

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

CARBOPLATIN PLIVA 10mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 150 mg karboplatina.

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 10 mg karboplatina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje, ki je brezbarvna do rahlo rumena bistra raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Carboplatin Pliva je indicirano za:

- zdravljenje raka na jajčnikih – bodisi v monoterapiji bodisi v kombinaciji z drugimi kemoterapevtskimi sredstvi kot primarno ali ponovljeno zdravljenje bolezni
- monoterapijo ali kombinirano zdravljenje drobnoceličnega pljučnega raka
- zdravljenje raka na testisih (seminoma)
- zdravljenje napredovalega ploščatoceličnega raka na glavi in vratu ali njegove ponovitve
- zdravljenje karcinoma na materničnem vratu.

Pri kombiniranem zdravljenju lahko karboplatin nadomesti cisplatin ali ga uporabimo v primerih, ko je uporaba cisplatina kontraindicirana, npr. pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Karboplatin lahko uporabljamo samo pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje s kemoterapijo pri bolnikih z rakom v ustrezno opremljenih centrih.

Karboplatin je najprimerneje uporabljati v kratkotrajni infuziji, in sicer v 500 ml petodstotne raztopine glukoze ali fiziološke raztopine (0,9-odstotni NaCl).

Odrasli z normalnim delovanjem ledvic, ki se še niso zdravili s citostatiki, prejmejo 400 mg/m² telesne površine v kratki iv. infuziji, ki naj traja 15 do 60 minut. Ciklus lahko ponovimo čez tri do štiri tedne ali ko znaša vrednost nevtrofilcev najmanj 2000 celic/mm³ in trombocitov 100 000 celic/mm³.

Bolnikom z dejavniki tveganja (uporabo mielosupresivnih sredstev pred začetkom zdravljenja s karboplatinom in/ali obsevanjem, izrazitim poslabšanjem zdravstvenega stanja) je treba začetni odmerek zmanjšati za 20 do 25 odstotkov (300 – 320 mg/m²).

Bolnikom, starim več kot 65 let, je priporočljivo odmerek zdravila prilagoditi njihovemu zdravstvenemu stanju.

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro v delovanju ledvic

Pri bolnikih z ledvično okvaro je treba odmerek zdravila prilagoditi vrednosti očistka kreatinina.

Nevarnost za pojav hude mielosupresije je velika pri bolnikih z očistkom kreatinina, ki je manjši od 1 ml/s. Z upoštevanjem spodnje sheme odmerjanja lahko zmanjšamo pogostost pojava hude levkopenije, nevtropenije in/ali trombocitopenije.

Priporočeno je naslednje odmerjanje:

očistek kreatinina ≥ 1 ml/s: prilagajanje odmerka ni potrebno

očistek kreatinina 0,68–0,98 ml/s: 250 mg/m² iv. prvi dan

očistek kreatinina 0,27–0,67 ml/s: 200 mg/m² iv. prvi dan

Redno je treba spremljati delovanje ledvic ter število trombocitov, nevtrofilcev in eritrocitov.

Uporaba karboplatina pri bolnikih z očistkom kreatinina, ki znaša manj kot 0,25 ml/s, ni priporočljiva.

Odmerjanje pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter

Bolnikom z okvarjenim delovanjem jeter odmerka zdravila ni treba prilagajati.

Ta shema odmerjanja velja za prvi krog zdravljenja. Pri naslednjih je odmerjanje odvisno od tega, kako bolnik prenaša zdravilo, in od toksičnega učinka na kostni mozeg.

Pri bolnikih, ki dobivajo poleg karboplatina še druga mielosupresivna sredstva, odmerek karboplatina prilagodimo po ustaljenem protokolu.

Odmerjanje karboplatina na podlagi Calvertove enačbe

Začetni odmerek karboplatina lahko določimo tudi na podlagi Calvertove enačbe, ki temelji na izhodiščnem delovanju ledvic in ciljnem AUC (Area Under the Curve).

skupni odmerek (mg) = ciljni AUC x (GFR + 25)

Opozorilo: Po Calvertovi enačbi odmerek izračunamo v mg in ne v mg/m².

Splošna priporočila za ciljni AUC

Ciljni AUC 6 do 8 mg/ml x min je priporočljiv za bolnike, ki prejemajo karboplatin v monoterapiji in se še niso zdravili s citostatiki. Za bolnike, ki so se pred začetkom monoterapije s karboplatinom že zdravili, je priporočljiv AUC 4 do 6 mg/ml x min. Za bolnike, ki poleg karboplatina dobivajo tudi druga zdravila za zdravljenje raka, je AUC 4 do 7 mg/ml x min.

Odmerjanje pri starejših

Odmerek zdravila je treba prilagoditi starejšim bolnikom in bolnikom s kombiniranim zdravljenjem.

Odmerjanje pri otrocih

Zaradi pomanjkanja izkušenj z uporabo zdravila karboplatina pri otrocih ni dovoljeno uporabljati.

4.3 Kontraindikacije

Alergija na (preobčutljivost za) karboplatin ali katerokoli pomožno snov. Karboplatin je kontraindiciran pri bolnikih, ki so alergični na (preobčutljivi za) zdravila, ki vsebujejo platino, pri bolnikih z zelo zmanjšanim delovanjem kostnega mozga, pri bolnikih s hudo okvaro v delovanju ledvic (očistek < 0,25 ml/s), pri bolnikih s krvavečimi tumorji, pri tistih z akutno okužbo ter pri nosečnicah in materah, ki dojijo. Posebej previdno je treba zdravilo dajati dehidriranim bolnikom, bolnikom z ascitesom in plevralnim izlivom.

Zaradi pomanjkanja izkušenj karboplatin ni dovoljeno uporabljati pri otrocih.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri pripravi in uporabi citotoksičnih zdravil je potrebna posebna previdnost.

Pri pripravi ali uporabi karboplatina ne smete uporabljati aluminijastih igel ali iv. pribora, ki vsebuje aluminij, saj ta reagira s karboplatinom; pri tem nastane oborina, zdravilo pa je manj učinkovito.

Karboplatin uporabljamo intravensko. Intenzivna rutinska hidracija pri zdravljenju s karboplatinom ni potrebna. Primerna je le za bolnike z okvaro v delovanju ledvic ali pri tistih, ki sočasno prejemajo druga nefrotoksična zdravila.

Pred začetkom zdravljenja in pred vsakim ponovnim krogom je treba preveriti število nevtrofilcev, trombocitov, eritrocitov ter delovanje ledvic in jeter.

Priporočljivo je pogosto kontroliranje nevtrofilcev, trombocitov in eritrocitov, še posebej pri bolnikih, ki dobivajo karboplatin v kombinaciji z drugimi mielosupresivnimi zdravili. Po potrebi je treba odmerek zdravila prilagoditi.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Med sočasno uporabo karboplatina in drugih citostatikov se lahko zveča mielosupresivni učinek karboplatina. Med hkratno uporabo karboplatina in aminoglikozidov ali drugih nefro- in ototoksičnih snovi se lahko zveča možnost okvare ledvic in sluha.

Pri bolnikih, ki so pred začetkom zdravljenja s karboplatinom dobivali cisplatin, obstaja večja možnost pojava nevro- ali ototoksičnega delovanja karboplatina. To je posledica farmakodinamičnega medsebojnega delovanja (manj pa farmakokinetičnega).

Pri bolnikih, ki so poleg fenitoina dobivali tudi zdravila za zdravljenje raka, se je zmanjšala koncentracija fenitoina.

Imunski odziv bolnikov z zmanjšano obrambno sposobnostjo organizma na cepivo je manjši, zato je treba odmerke zvečati ali pa ga dajati pogosteje. Imunski odziv lahko kljub zvečanju odmerka ne postane optimalen. Uporaba cepiv z živimi virusi je med zdravljenjem s citostatiki kontraindicirana. Obstaja namreč možnost virusne podvojitve, neželene reakcije na virus in zmanjšane obrambne sposobnosti organizma. Uporaba živega cepiva pri bolnikih, ki imajo imunsko sposobnost zmanjšano zaradi kemoterapije, povzroči hudo okužbo, zaradi katere lahko tudi umrejo. Uporaba zdravil za zdravljenje raka ni dovoljena pri bolnikih, ki so pred kratkim peroralno dobili cepivo s poliovirusom. Po ocenah smejo bolniki cepivo prejeti približno tri mesece do eno leto po koncu zdravljenja – odvisno od vrste citostatičnega zdravila, ki so ga prejeli, in njihovega bolezenskega stanja.

Zaradi trombocitopeničnega učinka karboplatina se lahko zveča možnost pojava krvavitve pri bolnikih, ki sočasno prejemajo antikoagulate, nesteroidna protivnetna sredstva, zaviralce agregacije trombocitov, tudi acetilsalicilno kislino (ASK), stroncijev⁸⁹ klorid in trombolitične snovi. Velik odmerek salicilatov (več kot 6 g/na dan) lahko povzroči hipoprotrombinemijo, ki je dodaten dejavnik tveganja za pojav krvavitve.

Zdravila za zdravljenje raka delujejo najbolj toksično na hitro rastoče celice, npr. na hematopoetske, zato je uporaba molgramostina (GM-CSF) in filgrastima (G-CSF) manj kot 24 ur po uporabi citostatika kontraindicirana.

4.6 Nosečnost in dojenje

Karboplatin povzroča hude okvare plodu, če ga jemljejo nosečnice. Zdravilo Carboplatin Pliva je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3) med nosečnostjo. Med zdravljenjem in do 6 mesecev po njem naj spolno aktivni moški in ženske uporabljajo učinkovite kontracepcijske metode. Če si bolnica želi zanositi, je po koncu zdravljenja priporočljivo genetsko svetovanje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Carboplatin Pliva ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji. Neželeni učinki karboplatina (glejte poglavje 4.8) lahko vplivajo na sposobnost za vožnjo motornih vozil. Ambulantno zdravljeni bolniki morajo biti pri delu s stroji zelo previdni.

4.8 Neželeni učinki

V razvrstitvi pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči hudosti. Navedeni neželeni učinki so takole razvrščeni po organih in pogostosti:

zelo pogosti: $\geq 1/10$
pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$
občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$
redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$
zelo redki: $< 1/10.000$
neznana pogostost: Pogostosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

Infekcijske in parazitske bolezni

Neznana pogostost: Neželeni učinki, npr. zvišana telesna temperatura brez simptomov okužbe, so podobni neželenim učinkom zaradi zdravljenja z drugimi zdravili, ki vsebujejo platino, in se pojavijo le v posameznih primerih.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogosti: Najpogostejši neželeni učinek, ki pa je običajno reverzibilen, je zmanjšano delovanje kostnega mozga, zaradi katerega pa je treba omejiti odmerek. Največji dovoljeni odmerek znaša 320 do 500 mg/m². Zmanjšanje delovanja kostnega mozga je tesno povezano z ledvičnim očistkom karboplatina. Toksično delovanje na kostni mozeg je pogosto hujše in dlje trajajoče pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic ali tistih, ki sočasno dobivajo še druge potencialno nefrotoksične snovi. Zaradi

tega je treba pred začetkom zdravljenja in med njim skrbno spremljati delovanje ledvic.

Med zdravljenjem s karboplatinom se pojavijo trombocitopenija, nevtropenija in anemija; najpogosteje se pojavijo med 14. in 25. dnevom zdravljenja. Toksični učinek karboplatina na kostni mozeg, ki je po navadi sicer reverzibilen, pogojuje okužbe ali zaplete zaradi krvavitev pri petih odstotkih bolnikov; zaradi uporabe zdravila jih umre manj kot odstotek. Pri bolnikih z nevtropenijo se lahko zviša njihova telesna temperatura. Anemija – z vrednostjo hemoglobina manj kot 11 g/dl – se pojavi pri 71 odstotkih bolnikov, pri katerih je vrednost hemoglobina pred začetkom zdravljenja znašala več kot 11 g/dl. Transfuzijo prejme 26 odstotkov bolnikov, ki se zdravijo s karboplatinom. Supresija kostnega mozga je hujša pri bolnikih, ki poleg karboplatina dobivajo še druga zdravila, ki zavirajo delovanje kostnega mozga, ali pri tistih, ki jih tudi obsevajo. Zaradi tega je treba pred zdravljenjem s karboplatinom in med njim redno spremljati krvno sliko. Pri bolnikih, ki poleg karboplatina dobivajo še druge snovi, ki zmanjšujejo delovanje kostnega mozga, je treba odmerjanje zdravil določiti zelo skrbno.

Redki: Z rakom povezani hemolitično-uremični sindrom.

Bolezni imunskega sistema

Pogosti: Za karboplatin sta preobčutljiva dva odstotka bolnikov. Vrsta in hudost alergijskih reakcij sta podobni kot pri alergijskih reakcijah drugih spojin, ki vsebujejo platino; pojavijo se izpuščaji, koprivnica, rdečina in srbečica, redko pa bronhospazem in hipotenzija. V takem primeru je učinkovito standardno zdravljenje z adrenalinom, kortikosteroidi in antihistaminikom.

Presnovne in prehranske motnje

Zelo pogosti: Incidenca znižanih elektrolitov v serumu: serumska vrednost natrija se je znižala pri 29 odstotkih bolnikov, kalija pri 20 odstotkih, kalcija pri 22 odstotkih in magnezija pri 29 odstotkih bolnikov. Pojavi se lahko tudi hipofosfatemija. Ti neželeni učinki pa niso niti tako pogosti niti tako hudi kot pri bolnikih, ki dobivajo cisplatin. Rutinsko dodajanje elektrolitskih dodatkov med zdravljenjem s karboplatinom ni potrebno, motnje elektrolitskega ravnotežja pa so le redko povezane s simptomi.

Pogosti: Hiperurikemija se pojavi pri približno sedmih odstotkih bolnikov, ki prejemajo karboplatin. Koncentracija sečne kisline se po navadi zveča po treh do petih dneh zdravljenja z odmerki, ki znašajo več kot 50 mg/m².

Bolezni živčevja

Pogosti: Najpogostejši nevrotoksični učinki, ki se pojavijo pri okoli petih odstotkih bolnikov, so parestezije in poslabšanje kitnih refleksov. Nevrološki neželeni učinki, ki se pojavijo med zdravljenjem s karboplatinom, so redkejši in blažji kot neželeni učinki, ki se pojavijo pri uporabi cisplatina. Pogostejši in hujši so pri bolnikih, ki so prej dobivali cisplatin. Čeprav je incidenca perifernih nevroloških neželenih učinkov med zdravljenjem s karboplatinom majhna, pa se lahko med podaljšanim zdravljenjem, še posebej pri bolnikih, ki so prej dobivali cisplatin, nevrotoksični učinek sešteje.

Očesne bolezni

Neznana pogostost: Neželeni učinki, npr. zamegljen vid, so podobni neželenim učinkom zaradi zdravljenja z drugimi zdravili, ki vsebujejo platino, in se pojavijo le v posameznih primerih.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Pogosti: Najpogostejši klinični simptom ototoksičnosti je zvenenje v ušesih, ki se pojavi pri približno odstotku bolnikov. Sluh se lahko poslabša pri bolnikih, pri katerih je okvara sluha nastala že med prejšnjim zdravljenjem s citostatiki. Pred začetkom zdravljenja in občasno med njim je priporočljivo narediti preiskavo sluha.

Srčne in žilne bolezni

Pogosti: Učinek zdravila na srce in ožilje se pojavi pri šestih odstotkih bolnikov ali manj. Zaradi kardiovaskularnih dogodkov (srčne odpovedi, embolije, cerebrovaskularnih dogodkov), ki verjetno niso povezani s kemoterapijo, umre manj kot odstotek bolnikov.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: Učinek zdravila na dihalo se pojavi pri šestih odstotkih bolnikov ali manj.

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: Slabost in/ali bruhanje se pojavi(ta) pri 65 odstotkih bolnikov; pri tretjini od njih v hudi obliki. Karboplatin, bodisi sam bodisi v kombinaciji z drugimi zdravili, je bistveno manj emetogen kot cisplatin, kljub temu pa so bolniki, ki so prej dobivali emetogena zdravila, zlasti cisplatin, bolj nagnjeni k bruhanju kot drugi. Samo slabost občuti dodatnih 10 do 15 odstotkov bolnikov. Slabost in bruhanje po navadi izgineta v 24 urah po zdravljenju; uporaba antiemetikov je običajno učinkovita. Poprejšnja uporaba antiemetičnih blokatorjev receptorjev 5-HT₃ (ondasetrona, granisetrona, tropisetrona) lahko učinkovito zmanjša pogostost in intenzivnost teh neželenih učinkov. Čeprav ni dokončnih podatkov o shemah odmerjanja, pa kaže, da med podaljšano uporabo karboplatina – bodisi v kontinuirani 24-urni infuziji bodisi pri dnevnem prejemanju odmerkov zdravila pet dni zapored – bruhanje ni tako hudo kot po prejemu enkratnega odmerka zdravila. Bruhanje je pogostejše in hujše, kadar bolnik poleg karboplatina dobiva tudi druga emetogena zdravila. Druga prebavna motnja, ki se pogosto pojavi, so bolečine v trebuhu (pri 17 odstotkih bolnikov).

Pogosti: Driska (pri šestih odstotkih) in zaprtje (pri šestih odstotkih bolnikov).

Redki: Redkejši neželeni učinki, npr. sprememba okusa, stomatitis, zaprtje ali driska ter neješčnost, so podobni neželenim učinkom zaradi zdravljenja z drugimi zdravili, ki vsebujejo platino, in se pojavijo le v posameznih primerih.

Bolezni jeter žolčnika in žolčevodov

Zelo pogosti: Pri bolnikih z normalni jetrnimi testi se po zdravljenju s karboplatinom njihove vrednosti zvišajo pri 30 odstotkih. Pri polovici je odstopanje od normalnih vrednosti majhno in reverzibilno, čeprav je pri bolnikih z metastazami na jetrih to težko oceniti. Pri nekaj bolnikov, ki so dobivali zelo velike odmerke karboplatina in so jim presadili lasten kostni mozeg, so bile nepravilnosti pri jetrnih testih hude.

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: Učinek zdravila na sluznico se pojavi pri šestih odstotkih bolnikov ali manj.

Neznana pogostost: Drugi redkejši neželeni učinki, npr. izpadanje las in vnetje sluznic, so podobni neželenim učinkom zaradi zdravljenja z drugimi zdravili, ki vsebujejo platino, in se pojavijo le v posameznih primerih.

Bolezni sečil

Pogosti: Nefrotoksični učinek karboplatina je bistveno manjši kot pri cisplatinu. Zaradi tega preventivni ukrepi, npr. hidracija z veliko količino tekočine ali izzvana diureza, niso potrebni. Pri večini je nefrotoksičnost blaga in pri polovici od njih reverzibilna. Nefrotoksični učinek je lahko večji pri bolnikih, ki so že imeli motnje v delovanju ledvic. Učinek zdravila na sečila se pojavi pri šestih odstotkih bolnikov ali manj.

Motnje reprodukcije in dojk

Pogosti: Učinek zdravila na spolne organe se pojavi pri šestih odstotkih bolnikov ali manj.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: Najpogostejši neželeni učinki so bolečine in oslabeledost; možna je povezanost s tumorjem in anemijo.

4.9 Preveliko odmerjanje

Po uporabi odmerka 1600 mg/m^2 se pojavijo smrtno nevarni hematološki učinki: nevtropenija, trombocitopenija in anemija. Pojavijo se motnje v delovanju ledvic – glomerulna filtracija se zmanjša za polovico, nevropatija, ototoksičnost, hiperbilirubinemija, vnetje sluznic, driska, slabost, bruhanje z glavobolom, eksantem in hude okužbe. Motnje sluha so po navadi prehodne in reverzibilne. Protistrupa za preveliko odmerjanje karboplatina ni. Pričakovani zapleti zaradi prevelikega odmerjanja so posledica zmanjšanega delovanja kostnega mozga in/ali jetrne odpovedi. Če so hematološke neželene reakcije hude, je potrebna transfuzija krvi ali presaditev kostnega mozga (v določenih primerih).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), karboplatin. Oznaka ATC: L01XA02.

Karboplatin je spojina, podobna cisplatinu, ki vsebuje platino. Namesto kloridne skupine, ki jo ima cisplatin, ima 1,1-ciklobutanedikarboksilatni ligand, kar zvečuje stabilnost spojine. Z molarne vidika je 45-krat manj toksičen kot cisplatin. Profil karboplatinovih neželenih učinkov je ugodnejši od cisplatinovih, zaradi česar se preučuje možnost zamenjave uporabe cisplatina s karboplatinom v številnih primerih. Karboplatin deluje kot dvofunkcijska alkilirajoča snov, podobno kot cisplatin. Karboplatin zlahka prehaja skozi celične membrane. Ko vstopi v celico, obročna zgradba karboplatina z vodo hidroksilira v aktivno obliko. Reakcija poteka počasneje kot aktivacija cisplatina. Zaradi tega je za citotoksični učinek kot pri cisplatinu potrebna štiri- do šestkrat večja količina karboplatina. Ko se karboplatin spremeni v aktivno obliko, deluje podobno kot cisplatin: na dveh mestih se veže na DNK, RNK ali druge makromolekule in tako oblikuje znotraj- in medveržne povezave. Karboplatin ustvarja ireverzibilne kovalentne vezi, ki zavirajo podvojevanje DNK, transkripcijo RNK in sintezo beljakovin. Poglavitno vezavno mesto so notranje navzkrižne povezave na gvaninovem položaju N7. Navzkrižno povezovanje z DNK je največje čez 18 ur po izpostavljenosti karboplatinu. Čeprav karboplatin ni specifičen

za določen celični ciklus, se njegova citotoksičnost zvečuje z izpostavljenostjo med fazo S in s hitrostjo infundiranja (24 ur : 1 ura). Karboplatin pretrga celični cikel v fazi G2 in takrat povzroči programirano celično smrt.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Po iv. uporabi zdravila so vrednosti njegove največje plazemske koncentracije, AUC nespremenjene učinkovine, koncentracije filtrirane platine in skupne platine linearne z odmerkom zdravila. Karboplatin se obsežno razporedi po telesnih tkivih; njegova razporeditev je enaka kot razporeditev celotne količine vode v telesu.

Karboplatin se dobro razporedi v ascites in plevralni izliv. Njegova koncentracija v cerebrospinalni tekočini znaša približno 30 odstotkov plazemske.

Sprva se na plazemske beljakovine veže malo karboplatina: v prvih štirih urah se ga veže samo 29 odstotkov. Po 24 urah se nanje veže 85 do 89 odstotkov karboplatina.

Presnova

Karboplatin se ne presnavlja, temveč se spontano hidrolizira v aktivno obliko.

Izločanje

Izloča se v dveh fazah; razpolovna doba traja 90 do 180 minut. Izloča se predvsem skozi ledvice (s tubulno filtracijo in sekrecijo). V prvih 24 urah je v urinu 65 odstotkov odmerka.

Okvara v delovanju ledvic

Odmerek je treba zmanjšati bolnikom z okvaro v delovanju ledvic (glejte Odmerjanje in način uporabe). S hemodializo se iz organizma izloči s 25-odstotno hitrostjo izločanja skozi ledvice. Odmerke zdravila je treba prilagoditi trajanju dialize. S peritonealno dializo se karboplatin ne izloči iz telesa.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutno toksičnost karboplatina so preučevali pri miših in podganah. Ugotovitve so primerljive s podatki iz literature.

Kronično toksičnost so ugotavljali pri psih, organsko pa pri miših in podganah. Pri vseh treh živalskih vrstah so bile pojavne oblike hematološkega učinka zdravila s simptomi trombocitopenije in levkopenije podobne. Po uporabi karboplatina pri eritrocitih niso odkrili nobene bistvene spremembe. Nefrotoksičnega učinka, ki je eden najhujših organskih toksičnih učinkov pri uporabi platinastih citostatikov, v predkliničnih raziskavah niso potrdili.

Karboplatin je pri brejih podganah povzročil embriotoksične in teratogene spremembe. Mutageno delovanje in kromosomsko aberacijo so ugotovili *in vitro*. Zaradi teh podatkov lahko karboplatin deluje kancerogeno.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

voda za injekcije
amoniak, raztopina

6.2 Inkompatibilnosti

Pri pripravi ali uporabi karboplatina ne smete uporabljati aluminijastih igel ali iv. pribora, ki vsebuje aluminij, saj ta reagira s karboplatinom; pri tem nastane oborina, zdravilo pa je manj učinkovito.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rok uporabnosti razredčene raztopine za infundiranje:

24 ur v 5-odstotni raztopini glukoze

8 ur v 0,9-odstotni raztopini NaCl.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Razredčeno raztopino za infundiranje shranjujte na temnem pri temperaturi do 25 °C.

O pogojih shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

škatla

rjava viala (22,5 ml) iz stekla tipa I po Ph. Eur., vsebina 15 ml (150 mg)

ali

brezbarvna viala (22,5 ml) iz stekla tipa I po Ph. Eur., vsebina 15 ml (150 mg)

gumijast zamašek

aluminijast pokrovček

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Raztopina karboplatina, hranjena pri sobni temperaturi in na temnem, je v 5-odstotni raztopini glukoze stabilna 24 ur, v 0,9-odstotni raztopini NaCl pa osem ur. Pripravek ne vsebuje konzervansov, zato je priporočljivo raztopino po poteku tega časa zavreči. Ogibati se je treba mikrobiološki kontaminaciji.

Citotoksična zdravila sme v temu namenjenih prostorih uporabljati samo osebje, ki je za to usposobljeno. Prenos zdravila v injekcije in infuzije je treba v prostorih, namenjenih tem opravilom. Osebje, ki opravlja to delo, mora biti zavarovano z ustreznimi oblačili, rokavicami in zaščito za oči.

Nosečnicam odsvetujemo delo s kemoterapevtskimi sredstvi.

Kontaminacija: Če karboplatin zaide v oči ali na kožo, je treba kontaminirani del umiti z veliko vode ali fiziološke raztopine. Da odpravimo prehodni pekoč občutek na koži, jo lahko namažemo tudi s kremo. Če so prizadete oči, je treba poiskati zdravniško pomoč.

Če se je zdravilo razlilo, ga morata s posebno gobo pobrisati dve osebi. Polito površino je treba obrisati z desetodstotnim NaOH, nato pa še dvakrat z vodo. Raztopino in gobo je treba odložiti v plastično vrečo, jo zapečatiti, označiti z napisom CITOTOKSIČNI ODPADEK in zažgati.

Odstranitev: Brizge, posodo, absorpcijske materiale, raztopine in ves drugi material, ki je bil v stiku s karboplatinom, je treba shraniti v plastično vrečo ali drugo neprepustno posodo in zažgati pri 1000 °C.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

PLIVA LJUBLJANA, d. o. o.
Pot k sejmišču 35
1231 Ljubljana Črnuče
tel.: 01/58 90 390
faks: 01/58 90 399

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-2142/10

9. DATUM PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

01.08.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25.04.2008