	Hiustenlähtö, iho-oireet
	Tuntematon	Nokkosihottuma, ihottuma, punoitus, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleiset	Tuki- ja liikuntaelimestön häiriöt
Munuaiset ja virtsatiet	Yleiset	Urogenitaaliset häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset	Voimattomuus
	Tuntematon	Pistoskohdan nekroosi, pistoskohdan reaktio, pistoskohdan ekstravasaatio, pistoskohdan punoitus, huonovointisuus

Tutkimukset	Hyvin yleiset	Kreatiniinipuhdistuman pieneneminen, veren ureapitoisuuden suureneminen, AFOS-arvon suureneminen, ASAT-arvon suureneminen, poikkeavat maksan toimintakoetulokset, veren natriumpitoisuuden pieneneminen, veren kaliumpitoisuuden pieneneminen, veren kalsiumpitoisuuden pieneneminen, veren magnesiumpitoisuuden pieneneminen.
	Yleiset	Veren bilirubiiniarvojen suureneminen, veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen, veren virtsahappopitoisuuden suureneminen

*Kuolemaan johtava < 1 %, kuolemaan johtaneita sydän- ja verisuonitapahtumia (< 1 %) olivat mm. sydämen vajaatoiminta, embolia ja aivoverenkiertohäiriö.

Hematologia

Luuydinsuppressio on karboplatiiniannosta rajoittava toksisuustyyppi. Potilailla, joiden lähtöarvot ovat normaalit, trombositopeniaa (trombosyyttiarvo alle $50 \times 10^9/l$) esiintyy 25 %:lla, neutropeniaa (granulosyyttiarvo alle $1 \times 10^9/l$) 18 %:lla ja leukopeniaa (leukosyyttiarvo alle $2 \times 10^9/l$) 14 %:lla. Nadiiri saavutetaan yleensä päivänä 21. Karboplatiinihoito yhdessä muiden myelosuppressiivisten yhdisteiden tai hoitomuotojen kanssa voi pahentaa luuydinsuppressiota.

Luuydintoksisuus on vaikeampaa aiempaa hoitoa saaneilla potilailla (etenkin aiempaa sisplatiinihoitoa saaneilla) ja munuaisten vajaatoimintapotilailla. Myös lisääntynyttä leukopeniaa ja trombositopeniaa on esiintynyt potilailla, joiden yleisvointi on heikentynyt. Nämä vaikutukset ovat yleensä korjautuvia, mutta ne ovat aiheuttaneet infektiokomplikaatioita (4 %) ja verenvuotokomplikaatioita (5 %) karboplatiinia saaneilla potilailla. Komplikaatiot ovat johtaneet kuolemaan alle 1 %:lla potilaista.

Anemiaa (hemoglobiiniarvo alle 80 g/l) on havaittu 15 %:lla potilaista, joiden lähtöarvot olivat normaalit. Anemian ilmaantuvuus suurenee karboplatiinihoitoon suurentuessa.

6 vuotta karboplatiinimonoterapian ja sitä edeltävän sädehoidon jälkeen ilmoitettiin akuutti promyelosyyttileukemiatapaus.

Ruoansulatuskanava

Oksentelua esiintyy 65 %:lla potilaista, joista se on vaikeaa yhdellä kolmesta. Lisäksi esiintyy pahoinvointia 15 %:lla. Aiempaa hoitoa (etenkin sisplatiinia) saaneilla potilailla näyttää olevan enemmän taipumusta oksenteluun. Vaikutukset häviävät yleensä 24 tunnin kuluessa hoidon päätyttyä, ja niitä voidaan yleensä lievittää tai ehkäistä pahoinvointilääkityksellä. Oksentelua esiintyy todennäköisemmin, kun karboplatiinia annetaan yhdessä muiden oksentelua aiheuttavien yhdisteiden kanssa.

Muita ruoansulatuskanavan häiritseviä vaikutuksia olivat kipu (8 % potilaista) ja ripuli ja ummetus (6 % potilaista).

Neurologia

Perifeeristä neuropatiaa (lähinnä parestasioita ja jänneheijasteiden heikkenemistä) esiintyi 4 %:lla karboplatiinia saaneista potilaista. Riski näytti olevan suurentunut yli 65-vuotiailla potilailla, aiempaa sisplatiinihoitoa saaneilla potilailla ja pitkäaikaista karboplatiinihoitoa saavilla potilailla. Keskushermosto-oireita on raportoitu satunnaisesti, ja ne näyttävät usein johtuneen pahoinvointilääkehoidosta.

Kliinisesti merkitseviä aistihäiriöitä (näköhäiriöitä ja makuaistin häiriöitä) esiintyi 1 %:lla potilaista.

Neurologisten häiritsevien vaikutusten kokonaisesiintyvyys näyttää olevan suurentunut karboplatiiniyhdistelmähoitoa saavilla potilailla. Tämä saattaa liittyä myös pidempään kumulatiiviseen altistukseen.

Ototoksisuus

Toistetussa audiometritutkimuksissa 15 %:lla potilaista havaittiin kuulon alenemista puhetaajuuden ulkopuolisilla korkeilla taajuuksilla (4 000–8 000 Hz). Puhetaajuuksilla kuulovikoja ilmeni 1 prosentilla potilaista. Kuulon heikkenemistä on ilmoitettu hyvin harvoin.

Jos sisplatiinihoito on jo vahingoittanut kuuloelintä, kuulo voi joissakin tapauksissa heikentyä edelleen karboplatiinihoidon aikana.

Lapsilla, joille annettiin suositeltua suurempia karboplatiiniannoksia yhdessä muiden ototoksisten lääkevalmisteiden kanssa, ilmeni kliinisesti merkittävää kuulon alenemista.

Munuaiset

Tavanomaisia annoksia käytettäessä munuaistoiminnan häiriöt ovat melko harvinaisia, vaikka karboplatiini annetaan ilman nesteytystä ja/tai tehostettua diureesia. Seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemista esiintyy 6 %:lla potilaista, veren ureatyypipitoisuuden suurenemista 14 %:lla ja veren virtsahappopitoisuuden suurenemista 5 %:lla. Vaikutukset ovat yleensä lieviä ja korjautuvia noin puolella potilaista. Kreatiniinipuhdistuma on osoittautunut herkimmäksi munuaistoiminnan mittariksi karboplatiinia saavilla potilailla. Kreatiniinipuhdistuma pienenee karboplatiinihoidon aikana 27 %:lla potilaista, joiden lähtöarvo on vähintään 60 ml/min.

Elektrolytit

Seerumin natriumpitoisuus pieneni 29 %:lla, kaliumpitoisuus 20 %:lla, kalsiumpitoisuus 22 %:lla ja magnesiumpitoisuus 29 %:lla potilaista. Etenkin varhaisvaiheen hyponatremiaa on ilmoitettu. Elektrolyyttiarvojen pieneneminen on vähäistä, eikä se useimmiten aiheuta kliinisiä oireita.

Maksa

Maksan toimintakoearvojen poikkeavuuksia on raportoitu potilailla, joiden lähtöarvot olivat normaalit (mm. kokonaisbilirubiiniarvojen nousu 5 %:lla, ASAT-arvon nousu 15 %:lla ja AFOS-arvon nousu 24 %:lla potilaista). Muutokset olivat yleensä lieviä ja korjautuvia puolella potilaista. Yksittäisillä potilailla, jotka olivat käyttäneet hyvin korkeita karboplatiiniannoksia ja joille oli tehty autologinen luuydinsiirto, havaittiin maksan toimintakoearvojen vaikea-asteista suurenemista.

Akutteja, fulminanteja maksasolunekroositapauksia ilmeni suuriannoksisen karboplatiinihoidon jälkeen.

Allergiset reaktiot

Karboplatiinihoidon jälkeen havaittiin allergisia reaktioita alle 2 prosentilla potilaista. Reaktiot ilmenevät tavallisesti ihottumana, nokkosihottumana, kutinana, kuumeena ja/tai punoituksena.

Anafylaktistyyppisiä reaktioita, jotka voivat johtaa kuolemaan, saattaa esiintyä minuuttien kuluttua injektioista. Niitä ovat kasvojen turvotus, hengenahdistus, takykardia, verenpaineen aleneminen, nokkosihottuma, anafylaktinen sokki ja bronkospasmi. Nämä reaktiot vaativat asianmukaisia hoitotoimenpiteitä (antihistamiinit, glukokortikoidit, adrenaliini).

Muut haittavaikutukset

Akutteja sekundaarimaligniteetteja on ilmoitettu karboplatiinia sisältävien sytostaattiyhdistelmähoitojen jälkeen.

Joissain tapauksissa on havaittu hiustenlähtöä, kuumetta ja vilunväristyksiä, mukosiittia, voimattomuutta, huonovointisuutta ja makuaistin häiriöitä.

Yksittäistapauksissa on esiintynyt hemolyyttis-ureemista oireyhtymää.

Yksittäistapauksina on ilmoitettu sydän- ja verisuonitapahtumia (sydämen vajaatoiminta, embolia) ja aivoverenkiertohäiriöitä.

Hypertensiota on ilmoitettu.

Näköhermotulehdustapauksia, joihin liittyy näköhäiriöitä sekä näön menetys, on havaittu.

Paikallisreaktiot

Pistoskohdan reaktioita (polte, kipu, punoitus, turvotus, nokkosihottuma, ekstravasaatioon liittyvä nekroosi) on ilmoitettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Karboplatiinille ei tunneta vastalääkettä. Yliannostuksen komplikaatiot liittyvät oletettavasti luuydinsuppressioon, maksan ja munuaisten vajaatoimintaan ja kuulon heikkenemiseen. Suositusannoksia suurempien karboplatiiniannostusten käyttöön on liittynyt näön menetystä (ks. kohta 4.4).

Luuydinsiirto ja verensiirto voivat olla tehokkaita hematologisten haittavaikutusten hoidossa.

Elintoimintoja tukeva hoito voi olla tarpeen myelosuppressioon ja munuaisten ja maksan vajaatoimintaan liittyvien komplikaatioiden yhteydessä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, platinayhdisteet, ATC-koodi: L01XA02.

Karboplatiini on sytotoksinen, epäorgaaninen raskasmetallikompleksi. Se sitoutuu DNA:han ja muodostaa säikeiden sisäisiä ja välisiä ristsidoksia, jolloin DNA-synteesi estyy. Eläintutkimuksissa havaittiin säännöllisesti ristiresistenssiä sisplatiinin kanssa.

5.2 Farmakokineetiikka

Laskimoannostelun jälkeen huippupitoisuus plasmassa ja muuttumattoman karboplatiinin, ultrafiltroituvan, proteiineihin sitoutumattoman platinan ja kokonaisplatinan AUC-arvot ovat lineaarisessa suhteessa annokseen.

Laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen (< 1 h) pitoisuudet plasmassa pienenevät kahdessa vaiheessa ensimmäisen asteen kinetiikan mukaisesti. Proteiineihin sitoutumattoman muuttumattoman karboplatiinin ja platinan alkuinen puoliintumisaika ($t_{a\ 1/2}$) on 90 minuuttia ja kokonaisplatinan 100 minuuttia. Proteiineihin sitoutumattoman platinan terminaalinen puoliintumisaika ($t_{\beta\ 1/2}$) on 6 tuntia ja kokonaisplatinan 24–40 tuntia.

Toistuvan annostelun (karboplatiinikerta-annoksia laskimoon 5 vrk ajan) jälkeen ei ole havaittu platinan kumuloitumista plasmassa. Farmakokinetiikan parametrit pysyivät samana antopäivän aikana ja 2–5 vrk annostelussa.

20–25 % karboplatiinista sitoutuu plasman proteiineihin ensimmäisen neljän tunnin aikana ja yli 90 % 24 tunnin kuluttua. Karboplatiini erittyy pääasiallisesti munuaisteitse, ja 24 tunnin kuluttua 60–80 % annoksesta on erittynyt virtsaan.

Karboplatiinin eliminaationopeus riippuu pääasiassa munuaisten suodatusnopeudesta. Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä suositellaan annoksen pienentämistä, jottei karboplatiinin myelo-suppressiivinen vaikutus voimistuisi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa on todettu, että karboplatiini on sytotoksinen, mutageeninen ja alkio-toksinen.

Valmiste ei poikkea muista vastaavista valmisteista, joilla on myyntilupa EY-maissa. Valmisteen lääkkeellinen käyttö on vakiintunut ja sen teho on osoitettu useissa julkaisuissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Alumiinia sisältävien neulojen, ruiskujen, katetrien ja infuusiovälineiden käyttöä on vältettävä saostumisriskin ja karboplatiinin tehon heikkenemisriskin vuoksi.

6.3 Kesto aika

Infuusiokonsentraatti: 18 kuukautta

Käyttövalmis infuusioneste: Käyttövalmis infuusioneste voidaan säilyttää huoneenlämmössä enintään 12 tunnin ajan, mutta se on suositeltavaa käyttää välittömästi käyttöönvalmistuksen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Herkkä valolle. Säilytä ulkopakkauksessa. Vedä liuos injektiopullosta vasta välittömästi ennen käyttöä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Värillinen injektiopullo tyyppin I lasia (Ph. Eur.) pahvipakkauksessa.

5 ml injektiopullo: 50 mg karboplatiinia

5 x 5ml injektiopullo: yksi 5 ml:n pullo sisältää 50 mg karboplatiinia.

15 ml injektiopullo: 150 mg karboplatiinia

45 ml injektiopullo: 450 mg karboplatiinia

60 ml injektiopullo: 600 mg karboplatiinia

100 ml injektiopullo: 1000 mg karboplatiinia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Karboplatiini on sytotoksinen lääke, jota käsiteltäessä on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käsineet, kasvosuojain, suojavaatteet ja mahdollisuuksien mukaan vetokaappi). Kosketusta ihon ja limakalvojen kanssa tulee välttää.

Lääkkeen käsittelyn yhteydessä on noudatettava sytostaattien käsittelystä annettuja ohjeita.

Carboplatin Ebewe on infuusiokonsentraatti, josta valmistettua infuusionestettä saa antaa vain laskimoon.

Karboplatiinin laimentamiseen voidaan käyttää joko 5 % glukoosi- tai 0,9 % natriumkloridi-infuusionestettä. Karboplatiinin minimipitoisuus infuusionesteessä on 0,5 mg /ml. Tavallinen laimennustilavuus on 500 ml. Laimentaminen tulee suorittaa aseptisesti. Mikäli infuusioneste on laimennettu aseptisissa olosuhteissa, se voidaan säilyttää huoneenlämmössä enintään 12 tunnin ajan. Varminta olisi kuitenkin käyttää valmis infuusioneste välittömästi laimentamisen jälkeen.

Pakkaus sisältää ohjeet infuusionesteen käyttöönvalmistukseen.

Vain kertakäyttöön. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13365

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.11.1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.2.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.05.2017