

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Carboplatin Accord 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusiokonsentraattia sisältää 10 mg karboplatiinia.

Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 50 mg karboplatiinia.

Yksi 15 ml:n injektiopullo sisältää 150 mg karboplatiinia.

Yksi 45 ml:n injektiopullo sisältää 450 mg karboplatiinia.

Yksi 60 ml:n injektiopullo sisältää 600 mg karboplatiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön tai hieman vaaleankeltainen liuos, joka ei sisällä hiukkasia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Carboplatin Accord on tarkoitettu aikuisille seuraavien sairauksien hoitoon:

1. Pitkälle edennyt epiteliaalinen munasarjasyöpä
 - (a) ensilinjan hoitona
 - (b) toisen linjan hoitona, kun muut hoidot eivät ole tehonneet
2. Pienisolainen keuhkosityöpä

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus:

Suosittelut Carboplatin Accord -annos aiemmin hoitamattomilla aikuispotilailla, joiden munuaisten toiminta on normaalia (kreatiniinipuhdistuma > 60 ml/min), on 400 mg/m² 15–60 minuuttia kestävästä kertainfuusiona laskimoon. Annos voidaan vaihtoehtoisesti määrittää alla esitetyn Calvertin kaavan avulla:

$$\text{Annos (mg)} = \text{AUC-tavoitearvo (mg/ml x min)} \times [\text{GFR ml/min} + 25]$$

Annos (mg) = AUC-tavoitearvo (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]		
AUC-tavoitearvo	Suunniteltu solunsalpaajahoido	Potilaan hoitotilanne
5-7 mg/ml x min	Karboplatiini yksinään	Ei aiempaa hoitoa
4-6 mg/ml x min	Karboplatiini yksinään	Saanut aiempaa hoitoa
4-6 mg/ml x min	Karboplatiini ja syklofosfamidi	Ei aiempaa hoitoa

Huom. Calvertin kaavaa käytettäessä karboplatiinin kokonaisannoksen laskemiseen käytetty yksikkö on mg, ei mg/m².

Hoitoa ei saa toistaa ennen kuin edellisestä karboplatiinihoitajaksosta on kulunut neljä viikkoa ja/tai kunnes potilaan neutrofiliarvo on vähintään $2,0 \times 10^9/l$ ja trombosyyttiarvo vähintään $100 \times 10^9/l$.

Aloituserannosta on pienennettävä 20–25 %, jos potilaalla on riskitekijöitä, esim. aiempi myelosuppressiivinen hoito ja heikko yleinen suorituskyky (ECOG-Zubrod 2–4 tai Karnofsky < 80).

Alimpien veriarvojen viikoittainen määräytyminen on suositeltavaa ensimmäisen karboplatiinihoitajaksone aikana myöhempien hoitajaksone annosmuutoksia varten.

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

Vaarallisia aineita koskevia turvatoimia on noudatettava käyttövalmiiksi saattamisen ja annon aikana. Käyttövalmiiksi saattajalla on oltava turvallista käyttöä koskeva koulutus, ja hänen on käytettävä suojakäsineitä, kasvomaskeja ja suojavaatteita.

Munuaisten vajaatoiminta:

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden karboplatiiniannosta on pienennettävä (ks. Calvertin kaava) ja veriarvoja ja munuaisten toimintaa seurattava.

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

Kreatiniinipuhdistuma lähtötilanteessa	Aloituserannos (päivä 1)
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 hoitajaksone. Myöhemmät annostukset määräytyvät potilaan toleranssin ja hyväksyttävän myelosuppression mukaan.

Yhdistelmähoito:

Karboplatiinin ja muiden myelosuppressiivisten lääkeaineiden yhdistelmän optimaalinen käyttö edellyttää annoksen muuttamista käytettävän hoito-ohjelman ja -aikataulun mukaisesti.

Iäkkäät potilaat:

Yli 65-vuotiailla potilailla karboplatiiniannos on mukautettava potilaan yleiskuntoon ensimmäisen hoitajaksone ja sitä seuraavien hoitajaksone aikana.

Pediatriiset potilaat

Karboplatiinin turvallisuutta ja tehoa lapsilla ja nuorilla ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole

saatavilla.

Käytettävissä olevat tiedot eivät riitä annossuositusten antamiseen lapsipotilaille.

Antotapa

Carboplatin Accord -valmisteen saa antaa vain laskimoon. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Karboplatiini on vasta-aiheinen:

- jos potilaalla on yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- jos potilaalla on vaikea myelosuppressio
- jos potilaalla on jo olemassa oleva vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min), paitsi jos hoidosta mahdollisesti saatava hyöty lääkärin ja potilaan mielestä on suurempi kuin siitä aiheutuvat riskit
- jos potilaalla on verta vuotavia kasvaimia
- yhteiskäytössä keltakuumerokotteen kanssa (ks. kohta 4.5)
- jos potilaalla on aikaisemmin ollut vaikea yliherkkyys muille platinaa sisältäville yhdisteille.

Annosta säättämällä lääkevalmistetta saatetaan käyttää lievässä munuaisten vajaatoiminnassa (ks. kohta 4.2).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Karboplatiinia saa antaa vain solunsalpaajahoitoon perehtyneen pätevän lääkärin valvonnassa. Diagnostiikkaan ja hoitoon tarvittavien välineiden on oltava helposti saatavilla hoitotoimenpiteiden suorittamista ja mahdollisten komplikaatioiden hoitoa varten.

Perifeeristä verenkuvaa, neurologisia tarkastuksia, munuaisten ja maksan toimintakokeita on seurattava tiheään. Verenkuvaa on määritettävä ennen karboplatiinihoidon aloittamista ja viikoittain sen jälkeen. Lääkkeen käyttö on lopetettava, jos havaitaan epänormaalia luuydindepresiota tai epänormaalia munuaisten tai maksan toimintaa.

Yleisesti ottaen karboplatiinihoitajaksoja ei pidä toistaa useammin kuin neljän viikon välein, jotta varmistetaan, että verisoluarvot ovat normalisoituneet ja palautuneet tyydyttävälle tasolle.

Toksisuuden ilmaantuvuus, vaikeusaste ja pitkittyminen on todennäköisesti suurempaa potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet laajamittaisia hoitoja sairautensa käytettävällä lääkkeellä tai sisplatiinilla, joilla on huono suorituskyky tai jotka ovat iäkkäitä. Munuaisten toiminta-arvot on määritettävä ennen karboplatiinihoitoa, hoidon aikana ja hoidon jälkeen.

Hematologinen toksisuus

Leukopenia, neutropenia ja trombositopenia ovat annoksesta riippuvaisia ja annosta rajoittavia toksisuuksia. Perifeeristä verenkuvaa on seurattava karboplatiinihoidon aikana. Verenkuvan seurannalla tarkkaillaan toksisuutta ja sen avulla voidaan määrittää hematologisten arvojen alin taso ja palautuminen sekä säätää myöhemmin annettavia annoksia. 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 trombositot arvot ovat normalisoituneet. Jos valkosolujen taso laskee alle $2,0 \times 10^9/l$ tai verihiutaletaso alle $100 \times 10^9/l$, tulee harkita karboplatiinihoidon lykkäämistä

siksi, kunnes luuytimen ennalleen palautuminen on todettavissa. Palautumiseen kuluu noin 5–6 viikkoa. Verensiirrot saattavat olla tarpeen ja annosten pienentämistä suositellaan hoitoa jatkettaessa.

Potilailla, joilla on vakava ja pitkäaikainen myelosuppressio, on suuri riski saada infektiokomplikaatioita, jotka voivat johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8). Jos näitä tapahtumia ilmenee, karboplatiinin käyttö on keskeytettävä ja on harkittava annoksen muuttamista tai karboplatiinin käytön lopettamista.

Karboplatiinihoitoon liittyvä myelosuppressio liittyy läheisesti lääkeaineen eliminoitumiseen munuaisten kautta. Siksi myelosuppressio, erityisesti trombosytopenia, saattaa olla vaikeampaa ja pitkäkestoisempaa potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt tai jotka saavat samanaikaisesti hoitoa muilla nefrotoksisilla lääkkeillä. Näillä potilasryhmillä karboplatiinin aloitusannosta on asianmukaisesti pienennettävä (ks. kohta 4.2) ja vaikutuksia on seurattava huolellisesti verenkuvien tiheiden määritysten avulla hoitajaksojen välillä.

Luuydintä suppressoivat vaikutukset voivat olla additiivisia samanaikaisen kemoterapian luuydintä suppressoivien vaikutuksien kanssa. Yhdistelmähoito muiden luuydintä suppressoivien lääkkeiden kanssa saattaa edellyttää annostuksen/hoitokaikataulujen muuttamista additiivisten vaikutusten minimoimiseksi.

Anemiaa esiintyy yleisesti ja kumulatiivisena, mutta se edellyttää harvoin verensiirtoa.

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

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)

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 hengenvaarallinen haittavaikutus. Karboplatiinin anto on lopetettava välittömästi ensimmäisten mikroangiopaattiseen hemolyyttiseen anemiaan viittaavien merkkien ilmaantuessa. Näitä voivat olla nopeasti laskeva hemoglobiini, johon liittyy trombosytopeniaa, tai seerumin bilirubiinin, seerumin kreatiniinin, veren ureatypen tai LDH:n nousu. Munuaisvauriot eivät välttämättä palaudu hoidon lopettamisen myötä, vaan dialyysihoito voi olla tarpeen.

Allergiset reaktiot

Kuten muidenkin platinapohjaisten lääkkeiden käytön yhteydessä, allergisia reaktioita saattaa esiintyä (useimmiten infuusion aikana), jolloin infuusio on keskeytettävä. Potilaiden tilaa on seurattava tarkkaan ja tällaiset reaktiot on hoidettava asianmukaisilla hoidoilla kuten antihistamiinilla, adrenaliinilla ja/tai glukokortikoideilla. Ristireaktioita, joskus kuolemaan johtavia, on raportoitu kaikkien platinayhdisteiden käytön yhteydessä (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

On raportoitu yliherkkyysoireyhtymiä, jotka ovat kehittyneet Kounisin oireyhtymäksi (akuutti allerginen sepelvaltimospasmi, joka voi johtaa sydäninfarktiin, ks. kohta 4.8).

Munuaistoksisuus

Karboplatiinihoidon aikana voi esiintyä munuaistoiminnan heikkenemistä. Nefrotoksisuus saattaa olla vakavampaa ja sitä saattaa esiintyä useammin potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta ennen

karboplatiinihoidon aloittamista. Ei ole selvää, ovatko nämä vaikutukset munuaisten toimintaan mahdollisesti vältettävissä sopivalla nesteytyshoidolla. Annosta on kuitenkin pienennettävä tai hoito keskeytettävä, jos munuaisten toimintakokeessa esiintyy vakavia muutoksia. Munuaisten toiminnan heikkeneminen on todennäköisempää potilailla, joilla on aikaisemmin ollut sisplatiinihoidon aiheuttamaa nefrotoksisuutta.

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.

Neurologinen toksisuus

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.

Näköhäiriöitä (mukaan lukien näön menetystä) on raportoitu, kun karboplatiinia on käytetty suositeltua suuremmilla annoksilla munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Näköhäiriöt näytävät korjaantuvan kokonaan tai ainakin merkittävässä määrin viikkojen kuluessa näiden suurten annosten käytön lopettamisen jälkeen.

Korjautuva posteriorinen leukoencefalopatia (RPLS)

Potilailla, jotka saavat karboplatiinia yhdistelmäkemoterapian osana, on ilmoitettu korjautuvaa posteriorista leukoencefalopatiaa (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).

Geriatrinen käyttö

Tutkimuksissa, joissa on käytetty karboplatiinin ja syklofosfamidin yhdistelmähoitoa, iäkkäille karboplatiinia saaville potilaille kehittyi todennäköisemmin vaikea-asteinen trombositopenia kuin nuoremmille potilaille. Koska munuaisten toiminta heikkenee usein iäkkäillä potilailla, munuaisten toiminta on otettava huomioon annosta määritettäessä.

Kuulotoiminnot

Karboplatiinihoidon aikana on ilmoitettu auditiivisia vaikutuksia. Ototoksisuus saattaa olla tavallista huomattavampaa lapsilla ja se on todennäköisempää potilailla, joita on aikaisemmin hoidettu sisplatiinilla. Kuulokäyrän mittaamista on harkittava.

Viiästyntä kuulon menetystä on raportoitu pediatriisilla potilailla. Pitkäaikaista audiometristä kuulonseurantaa suositellaan tässä potilasryhmässä.

Muuta

Elävien tai elävien heikennettyjen rokotteiden anto potilaille, joiden immuunivaste on heikentynyt kemoterapeuttisten aineiden (kuten karboplatiinin) käytön seurauksena saattaa aiheuttaa vakavia tai kuolemaan johtavia infektioita. Elävien rokotteiden antoa karboplatiinia saaville potilaille on vältettävä. Tapettuja tai inaktivoituja taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voidaan antaa, mutta vaste tällaisille rokotteille saattaa jäädä tavallista heikommaksi.

Carboplatin Accord -valmisteen käyttövalmiiksi saattamisessa ja annossa ei saa käyttää alumiinia sisältäviä välineitä (ks. kohta 4.5).

Karboplatiinin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu, mutta vaikutusmekanismiltaan ja mutageenisuudeltaan samanlaisten yhdisteiden on raportoitu olevan karsinogeenisia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Karboplatiini saattaa reagoida alumiinin kanssa ja tällöin muodostuu mustaa sakkaa. Lääkkeen valmistuksessa ja annossa ei saa käyttää neuloja, ruiskuja, katetreja tai infuusiolaitteistoja, jotka sisältävät mahdollisesti karboplatiinin kanssa kosketuksiin joutuvia alumiinisia osia.

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.

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista

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

Samanaikaista käyttöä ei suositella

- Elävät, heikennetyt rokotteet (paitsi keltakuume): systeemisen, mahdollisesti hengenvaarallisen taudin riski. Riski on erityisen suuri potilailla, joiden immuunijärjestelmä on jo heikentynyt perussairaudesta. Inaktivoitua rokotetta on käytettävä mahdollisuuksien mukaan (polio).
- Fenytoiini, fosfenytoini: Kouristusten pahentumisen riski sytostaatin heikentäessä fenytoiinin imeytymistä, tai sytostaatin toksisuuden lisääntyminen tai vaikutuksen heikkeneminen fenytoiinin lisäessä maksan aineenvaihduntaa.

Samanaikaisessa käytössä huomioitava

- Siklosporiini (ja yleistäen takrolimuusi ja sirolimuusi): Liiallinen immunosuppressio, johon liittyy lymfoproliferaation riski.
- Samanaikainen hoito nefrotoksisilla tai ototoksisilla lääkkeillä, kuten aminoglykosideilla, vankomysiinillä, kapreomysiinillä ja diureeteilla, voi lisätä tai pahentaa toksisuutta erityisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, mikä on seurausta karboplatiinihoidon aiheuttamista muutoksista munuaispuhdistumassa.
- Loop-diureetit: Karboplatiinin samanaikainen käyttö loop-diureettien kanssa on huomioitava kumulatiivisen nefrotoksisuuden ja ototoksisuuden vuoksi.

Annokset ja aikataulu karboplatiinin ja muiden myelosuppressiivisten lääkeaineiden yhdistelmähoidossa on suunniteltava huolella, jotta voidaan minimoida haittavaikutukset.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tulemistä karboplatiinihoidon aikana ja käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 6 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen.

Karboplatiinihoitoa saavia sukukypsiä miehiä neuvotaan käyttämään tehokasta ehkäisyä ja välttämään lapsen siittämistä hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Raskaana oleville naisille ei ole tehty kontrolloituja tutkimuksia. Karboplatiini voi aiheuttaa vakavia synnynnäisiä epämuodostumia, jos sitä annetaan raskaana oleville naisille (ks. kohta 5.3).

Sekä karboplatiinia saaville miehille että naisille on kerrottava, että hoito voi vaikuttaa haitallisesti lisääntymiskykyyn (ks. kohta 5.3). Karboplatiinia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei naisen kliininen tila vaadi karboplatiinihoitoa.

Imetys

Karboplatiinia ja sen aktiivisia metaboliitteja on havaittu hoidettujen äitien rintamaidossa. Lapsen kohdistuvien mahdollisten vakavien haittavaikutusten vuoksi imetys on keskeytettävä hoidon ajaksi ja vähintään 1 kuukauden ajaksi viimeisen annoksen jälkeen, tai hoito on keskeytettävä ottaen huomioon lääkkeen merkitys äidille.

Hedelmällisyys

Karboplatiinihoito voi heikentää miesten ja naisten hedelmällisyyttä. Sekä miesten että naisten on kysyttävä neuvoa hedelmällisyyden säilyttämisestä ennen hoidon aloittamista.

Antineoplastista hoitoa saavilla potilailla voi ilmetä sukurauhasten suppressiota, josta seuraa amenorrea tai atsoospermia. Karboplatiinia saavia potilaita on varoitettava tästä mahdollisuudesta. Nämä vaikutukset näyttävät liittyvän annostukseen ja hoidon keston ja saattavat olla peruuttamattomia. Kivesten tai munasarjojen toiminnan heikkenemisen ennustaminen on vaikeaa, sillä usein käytetään useiden antineoplastisten lääkeaineiden yhdistelmiä, mikä vaikeuttaa yksittäisten lääkeaineiden vaikutusten arviointia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty, mutta karboplatiini saattaa aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua, näköhäiriöitä ja ototoksisuutta. Potilaita on sen vuoksi varoitettava näiden oireiden mahdollisesta vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Raportoitujen haittavaikutusten esiintyvyys perustuu karboplatiini-injektioliuosta ainoana lääkeaineena saaneiden 1 893 potilaan kumulatiiviseen tietokantaan sekä valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen käyttökokemukseen.

Luettelo on esitetty elinjärjestelmittäin, MedDRA preferred term -termistön sekä esiintyvyyden mukaan seuraavia yleisyysluokkia käyttäen:

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 ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	MedDra-termi
Hyvän- ja pahanlaatuiset ja määrittelemättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Tuntematon	Hoitoon liittyvä sekundaarinen maligniteetti
Infektiot	Yleinen	Infektiot*
	Tuntematon	Keuhkokuume
Veri ja imukudos ^a	Hyvin yleinen	Trombosytopenia, neutropenia, leukopenia, anemia
	Yleinen	Verenvuoto*
	Tuntematon	Luuytimen vajaatoiminta, kuumeinen neutropenia, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, hemolyyttinen anemia ^a , **
Immuunijärjestelmä ^a	Yleinen	Yliherkkyys, anafylaktoidinen reaktio
	Harvinainen	Angioedeema
Aineenvaihdunta ja ravitsemus ^a	Tuntematon	Nestehukka, anoreksia, tuumorilyysioireyhtymö, hyponatremia
Hermosto	Yleinen	Perifeerinen neuropatia ^a , parestesiat ^a , jänneheijasteiden heikentyminen ^a , aistihäiriöt ^a , makuuain häiriö
	Tuntematon	Aivoverenkiertohäiriö*, korjautuva posteriorinen leukoenkefalopatia (RPLS) ^a , enkefalopatia
Silmät	Yleinen	Näköhäiriö (harvinaisissa tapauksissa näön menetys) ^a
Kuulo ja tasapainoelin	Yleinen	Ototoksisuus ^a
Sydän	Yleinen	Kardiovaskulaarinen häiriö*
	Tuntematon	Sydämen vajaatoiminta*, Kounisin oireyhtymä (vasospastinen allerginen rintakipu)
Verisuonisto	Tuntematon	Embolia*, hypertensio, hypotensio
Maksa ja sappi	Tuntematon	Veno-okklusivinen sairaus** ^a
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengityselimiin liittyvä häiriö, interstitiaalinen keuhkosairaus, bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu
	Yleinen	Ripuli, ummetus, limakalvo-oireet

	Tuntematon	Suutulehdus, haimatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Alopesia, iho-oireet
	Harvinainen	Kesivä ihottuma
	Tuntematon	Nokkosihottuma, ihottuma, punoitus, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Tuki- ja liikuntaelinten sairaus
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Urogenitaalinen häiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Astenia
	Tuntematon	Pistoskohdan nekroosi, pistoskohdan reaktio, pistoskohdan ekstravasaatio, pistoskohdan punoitus, huonovointisuus
Tutkimukset	Hyvin yleinen	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
	Yleinen	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.

**Kuolemaan johtavat tapahtumat mukaan lukien

^a Katso kohta 4.4

Veri ja imukudos

Myelosuppressio on karboplatiini-injektion annosta rajoittava toksinen reaktio. Potilailla, joiden arvot lähtötilanteessa ovat normaalit, trombositopeniaa (verihiutaleiden määrä alle 50 000/mm³) esiintyy 25 %:lla potilaista, neutropeniaa (granulosyyttien määrä alle 1 000/mm³) 18 %:lla potilaista ja leukopeniaa (valkosolunäärä alle 2 000/mm³) 14 %:lla potilaista. Arvot ovat yleensä alimmillaan päivänä 21. Karboplatiini-infusionesteen käyttö yhdessä muiden myelosuppressiivisten yhdisteiden tai hoitomuotojen kanssa voi pahentaa myelosuppressiota.

Myelotoksisuus on vaikeampaa aiemmin hoitoa saaneilla potilailla, etenkin sisplatiinihoitoa saaneilla ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Myös leukopenian ja trombositopenian lisääntymistä on esiintynyt potilailla, joiden toimintakyky on heikentynyt. Nämä vaikutukset ovat yleensä palautuvia, mutta ne ovat kuitenkin johtaneet infektiokomplikaatioihin 4 %:lla ja verenvuotokomplikaatioihin 5 %:lla karboplatiinihoitoa saaneista potilaista. Komplikaatiot ovat johtaneet potilaan kuolemaan alle 1 %:lla potilaista.

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

Myelosuppressio voi esiintyä vaikeampana ja pitkäkestoisempana potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, aiempi myelosuppressiivinen hoito, huono suorituskyky tai ikää yli 65 vuotta.

Karboplatiinin monoterapiassa suurimmilla siedetyillä annoksilla esiintyy noin kolmanneksella potilaista trombositopeniaa alimpien trombositotilavuuksien ollessa alle $50 \times 10^9/l$. Alimmat arvot mitataan yleensä päivinä 14–21 ja palautuminen tapahtuu 35 päivän sisällä hoidon aloittamisesta.

Leukopeniaa esiintyy noin 20 %:lla potilaista ja alimmat arvot saavutetaan yleensä päivinä 14–28. Palautuminen on hitaampaa ja tapahtuu yleensä 42 päivän sisällä hoidon aloittamisesta. Neutropeniaa, jossa granulosityttien määrä laskee alle $1 \times 10^9/l$, esiintyy noin viidenneksellä potilaista.

Hemoglobiinin laskua alle 95 g/l on havaittu 48 %:lla potilaista, joiden hemoglobiinin lähtöarvo oli normaali.

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)

Akutteja sekundaarisia maligniteetteja on raportoitu karboplatiinia sisältävien sytostaattiyhdistelmähoitojen jälkeen.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinaiset: Keuhkofibroosi, jonka oireita ovat puristava tunne rinnassa sekä hengenahdistus. Tämä on otettava huomioon, jos keuhko-oireina ilmenevä yliherkkyys on suljettu pois (ks. jäljempänä oleva kohta Yleisoireet).

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. Pahoinvointi ja oksentelu alkavat 6–12 tuntia karboplatiinin annon jälkeen. Vaikutukset häviävät yleensä 24 tunnin kuluessa hoidon päättyttyä, ja niitä voidaan yleensä lievittää tai ehkäistä pahoinvointilääkityksellä. Oksentelua esiintyy todennäköisemmin, kun karboplatiinia annetaan yhdessä muiden oksentelua aiheuttavien yhdisteiden kanssa.

Muita ruoansulatuskanavan hättävaihtuksia olivat kipu (8 % potilaista) ja ripuli ja ummetus (6 % potilaista). Krampeja on myös raportoitu.

Hermosto

Perifeeristä neuropatiaa (lähinnä parestesioita 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.

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

Neurologisten hättävaihtusten kokonaisesiintyvyys näyttää olevan suurentunut karboplatiiniyhdistelmähoitoa saavilla potilailla. Tämä saattaa liittyä myös pidempään kumulatiiviseen altistukseen. Ennen hoitoa esiintynyt parestesia, etenkin sisplatiinista johtuva, voi jatkua tai pahentua karboplatiinihoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Silmät

Näköhäiriöt, mukaan lukien sokeus, liittyy tavallisesti suureen hoitoannokseen munuaisten

vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Kuulo ja tasapainoelin

Hyvin yleiset: Kuulohäiriöitä puhealueen ulkopuolella, joihin kuului kuulon heikentyminen korkean taajuuden alueella (4 000–8 000 Hz), havaittiin sarjassa audiometrisiä tutkimuksia 15 %:lla potilaista. Hyvin harvinaisia huonokuuloisuustapauksia on raportoitu.

Yleiset: Myös tinnitusta on raportoitu yleisesti. Jos sisplatiini on jo vaurioittanut potilaan kuuloelimiä, karboplatiinihoito voi joskus pahentaa kuulovaurioita edelleen. Kliinisesti merkittävää kuulontarkkuuden alentumista on todettu lapsilla, jotka ovat saaneet suosituksia suurempia karboplatiiniannoksia yhdessä muiden ototoksisten lääkkeiden kanssa.

Maksa ja sappi

Maksan toiminnan muutoksia havaittiin potilailla, joiden lähtöarvot olivat normaalit. Tällaisia muutoksia olivat muun muassa kokonaisbilirubiinin kohoaminen 5 %:lla potilaista, ASAT-arvon kohoaminen 15 %:lla potilaista ja alkaliinifosfataasiarvon nousu 24 %:lla potilaista. Muutokset olivat yleensä lieviä ja korjautuivat noin puolella potilaista.

Yksittäisillä potilailla, jotka saivat hyvin korkeita karboplatiiniannoksia ja joille oli tehty autologinen luuydinsiirto, havaittiin maksan toimintakoearvojen vaikea-asteista suurenemista.

Akuuttia fulminanttia maksasolunekroosia esiintyi joissain tapauksissa suurten karboplatiiniannosten jälkeen.

Hyvin yleiset: Alkalisen fosfataasin nousu on yleisempää kuin ASAT-, ALAT- tai kokonaisbilirubiiniarvojen nousu. Useimmat näistä poikkeavuuksista palautuvat itsestään hoidon aikana.

Harvinaiset: Vakavaa maksan vajaatoimintaa (mukaan lukien akuuttia maksanekroosia) on raportoitu suosituksia ylittävien karboplatiiniannosten käytön jälkeen.

Munuaiset ja virtsatiet

Tavanomaisia annoksia käytettäessä munuaistoiminnan häiriöt ovat olleet melko harvinaisia, vaikka karboplatiinia on annettu ilman runsasta nesteytystä ja/tai tehostettua diureesia. Seerumin kreatiinipitoisuuden suurenemista esiintyy 6 %:lla potilaista, veren ureatyypipitoisuuden suurenemista 14 %:lla ja veren virtsahappopitoisuuden suurenemista 5 %:lla potilaista. Vaikutukset ovat yleensä lieviä ja korjautuvia noin puolella potilaista. Kreatiinipuhdistuma on osoittautunut herkimmäksi munuaistoiminnan mittariksi karboplatiinihoitoa saavilla potilailla. Kreatiinipuhdistuma pienenee karboplatiini-injektiohoidon aikana 27 %:lla potilaista, joiden lähtöarvo on vähintään 60 ml/min. Munuaistoiminnan heikentyminen on todennäköisempää potilailla, joilla on aikaisemmin esiintynyt sisplatiinihoidon aiheuttamaa munuaistoksisuutta.

Hyvin yleiset: Munuaistoksisuus ei yleensä rajoita annosta karboplatiinia saavilla potilailla eikä vaadi ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä kuten suurivolyymista nestehoitoa tai pakotettua diureesia.

Yleiset: Munuaistoiminnan heikkenemistä eli kreatiinipuhdistuman alenemista alle 60 ml/min.

Immuunijärjestelmä

Anafylaktistyyppisiä reaktioita, jotka voivat toisinaan johtaa potilaan kuolemaan, saattaa esiintyä muutamien minuuttien kuluessa valmisteen antamisen jälkeen: kasvojen turvotus, hengenahdistus, takykardia, matala verenpaine, nokkosihottuma, anafylaktinen sokki, bronkospasmi.

Kuumetta ilman selvää syytä on myös raportoitu.

Iho ja ihonalainen kudosis

Punoittavaa ihottumaa, kuumetta ja kutinaa on myös havaittu. Nämä olivat sisplatiinihoidon jälkeen havaittujen reaktioiden kaltaisia, mutta muutamiiin tapauksiin ei liittynyt ristireaktiota.

Tutkimukset

Seerumin natriumpitoisuus pieneni 29 %:lla, kaliumpitoisuus 20 %:lla, kalsiumpitoisuus 22 %:lla ja magnesiumpitoisuus 29 %:lla potilaista. Etenkin varhaisvaiheen hyponatremiaa on raportoitu. Elektrolyyttien väheneminen on vähäistä eikä siihen tavallisesti liity kliinisiä oireita.

Sydän

Yksittäisissä tapauksissa on raportoitu kardiovaskulaarisia tapahtumia (sydämen vajaatoiminta, embolia) sekä aivoverisuonitapahtumia.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Injektiokohdan reaktioita (polte, kipu, punoitus, turvotus, nokkosihottuma, nekroosi ekstravasaation yhteydessä) on raportoitu.

Kuumetta, vilunväristyksiä sekä limakalvotulehdusta on ilmennyt joissain tapauksissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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

Kliinisissä tutkimuksissa ei tapahtunut yhtään yliannostusta.

Oireet:

Oireita saattavat olla myelosuppressio, munuaisten, maksan ja kuulon toimintojen heikkeneminen.

Raportit karboplatiiniannoksilla 1 600 mg/m² viittaavat erittäin sairaisiin potilaisiin, joille on kehittynyt ripuli ja alopesia. Suositeltua suurempien karboplatiiniannosten käyttäminen on yhdistetty näön menetykseen (ks. kohta 4.4).

Hoito:

Erityistä vastalääkettä karboplatiinille ei ole. Potilas saattaa kuitenkin tarvita tukihoitoa myelosuppressioon, munuaisten, maksan ja kuuloaistin toimintojen heikkenemiseen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset aineet, platinayhdisteet,
ATC-koodi: L01X A02

Kuten sisplatiini, karboplatiiniin muodostaa ristsidoksia lääkeaineelle altistuneiden solujen DNA:n yhden juosteen sisällä ja vastakkaisten juosteiden välillä. DNA-reaktiivisuus korreloi sytotoksisuuden kanssa.

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

5.2 Farmakokineetiikka

Ihmisellä karboplatiinin annon jälkeen sekä platinan kokonaispitoisuus että vapaan ultrasuodattuvan platinan pitoisuus plasmassa ovat lineaarisessa suhteessa annokseen. Platinan kokonaispitoisuus-aikakäyrän alle jäävä alue on myös lineaarisessa suhteessa annokseen kreatiniinipuhdistuman ollessa ≥ 60 ml/min.

Toistuva annostus neljänä peräkkäisenä päivänä ei aiheuttanut platinan kumuloitumista plasmassa.

Imeytyminen

Yhden tunnin mittaisen infuusion (20–520 mg/m²) jälkeen kokonaisplatinan ja vapaan (ultrasuodattuvan) platinan pitoisuudet pienenevät kahdessa vaiheessa ensimmäisen asteen kinetiikan mukaisesti. Vapaalla platinalla initiaalinen (t-alfa) puoliintumisaika on noin 90 minuuttia ja myöhemmän vaiheen (t-beeta) puoliintumisaika noin 6 tuntia. Kaikki vapaa platina on karboplatiinin muodossa annostelun jälkeisten ensimmäisten 4 tunnin aikana.

Jakautuminen

Karboplatiinin sitoutuminen proteiiniin saavuttaa 85–89 %:n tason 24 tunnin kuluessa annostelusta, mutta ensimmäisten 4 tunnin kuluessa vain enintään 29 % annoksesta on sitoutunut proteiiniin. Karboplatiinin muuttuneen farmakokineetiikan takia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla saattaa annoksen muuttaminen olla tarpeen.

Eliminoituminen

Karboplatiini erittyy pääasiassa glomerulaarisen suodattumisen kautta virtsaan. 24 tunnin kuluessa 65 % annoksesta on erittynyt virtsaan. Suurin osa lääkkeestä erittyy ensimmäisten kuuden tunnin aikana. Noin 32 % annetusta karboplatiiniannoksesta erittyy muuttumattomana.

Lapsipotilailla karboplatiinin puhdistuman on raportoitu vaihtelevan 3–4-kertaisesti. Kirjallisuudesta saatu tieto viittaa siihen, että munuaisten toiminta voi vaikuttaa puhdistuman vaihteluun samoin kuin aikuisillakin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karboplatiiniin on osoitettu olevan alkio toksinen ja teratogeeninen rotilla (ks. kohta 4.6). Se on mutageeninen *in vivo* ja *in vitro*. Karboplatiinin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu, mutta vaikutusmekanismiltaan ja mutageenisuudeltaan samanlaisten yhdisteiden on raportoitu olevan karsinogeenisia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Karboplatiini saattaa reagoida alumiinin kanssa muodostaen mustaa sakkaa. Alumiiniosia sisältäviä injektioneuloja, ruiskuja, katetreja ja infuusiolaitteita, jotka saattavat joutua kosketuksiin karboplatiinin kanssa, ei saa käyttää karboplatiinin käyttövalmiiksi saattamiseen tai antoon. Sakka voi johtaa antineoplastisen teho heikkenemiseen (ks. kohta 4.5).

6.3 Kestoaika

Avaamaton pakkaus:

2 vuotta

Laimennettu liuos:

Valmiste säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tuntia huoneenlämmössä ja 30 tuntia 2–8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta tuote on käytettävä välittömästi. Jos laimennosta ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eikä 24 tunnin säilytysaikaa 2–8 °C:ssa saa normaalisti ylittää paitsi, jos laimentaminen on tapahtunut valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C:ssa. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun valmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Carboplatin Accord -valmiste toimitetaan tyyppin I kullanuskeasta lasista valmistetuissa 5 ml:n, 15 ml:n, 50 ml:n tai 100 ml:n injektiopulloissa, jotka sisältävät joko 5 ml, 15 ml, 45 ml tai 60 ml infuusiokonsentraattia. Injektiopullot on suljettu harmaalla klorobutyyl- tai silikonidulla kumitulpalla ja alumiinisella repäisykorkilla.

Yksi lasinen injektiopullo pahvirasiassa

Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 50 mg karboplatiinia (10 mg/ml).

Yksi 15 ml:n injektiopullo sisältää 150 mg karboplatiinia (10 mg/ml).

Yksi 50 ml:n injektiopullo sisältää 450 mg karboplatiinia (10 mg/ml).

Yksi 100 ml:n injektiopullo sisältää 600 mg karboplatiinia (10 mg/ml).

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Valmiste on tarkoitettu käytettäväksi vain kerta-annoksena.

Kontaminaatio

Jos karboplatiinia joutuu silmiin tai iholle, alue on pestävä runsaalla vedellä tai tavanomaisella keittosuolaliuoksella. Ihon ohimenevän pistelyn hoitoon voidaan käyttää mietoa voidetta. Jos valmistetta joutuu silmiin, on käännyttävä lääkärin puoleen.

Hävittäminen

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Laimentaminen

Ennen infuusion aloittamista valmiste on laimennettava 5-prosenttisellä (50 mg/ml) glukoosi- tai 0,9-prosenttisellä (9 mg/ml) natriumkloridiliuoksella. Alhaisin vahvuus, johon karboplatiini voidaan laimentaa, on 0,5 mg/ml.

Ohjeet antineoplastisten aineiden turvalliseen käsittelyyn:

- 1 Karboplatiinin käyttövalmiiksi saattamisen saa tehdä vain ammattihenkilöstö, jolla on koulutus kemoterapia-aineiden turvalliseen käsittelyyn.
- 2 Valmiste tulee laimentaa siihen varatussa tilassa.
- 3 Suojakäsineitä tulee käyttää.
- 4 On varottava, että lääkevalmistetta ei joudu silmiin. Jos ainetta kuitenkin joutuu silmiin, silmät on huuhdeltava vedellä ja/tai keittosuolaliuoksella.
- 5 Raskaana olevien ei tule käsitellä sytotoksisia aineita.
- 6 Kaikki sytotoksisten lääkevalmisteiden valmistuksessa ja/tai laimennuksessa käytetyt välineet (ruiskut, neulat jne.) on hävitettävä riittävää varovaisuutta ja asianmukaisia varotoimia noudattaen. Käyttämätön tuote ja jätemateriaali voidaan hävittää kahdessa sisäkkäisessä suljetussa polyeteenipussissa polttamalla ne 1000 °C:n lämpötilassa. Nestemäinen jäte voidaan huuhdella runsaalla vedellä.
- 7 Työskentelypinnat tulee suojata kertakäyttöisellä, muovitetulla imupaperilla.
- 8 Kaikkien ruiskujen ja letkustojen tulee olla Luer-Lock-liittimillä varustettuja. Suurilumenisia neuloja suositellaan paineen ja mahdollisen aerosolinmuodostuksen minimoimiseksi. Aerosolin muodostumista voidaan vähentää myös käyttämällä ilmastointineuloja.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23562

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.04.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.11.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.10.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Carboplatin Accord 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg karboplatin.

Varje 5 ml injektionsflaska innehåller 50 mg karboplatin.

Varje 15 ml injektionsflaska innehåller 150 mg karboplatin.

Varje 45 ml injektionsflaska innehåller 450 mg karboplatin.

Varje 60 ml injektionsflaska innehåller 600 mg karboplatin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

En klar, färglös till svagt ljusgul vätska, fri från partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Carboplatin är indicerat hos vuxna för behandling av:

1. långt framskridet äggstockskarcinom av epitelialt ursprung som:

(a) första linjens behandling

(b) andra linjens behandling om annan behandling inte varit framgångsrik

2. småcellig lungcancer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos för ej tidigare behandlade vuxna med normal njurfunktion, dvs.

kreatininclearance > 60 ml/min, är 400 mg/m² som en kort intravenös engångsdos som ges som 15 till 60 minuters infusion. Dosen kan även beräknas enligt Calverts formel, som visas nedan:

$Dos (mg) = \text{planerad AUC (mg/ml x min)} \times [GFR \text{ ml/min} + 25]$

Dos (mg) = planerad AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]		
Planerad AUC	Planerad cellgiftsbehandling	Patientens behandlingsstatus
5-7mg/ml x min	karboplatin som monoterapi	ingen tidigare behandling
4-6 mg/ml x min	karboplatin som monoterapi	tidigare behandling
4-6 mg/ml x min	karboplatin plus cyklofosamid	ingen tidigare behandling

Obs! Med Calverts formel beräknas totaldosen med karboplatin i mg, inte mg/m².

Behandlingen ska inte upprepas inom 4 veckor efter senaste karboplatinkur och/eller innan neutrofilantalet är minst 2 000 celler/mm³ och trombocytantalet är minst 100 000 celler/mm³.

Initialdosen bör minskas med 20-25 % hos patienter med riskfaktorer som tidigare behandling med benmargshämmande läkemedel och/eller nedsatt allmäntillstånd (ECOG-Zubrod 2-4 eller Karnofsky under 80).

För att underlätta framtida doseringsjusteringar och tidpunkter för behandling med karboplatin bör hematologiskt nadir fastställas genom veckovisa blodkroppsräkningar under de första behandlingskurerna.

Nålar eller intravenösa administrationsset som innehåller aluminiumdelar som kan komma i kontakt med karboplatininjektion ska inte användas för beredning eller administrering. Aluminium reagerar med karboplatininjektion och orsakar fällning och/eller minskad effekt.

Säkerhetsåtgärderna för farliga substanser ska beaktas vid beredning och administrering. Beredning måste utföras av personal som har fått utbildning i säker användning och som bär skyddshandskar, ansiktsmask och skyddskläder.

Nedsatt njurfunktion:

Hos patienter med nedsatt njurfunktion ska dosen av karboplatin minskas (se Calverts formel) och hematologiskt nadir och njurfunktion ska övervakas.

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

Kreatininclearance vid baslinjen	Initial dos (dag 1)
41-59 ml/min	250 mg/m ² intravenöst
16-40 ml/min	200 mg/m ² intravenöst

Det finns inte tillräckliga data om användningen av karboplatininjektion hos patienter med kreatininclearance på 15 ml/min eller därunder för att behandlingsrekommendationer ska kunna fastställas.

Samtliga ovanstående dosrekommendationer gäller den initiala behandlingskuren. Efterföljande doser ska justeras baserat på patientens tolerans och acceptabel nivå av benmargshämning.

Kombinationsbehandling:

För att utnyttja karboplatin optimalt i kombination med andra benmargshämmande läkemedel måste dosen anpassas till den specifika kombinationsbehandlingen och behandlingsschemat.

Äldre population:

Hos patienter över 65 år måste karboplatindosen anpassas efter allmäntillståndet, både under den första behandlingen och vid senare behandlingar.

Pediatrik population:

Säkerhet och effekt hos barn och ungdomar har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Det finns inte tillräckligt med information för att kunna ge dosrekommendationer till den pediatrikska populationen.

Administreringssätt

Carboplatin Accord ska endast ges intravenöst. Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Karboplatin är kontraindicerat vid:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- patienter med allvarlig benmärgshämning
- patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min) om inte läkare och patient bedömer att de potentiella fördelarna med behandlingen överväger riskerna
- patienter med blödande tumörer
- samtidig användning av vaccin mot gula febern (se avsnitt 4.5)
- patienter med anamnes på svår allergisk reaktion mot andra platinaföreningar.

Dosjustering kan innebära att läkemedlet kan användas vid lätt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

4.4 Varningar och försiktighet

Karboplatin ska bara administreras under övervakning av en behörig läkare som har erfarenhet av användning av kemoterapeutiska medel. Utrustning för diagnostik och behandling bör finnas lätt tillgängliga för tillsyn av behandling och hantering av eventuella komplikationer.

Perifert blodkroppsvärde, neurologiska kontroller liksom njur- och leverfunktionstester ska kontrolleras noggrant. Blodkroppsräkning ska utföras innan behandling med karboplatin påbörjas och varje vecka därefter. Läkemedlet ska sättas ut vid onormal hämning av benmärgen eller om avvikande njur- eller leverfunktion observeras.

Karboplatinkurer ska i allmänhet inte upprepas oftare än var 4:e vecka för att säkerställa att nadir har uppkommit i blodkroppsräkning och att återhämtning till tillfredsställande nivå har uppnåtts.

Toxicitetens uppkomst, svårighetsgrad och omfattning är troligtvis större hos patienter som tidigare fått omfattande behandling med läkemedlet för sjukdomen eller med cisplatin, har nedsatt funktionsstatus och har hög ålder. Njurfunktionsparametrar ska bedömas före, under och efter behandling med karboplatin.

Hematologisk toxicitet

Leukopeni, neutropeni och trombocytopeni är dosberoende och dosbegränsande. Perifert blodkroppsvärde ska övervakas under karboplatinbehandling. Detta kontrollerar toxicitet och hjälper till att fastställa nadir och återhämtning av hematologiska parametrar och efterföljande dosjusteringar. Mediandag för nadir är dag 21 hos patienter som får karboplatin i monoterapi och dag 15 hos patienter som får karboplatin i kombination med andra kemoterapeutiska medel. Generellt ska enstaka intermittenta kurer med karboplatin inte upprepas förrän leukocyttallet, neutrofiltalet och trombocyttalet har normaliserats. Om neutrofiltalet sjunker till under 2 000 celler/mm³ eller trombocyttalet är under 100 000 celler/mm³ ska uppskjutande av karboplatinbehandling tills benmärgsåterhämtning är tydlig övervägas. Denna återhämtning tar vanligtvis 5-6 veckor. Transfusioner kan bli nödvändiga och dosminskningar rekommenderas för efterföljande behandling.

Patienter med allvarlig och persisterande benmärgshämning löper hög risk att drabbas av infektiösa komplikationer, inklusive dödsfall (se avsnitt 4.8). Vid sådana händelser ska behandlingen med karboplatin avbrytas och dosändring eller utsättning övervägas.

Benmärgshämning som en följd av karboplatinbehandling har ett nära samband med läkemedlets njurclearance. Hos patienter med avvikande njurfunktion eller som får samtidig behandling med nefrotoxiska läkemedel kan benmärgshämning, särskilt trombocytopeni, således vara svårare eller mer långvarig. Initiala karboplatindoser hos dessa patientgrupper ska minskas på lämpligt sätt (se avsnitt 4.2) och effekterna ska övervakas noggrant genom täta kontroller av blodkroppsräkning mellan kurena.

Benmärgshämmande effekter kan vara additiva till effekterna av samtidig kemoterapi. Kombinationsbehandling med karboplatin och andra benmärgshämmande läkemedel måste planeras mycket noga vad avser doser/tidpunkter för att minimera additiva effekter.

Anemi är vanligt förekommande och kumulativ men sällan transfusionskrävande.

Hemolytisk anemi med förekomst av serologiska läkemedelsinducerade antikroppar har rapporterats hos patienter som fått behandling med karboplatin. Denna händelse kan vara livshotande.

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Akut promyeloisk leukemi och myelodysplastiskt syndrom (MDS)/akut myeloisk leukemi (AML) har rapporterats flera år efter behandling med karboplatin och andra cellgifter.

Hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS)

Hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) är en livshotande biverkning. Karboplatin ska sättas ut vid första tecken på mikroangiopatisk hemolytisk anemi, såsom snabbt sjunkande hemoglobin med samtidig trombocytopeni, förhöjt serumbilirubin, serumkreatinin, blodureakväve eller laktatdehydrogenas (LDH). Det är inte säkert att njursvikt är reversibel vid utsättning av behandlingen och dialys kan krävas.

Allergiska reaktioner

Liksom med andra platinabaserade läkemedel kan allergiska reaktioner uppträda, oftast under administrering, och göra det nödvändigt att avbryta infusionen. Patienterna ska övervakas noggrant och lämplig symtomatisk behandling (inklusive antihistaminer, adrenalin och/eller glukokortikoider) måste också sättas in i sådana fall. Korsreaktioner, ibland med dödlig utgång, har rapporterats med samtliga platinaföreningar (se avsnitt 4.3 och 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

Försämrad njurfunktion kan uppkomma under behandling med karboplatin. Förekomsten och svårighetsgraden av nefrotoxicitet kan öka hos patienter som har nedsatt njurfunktion innan karboplatinbehandlingen. Det är oklart om detta kan bemästras med ett lämpligt hydreringsprogram, men minskad dos eller avbrott i behandlingen kan krävas om tester av njurfunktionen uppvisar allvarliga förändringar. Det är större risk för försämrad njurfunktion hos patienter som tidigare har utvecklat nefrotoxicitet på grund av behandling med cisplatin.

Venös ocklusiv leversjukdom

Fall av venös ocklusiv leversjukdom har rapporterats, i vissa fall med dödlig utgång. Patienter bör övervakas med avseende på tecken och symtom på nedsatt leverfunktion eller portahypertension utan uppenbart samband med levermetastaser.

Tumörlyssyndrom (TLS)

Vid uppföljning efter marknadsföring har tumörlyssyndrom (TLS) rapporterats hos patienter efter användning av karboplatin i monoterapi eller i kombination med andra kemoterapeutiska medel. Patienter med hög risk för TLS, t.ex. patienter med hög proliferativ aktivitet, hög tumörbörda och hög känslighet för cytotoxiska medel, ska övervakas noga och lämpliga åtgärder vidtas.

Neurologisk toxicitet

Även om perifer neurologisk toxicitet i allmänhet är vanlig och mild, begränsad till parestesi och minskade djupa senreflexer, är frekvensen högre hos patienter som är äldre än 65 år och/eller hos patienter som tidigare behandlats med cisplatin. Övervakning och neurologiska undersökningar ska utföras regelbundet.

Synstörningar, inklusive synförlust, har rapporterats efter användning av karboplatin i högre doser än de som rekommenderas för patienter med nedsatt njurfunktion. Synen förefaller återhämta sig helt eller i betydande grad inom några veckor efter utsättning av sådana höga doser.

Reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom (RPLS)

Fall av reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom (RPLS) har rapporterats hos patienter som fått karboplatin i kombination med kemoterapi. RPLS är en sällsynt, reversibel (efter utsättning av behandlingen), neurologisk sjukdom med snabbt förlopp som kan omfatta krampanfall, hypertoni, huvudvärk, förvirring, blindhet och andra synstörningar samt neurologiska störningar (se avsnitt 4.8). Diagnosen RPLS bekräftas med bilddiagnostik av hjärnan, företrädesvis MRT (magnetisk resonanstomografi).

Geriatrisk användning

I studier med karboplatin i kombination med cyklofosamid löpte äldre patienter större risk att utveckla allvarlig trombocytopeni än yngre patienter. Eftersom njurfunktionen ofta är nedsatt hos äldre ska njurfunktionen beaktas när dosen fastställs (se avsnitt 4.2).

Hörselfunktioner

Hörselnedsättning har rapporterats under behandling med karboplatin. Ototoxicitet kan vara mer uttalad hos barn och är troligare hos patienter som tidigare behandlats med cisplatin. Audiogram bör övervägas.

Fall med hörselnedsättning med fördröjd debut har rapporterats hos pediatrika patienter. För denna population rekommenderas långvarig audiometrisk uppföljning.

Övrigt

Administrering av levande eller levande försvagade vacciner till patienter med nedsatt immunförsvar på grund av kemoterapeutiska läkemedel, inklusive karboplatin, kan leda till allvarliga eller dödliga infektioner. Vaccination med levande vaccin ska undvikas hos patienter som får karboplatin. Avdödade eller inaktiverade vacciner kan ges men svaret på sådana vacciner kan vara reducerat.

Utrustning som innehåller aluminium bör inte användas vid beredning och administrering av Carboplatin Accord (se avsnitt 4.5).

Karcinogenicitet hos karboplatin har inte studerats, men karcinogena egenskaper hos föreningar med liknande mekanismer och mutagenicitet har rapporterats.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Karboplatin kan interagera med aluminium och bilda en svart fällning. Kanyler, sprutor, katetrar eller intravenösa administrationsset, vars delar innehåller aluminium och som kan komma i kontakt med karboplatin, ska inte användas vid beredning eller administrering av läkemedlet.

På grund av den ökade risken för trombos vid tumörsjukdomar används ofta antikoagulationsbehandling. Hos patienter som behandlas med orala antikoagulantia kan tätare INR-kontroller krävas på grund av koagulationsförmågans stora intraindividella variabilitet under sjukdom och den potentiella interaktionen mellan orala antikoagulantia och kemoterapeutiska cancerläkemedel.

Samtidig användning är kontraindicerad

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

Samtidig användning rekommenderas ej

- Levande försvagade vacciner (förutom av gula febern): Risk för systemisk, eventuellt dödlig sjukdom. Risken är förhöjd hos personer som redan har nedsatt immunförsvar på grund av den bakomliggande sjukdomen. Använd ett inaktiverat vaccin om sådant finns (poliomyelit).
- Fenytoin, fosfenytoin: Risk för förvärrade kramper (till följd av att det cytotoxiska läkemedlet minskar absorptionen av fenytoin i tarmen) eller risk för ökad toxicitet eller försämrad effekt av det cytotoxiska läkemedlet (på grund av ökad levermetabolism av fenytoin).

Samtidig användning kan övervägas

- Ciklosporin (och genom extrapolering takrolimus och sirolimus): Kraftig immunhämning med risk för lymfproliferation.
- Samtidig behandling med nefrotoxiska eller ototoxiska läkemedel som aminoglykosider, vankomycin, kapreomycin, och diuretika kan öka eller förvärra toxicitet, särskilt hos patienter med njursvikt, orsakad av karboplatinframkallade förändringar i njurclearance.
- Loopdiuretika: Samtidig användning av karboplatin och loopdiuretika ska ske med försiktighet på grund av den kumulativa nefrotoxiciteten och ototoxicitet.

Kombinationsbehandling med andra benmärgshämmande läkemedel kan kräva dosförändringar eller andra doseringstidpunkter för att minska de additiva myelosuppressiva effekterna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmedel för män och kvinnor

Fertila kvinnor ska rådas att inte bli gravida när de får karboplatin och att använda effektiva preventivmedel under behandlingen med karboplatin och under minst 6 månader efter den sista dosen.

Könsmogna män som behandlas med karboplatin ska använda effektiva preventivmedel och avrådas från att skaffa barn under behandlingen och upp till 3 månader efter behandlingen.

Graviditet

Inga kontrollerade studier på gravida kvinnor har utförts. Karboplatin misstänks orsaka allvarliga missbildningar vid administrering under graviditet (se avsnitt 5.3).

Både män och kvinnor som får karboplatin ska informeras om den eventuella risken för biverkningar på reproduktion (se avsnitt 5.3). Karboplatin ska inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med karboplatin.

Amning

Karboplatin och dessa aktiva metaboliter har identifierats i bröstmjolk hos behandlade mödrar. På grund av risken för allvarliga biverkningar hos ammande barn ska amning avbrytas under behandlingen och under 1 månad efter den sista dosen eller behandlingen avbrytas, med beaktande av vikten av läkemedlet för modern.

Fertilitet

Manlig och kvinnlig fertilitet kan påverkas av behandlingen med karboplatin. Både män och kvinnor bör söka råd om fertilitetsbevarande åtgärder före behandlingen med karboplatin.

Gonadsuppression som kan orsaka amenorré eller azospermi kan inträffa hos patienter som får cellgifter och patienter som får karboplatin ska varnas för denna risk. Dessa effekter förefaller vara relaterade till dos och behandlingslängd och kan vara irreversibla. Möjligheten att förutse graden av nedsättning av testikel- och ovariefunktion kompliceras av att det vanligt förekommande bruket av kombinationer av flera cellgifter, vilket gör det svårt att bedöma effekten av de enskilda substanserna.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av förmågan att köra bil och använda maskiner har utförts. Karboplatin kan emellertid orsaka illamående och kräkningar, synrubbingar och ototoxicitet. Patienter ska informeras om den eventuella effekten av dessa biverkningar kan ha på förmågan att köra bil och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Frekvensen av rapporterade biverkningar bygger på en kumulativ databas med 1 893 patienter som fått karboplatininjektion i monoterapi och på erfarenheter efter godkännande för försäljning.

Listan presenteras efter organsystemklass, föredragen MeDRA-term och frekvens med användning av följande frekvenskategorier:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Systemorganklass	Frekvens	MeDRA-term
Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Ingen känd frekvens	Behandling relaterad till sekundär malignitet
Infektioner och infestationer	Vanliga	Infektioner*
	Ingen känd frekvens	Lunginflammation
Blodet och lymfsystemet ^a	Mycket vanliga	Trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, anemi
	Vanliga	Blödning*
	Ingen känd frekvens	Benmärgssvikt, febril neutropeni, hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS), hemolytisk anemi ^{a,*}

Immunsystemet ^a	Vanliga	Överkänslighet, anafylaktoid reaktion
	Sällsynta	Angioödem
Metabolism och nutrition ^a	Ingen känd frekvens	Dehydratation, anorexi, tumörlyssyndrom, hyponatremi
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Perifer neuropati ^a , parestesi ^a , minskade djupa senreflexer ^a , sensorisk rubbning ^a , dysgeusi
	Ingen känd frekvens	Cerebrovaskulär händelse*, encefalopati, reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom (RPLS) ^a , encefalopati
Ögon	Vanliga	Synstörning (inklusive sällsynta fall av synförlust) ^a
Öron och balansorgan	Vanliga	Ototoxicitet ^a
Hjärtat	Vanliga	Kardiovaskulär sjukdom*
	Ingen känd frekvens	Hjärtsvikt*, Kounis syndrom (vasospastisk allergisk angina)
Blodkärl	Ingen känd frekvens	Emboli*, hypertoni, hypotoni
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Venös ocklusiv sjukdom** ^a
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Besvär i andningsorgan, interstitiell lungsjukdom, bronkospasm
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Kräkningar, illamående, buksmärta
	Vanliga	Diarré, förstoppning, slemhinnebesvär
	Ingen känd frekvens	Stomatit, pankreatit
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Alopeci, hudbesvär
	Sällsynta	Exfoliativ dermatit
	Ingen känd frekvens	Urtikaria, hudutslag, erytem, klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskuloskeletala besvär
Njurar och urinvägar	Vanliga	Urogenitala besvär
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni
	Ingen känd frekvens	Nekros vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, extravasering vid injektionsstället, erytem, sjukdomskänsla
Undersökningar och provtagningar	Mycket vanliga	Sänkt kreatininclearance i njurarna, förhöjd ureahalt i

		blodet, förhöjd halt av alkaliskt fosfat i blodet, förhöjt aspartataminotransferas, avvikande leverfunktionsvärden, sänkt natriumhalt i blodet, sänkt kaliumhalt i blodet, sänkt kalciumhalt i blodet, sänkt magnesiumhalt i blodet.
	Vanliga	Förhöjd bilirubinhalt i blodet, förhöjd kreatininhalt i blodet, förhöjd halt av urinsyra i blodet

* Med dödlig utgång hos <1 %, kardiovaskulära händelser med dödlig utgång hos <1 % inkluderade en kombination av hjärtsvikt, emboli och cerebrovaskulär händelse.

** Inklusive dödliga händelser

^a Se avsnitt 4.4

Blodet och lymfsystemet

Benmärgshämning är den dosbegränsande toxiciteten för karboplatininjektion. Hos patienter med normala baslinjesvärden 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 leukocytantal under 2 000/mm³ hos 14 % av patienterna. Nadir inträffar vanligen dag 21.

Benmärgshämning förvärras när karboplatininjektion kombineras med andra benmärgshämmande behandlingsformer.

Myelotoxicitet är allvarligare hos tidigare behandlade patienter, särskilt hos patienter som tidigare behandlats med cisplatin, samt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Patienter med låg funktionsstatus har också drabbats av ökad leukopeni och trombocytopeni. Även om dessa effekter vanligtvis är reversibla, har de resulterat i infektiösa och hemorragiska komplikationer hos 4 % respektive 5 % av patienterna som givits karboplatininjektion. Dessa komplikationer har lett till döden hos mindre än 1 % av patienterna.

Anemi med hemoglobinvärden under 80 g/l har observerats hos 15 % av patienterna med normala baslinjesvärden. Incidensen av anemi ökar med ökande exponering för karboplatininjektion.

Benmärgshämningen kan vara allvarligare eller mer långvarig hos patienter med nedsatt njurfunktion, patienter som tidigare genomgått omfattande behandling, patienter med dåligt allmäntillstånd och som är äldre än 65 år.

Vid de högsta tolererade doserna med karboplatin som monoterapi, förekommer trombocytopeni, med nadir för trombocytantalet på under 50 x 10⁹/liter, hos cirka en tredjedel av patienterna. Nadir ses normalt dag 14 till 21, med återhämtning inom 35 dagar från behandlingsstart.

Leukopeni har uppträtt hos ca 20 % av patienterna, men återhämtningen från nadir (dag 14-28) kan vara långsammare och inträder normalt inom 42 dagar från behandlingsstart. Neutropeni med granulocytantal under 1 x 10⁹/liter förekommer hos ca 20 % av patienter. Hemoglobinvärden under 95 g/l har observerats hos 48 % av patienter med normala ursprungsvärden.

Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Sekundära, akuta maligniteter efter cytostatiska kombinationsbehandlingar innehållande karboplatin har rapporterats.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Pulmonell fibros som visar sig genom tryck över bröstet och dyspné, vilket bör beaktas om pulmonell överkänslighet har uteslutits (se Allmänna symtom nedan).

Magtarmkanalen

Kräkningar förekommer hos 65 % av patienterna och hos en tredjedel av dem är de svåra. Illamående förekommer hos ytterligare 15 %. Tidigare behandlade patienter (särskilt patienter som tidigare behandlats med cisplatin) förefaller mer benägna att kräkas. Illamående och kräkningar är vanligtvis fördröjda till 6 till 12 timmar efter administrering av karboplatin, är lätta att kontrollera eller förebygga med antiemetika och försvinner inom 24 timmar. Kräkningar är vanligare när karboplatininjektion ges i kombination med andra emetogena substanser.

Övriga besvär i magtarmkanalen var smärta hos 8 % av patienterna, diarré och förstoppning hos 6 % av patienterna. Kramper har också rapporterats.

Centrala och perifera nervsystemet

Perifer neuropati (i huvudsak parestesier och minskade djupa senreflexer) har uppkommit hos 4 % av patienterna som givits karboplatininjektion. Patienter över 65 år och patienter som tidigare behandlats med cisplatin, liksom de som får långvarig behandling med karboplatin, förefaller löpa ökad risk.

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

Den totala frekvensen av neurologiska biverkningar förefaller öka hos patienter som får karboplatininjektion i kombination. Detta kan också vara relaterat till långvarigare kumulativ exponering. Parestesi före behandling, särskilt till följd av behandling med cisplatin, kan kvarstå eller ytterligare försvåras under behandling med karboplatin (se avsnitt 4.4).

Ögon

Synrubbingar, inklusive synförlust, förknippas vanligtvis med behandling i högdos hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Öron och balansorgan

Mycket vanliga: Subklinisk nedsättning av hörsel förmågan inom hörfrekvensområdet (4 000-8 000 Hz), fastställt med audiogram, uppkom hos 15 % av patienterna. Mycket sällsynta fall av hypoakusi har rapporterats.

Vanliga: Tinnitus rapporterades som vanligt. Hörselnedsättning som en följd av behandling med cisplatin kan leda till ihållande eller förvärrade symtom. Vid högre än rekommenderade doser har, i likhet med andra ototoxiska medel, kliniskt signifikant hörselnedsättning rapporterats uppkomma hos pediatrika patienter när karboplatin administreras.

Lever och gallvägar

Förändringar av leverfunktionen hos patienter med normala baslinjesvärden observerades, inklusive ökning av totalt bilirubin hos 5 %, ASAT hos 15 % och alkaliskt fosfat hos 24 % av patienterna. Dessa förändringar var vanligen lätta och var reversibla hos cirka hälften av patienterna.

Hos en begränsad serie patienter förekom kraftigt förhöjda leverfunktionsvärden efter mycket höga

doser av karboplatininjektion och efter autologa benmärgstransplantationer.

Fall av akut, fulminant nekros av leverceller uppkom efter administrering av höga doser av karboplatin.

Mycket vanliga: Halten av alkaliskt fosfatase är förhöjd oftare än ASAT, ALAT eller totalt bilirubin. Majoriteten av dessa avvikelser går tillbaka spontant under behandlingen.

Sällsynta: Allvarlig leversvikt (bl.a. akut levernekros) har rapporterats efter administrering av doser som var högre än de rekommenderade karboplatindoserna.

Njurar och urinvägar

Vid administrering av vanliga doser har utveckling av nedsatt njurfunktion varit mindre vanlig, trots det faktum att karboplatininjektion har givits utan hydrering med stora vätskeolymer och/eller forcerad diures. Förhöjt serumkreatinin förekommer hos 6 % av patienterna, förhöjt blodureakväve hos 14 % och urinsyra hos 5 % av patienterna. Dessa är vanligtvis lätta och är reversibla hos cirka hälften av patienterna. Kreatininclearance har visat sig vara det känsligaste måttet på njurfunktionen hos patienter som får karboplatininjektion. Hos tjugosju procent (27 %) av patienterna med ett baslinjesvärde på 60 ml/min eller högre minskar kreatininclearance under behandling med karboplatininjektion. Nedsatt njurfunktion är mer trolig hos patienter som tidigare upplevt nefrotoxicitet som resultat av behandling med cisplatin.

Mycket vanliga: Njurtoxicitet begränsar normalt inte doseringen hos patienter som får karboplatin och kräver inte heller förebyggande åtgärder som högt vätskeintag eller forcerad diures.

Vanliga: Nedsatt njurfunktion, definierat som en minskning av kreatininclearance till under 60 ml/min.

Immunsystemet

Anafylaktoida reaktioner, ibland dödliga, kan uppkomma minuterna efter injektion av läkemedlet: ansiktsödem, dyspné, takykardi, lågt blodtryck, urtikaria, anafylaktisk chock, bronkospasm. Feber utan tydlig orsak har också rapporterats.

Hud och subkutan vävnad

Erytematösa utslag, feber och klåda har observerats. Dessa reaktioner liknade de som sågs efter behandling med cisplatin men i ett fåtal fall fanns ingen korsreaktivitet.

Undersökningar

Sänkning av serumnatrium, serumkalium, serumkalcium och serummagnesium förekommer hos 29 %, 20 %, 22 % respektive 29 % av patienterna. I synnerhet har fall av tidig hyponatremi rapporterats. Elektrolytförlusten är liten och åtföljs vanligen inte av några kliniska symtom.

Hjärtat

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

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

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

Feber, frossa och mukositt har observerats i enstaka fall.

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 till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Ingen överdosering uppkom i kliniska studier

Symtom:

Symtom kan inkludera benmärgshämning, nedsatt njur- och leverfunktion och hörselnedsättning. Rapporter om doser upp till 1 600 mg/m² indikerar att patienter som mår mycket dåligt med diarré och utveckling av alopeci. Användning av högre doser karboplatin än de rapporterade har associerats med synnedsättning (se avsnitt 4.4).

Behandling:

Det finns ingen känd antidot vid överdosering av karboplatin. Patienten kan vid behov behöva stödjande behandling i samband med benmärgshämning, nedsatt lever- och njurfunktion samt hörselnedsättning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, platinaföreningar
ATC-kod: L01X A02

Karboplatin liksom cisplatin påverkar korsbindningar mellan och inom DNA-strängar ("intrastrand" och "interstrands") i celler exponerade för läkemedlet. DNA-reaktivitet har korrelerats med cytotoxicitet.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för barn och ungdomar har inte fastställts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Vid tillförelse av karboplatin till människa erhålls ett linjärt förhållande mellan dos och plasmakoncentrationer av totalt och fritt ultrafiltrerbart platina. Området under plasmakoncentrationskurvan jämfört med tidskurvan för totalt platina uppvisar också ett linjärt förhållande med dosen när kreatininclearance är ≥ 60 ml/min.

Upprepade doser av karboplatin under fyra på varandra följande dagar gav inte upphov till någon ackumulering av platina i plasma.

Absorption

Efter en 1-timmes infusion (20 – 520 mg/m²) avtar plasmakoncentrationerna av totalt och fritt (ultrafiltrerbart) platina bifasiskt enligt första ordningens kinetik. Halveringstiden (t-alfa) för fritt platina är i den inledande fasen ca 90 minuter, och under den senare fasen (t-beta) ca 6 timmar. Allt fritt platina föreligger som karboplatin under de första 4 timmarna efter administrering.

Distribution

Proteinbindningen för karboplatin uppgår till ca 85-89 % inom 24 timmar från administrering; under de första 4 timmarna är dock högst 29 % av dosen proteinbunden. Dosjustering kan bli nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion på grund av avvikande farmakokinetik för karboplatin.

Eliminering

Karboplatin utsöndras primärt genom glomerulär filtration i urin, och 65 % av en dos återfinns inom 24 timmar. Det mesta av läkemedlet utsöndras inom 6 timmar. Cirka 32 % av en given karboplatindos utsöndras i oförändrad form.

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 påvisats vara embryotoxiskt och teratogent hos råttor (se avsnitt 4.6). Karboplatin har konstaterats vara mutagent både *in vivo* och *in vitro*. Substansens karcinogena potential har inte utretts, men substanser med snarlik verkningsmekanism och mutagenicitet har rapporterats vara karcinogena.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten till injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra medel än de som anges i avsnitt 6.6.

Karboplatin kan interagera med aluminium och bilda en svart fällning. Kanyler, sprutor, katetrar eller intravenösa administrationsset, vars delar innehåller aluminium och som kan komma i kontakt med karboplatin ska inte användas vid beredning eller administrering av läkemedlet. Utfällning kan försämra den antineoplastiska aktiviteten (se avsnitt 4.5).

6.3 Hållbarhet

Oöppnat:

2 år

Efter spädning

Efter beredning: Kemisk och fysikalisk stabilitet efter beredning har påvisats i 24 timmar vid rumstemperatur och 30 timmar vid 2-8 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv bör produkten användas omedelbart. Om det beredda läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning. Normalt bör läkemedlet inte förvaras under längre tid än 24 timmar vid 2-8 °C, om inte spädning skett under kontrollerade och validerade antiseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
För förvaringsanvisningar för utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Carboplatin Accord finns i 5 ml, 15 ml, 50 ml eller 100 ml gula typ I injektionsflaskor i glas och innehåller 5 ml, 15 ml, 45 ml respektive 60 ml koncentrat till infusionsvätska. Flaskorna är förseglade med grå klorobutyl-/silikonbaserad gummipropp med en avrivbar aluminiumförslutning.

Varje monokartong innehåller en injektionsflaska.

5 ml injektionsflaska innehåller 50 mg karboplatin, 10 mg/ml.

15 ml injektionsflaska innehåller 150 mg karboplatin, 10 mg/ml.

50 ml glasflaska innehåller 450 mg karboplatin, 10 mg/ml.

100 ml glasflaska innehåller 600 mg karboplatin, 10 mg/ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Produkten är endast avsedd för engångsbruk.

Kontaminering

Om karboplatin kommer i kontakt med ögon eller hud, skölj med stora mängder vatten eller fysiologisk saltlösning. Övergående svidande hud kan behandlas med en skonsam kräm. Kontakta läkare om medlet har kommit i kontakt med ögon.

Destruktion

Oanvänd produkt och avfall ska kasseras enligt lokala bestämmelser.

Utspädning

Produkten måste före infusion spädas med 5 % (50 mg/ml) glukoslösning eller 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridlösning, till en lägsta koncentration om 0,5 mg/ml.

Rekommendationer för säker hantering av antineoplastiska medel:

- 1 Karboplatin ska endast beredas av yrkeskunnig personal med utbildning i säker hantering av cellgifter.
- 2 Beredningen bör äga rum på en plats som särskilt utsetts för denna uppgift.
- 3 Använd lämpliga skyddshandskar.
- 4 Vidta försiktighetsåtgärder för att undvika att läkemedlet kommer i kontakt med ögon. Om karboplatin kommer i kontakt med ögonen, skölj med vatten och/eller fysiologisk saltlösning.
- 5 Den cytotoxiska beredningen bör inte utföras av personal som är gravid.
- 6 Vidta lämpliga försiktighetsåtgärder vid kassering av instrument (sprutor, kanyler m.m.) som används för rekonstituering av cytotoxika. Överflödigt material och kroppsavfall bör förstöras genom att placeras i dubbelt förseglade polyetenpåsar och brännas vid en temperatur om 1 000°C. Avfall i form av vätska måste spolas med stora mängder vatten.
- 7 Arbetsytan bör vara täckt med absorberande papper av engångstyp med baksida av plast.
- 8 Använd luerlock-fattningar på alla sprutor och set. Använd kanyler med grov inre kaliber för att minimera tryck och eventuell uppkomst av aerosolgasar. Aerosoler kan också reduceras med hjälp av en ventilkanyl.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23562

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21.04.2011
Datum för den senaste förnyelsen: 10.11.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.10.2024