

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Carboplatin Ebewe 10 mg/ml **koncentrat** za raztopino za infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 5 ml viala vsebuje 50 mg karboplatina.

Ena 15 ml viala vsebuje 150 mg karboplatina.

Ena 45 ml viala vsebuje 450 mg karboplatina.

Ena 60 ml viala vsebuje 600 mg karboplatina.

Ena 100 ml viala vsebuje 1000 mg karboplatina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Carboplatin Ebewe 5 ml viala: bistra brezbarvna raztopina.

Carboplatin Ebewe 15 ml viala: bistra brezbarvna raztopina.

Carboplatin Ebewe 45 ml viala: bistra brezbarvna raztopina.

Carboplatin Ebewe 60 ml viala: bistra brezbarvna raztopina.

Carboplatin Ebewe 100 ml viala: bistra brezbarvna raztopina.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Karboplatin se uporablja sam ali v kombinaciji z drugimi citostatiki za zdravljenje napredovalega karcinoma jajčnikov ter drobnoceličnega (small cell – SCLC) in nedrobnoceličnega (NCSLC) karcinoma pljuč.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Injekcije karboplatina se sme uporabljati samo intravensko.

Priporočeni odmerek karboplatina za odrasle z normalnim delovanjem ledvic, ki se še niso zdravili s citostatiki, je 400 mg/m<sup>2</sup> telesne površine v enkratni i.v. infuziji, ki naj traja 15 do 60 minut.

Zdravljenje se lahko ponovi šele čez štiri tedne in/ali ko znaša število nevtrofilcev najmanj 2.000 celic/mm<sup>3</sup> in število trombocitov 100.000 celic/mm<sup>3</sup>.

Bolnikom z dejavniki tveganja, npr. predhodnim mielosupresivnim zdravljenjem in slabim stanjem zmogljivosti (ECOG-Zubrod 2-4 ali Karnofsky pod 80), je začetni odmerek priporočljivo zmanjšati za 20 do 25 %.

Za kasnejše prilagoditve odmerkov je priporočeno določanje najmanjših hematoloških vrednosti s tedenskimi kontrolami krvne slike med začetnimi cikli kemoterapije s karboplatinom.

Za pripravo ali dajanje karboplatina se ne sme uporabljati igel, brizg ali intravenskih kompletov z aluminijastimi deli, ki bi lahko prišli v stik s karboplatinom. Aluminij reagira s karboplatinom, pri tem pride do nastanka precipitata in/ali zmanjšanja antineoplastičnega delovanja.

Pri pripravi ali dajanju karboplatina je treba upoštevati varnostne ukrepe, ki veljajo za nevarne snovi. Zdravilo mora pripraviti strokovno osebje, ki je usposobljeno za varno uporabo kemoterapevtikov. Pri pripravi mora nositi zaščitne rokavice, obrazno masko in zaščitna oblačila.

### **Okvara ledvic:**

Pri bolnikih z očistkom kreatinina, manjšim od 60 ml/min, je tveganje za pojav hude mielosupresije večje. Pogostnost hude levkopenije, nevtropenije ali trombocitopenije je mogoče zmanjšati na približno 25 odstotkov z naslednjimi režimi odmerjanja:

<u>osnovna vrednost očistka kreatinina</u>	<u>začetni odmerek (prvi dan)</u>
41-59 ml/min	250 mg/m <sup>2</sup> i.v.
16-40 ml/min	200 mg/m <sup>2</sup> i.v.

Glede uporabe injekcij karboplatina pri bolnikih s kreatininskim očistkom 15 ml/min ali manj obstaja premalo podatkov, da bi lahko oblikovali priporočila za zdravljenje.

Vsa zgoraj navedena priporočila za odmerjanje se nanašajo na začetni cikel zdravljenja. Odmerke v nadaljevanju zdravljenja je treba prilagoditi glede na bolnikovo prenašanje zdravila in dopustno raven mielosupresije.

### **Kombinirana terapija**

Za optimalno uporabo karboplatina v kombinaciji z drugimi mielosupresivi je potrebna ustrezna prilagoditev odmerka glede na režim odmerjanja in načrt zdravljenja.

### **Starejši bolniki**

Pri bolnikih, starejših od 65 let, je morda potrebno prilagoditi odmerek karboplatina na začetku zdravljenja ali kasneje, odvisno od zdravstvenega stanja bolnika.

### **Pediatrični bolniki**

Za oblikovanje specifičnih priporočil za odmerjanje zdravila pediatričnim bolnikom ni na voljo dovolj informacij.

## **4.3 Kontraindikacije**

Karboplatin je kontraindiciran v naslednjih primerih:

- Preobčutljivost na karboplatin.
- Bolniki s predobstoječo hudo okvaro ledvic (**očistek kreatinina < 30 ml/min**), razen če po presoji zdravnika in bolnika pričakovane koristi pretehtajo možna tveganja.
- Bolniki s hudo mielosupresijo.
- Bolniki s krvavečimi tumorji.
- Sočasna uporaba s cepivom proti rumeni mrzlici (glejte poglavje 4.5).

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Injekcije karboplatina sme dajati le osebjem z izkušnjami pri uporabi kemoterapevtikov. Redno je treba preverjati krvno sliko ter opravljati teste za preverjanje delovanja ledvic in jeter. Zdravljenje s karboplatinom je treba prekiniti, če se zazna nenormalno depresijo kostnega mozga ali nenormalno delovanje ledvic ali jeter.

##### **Hematološka toksičnost**

Pri bolnikih, zdravljenih s karboplatinom, so poročali o hemolitični anemiji s prisotnostjo seroloških protiteles na zdravilo. Ta dogodek ima lahko smrtni izid.

Pojav levkopenije, nevtropenije in trombocitopenije je odvisen od odmerka in je omejen z odmerkom. Priporočljivo je pogosto spremljanje periferne krvne slike ves čas zdravljenja s karboplatinom in, v primeru toksičnosti, vse do izboljšanja. Mediani dan najnižje vrednosti je 21. dan pri bolnikih, ki prejemajo karboplatin samostojno, in 15. dan pri bolnikih, ki prejemajo karboplatin v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki.

Na splošno se enkratnega kratkotrajnega ciklusa zdravljenja karboplatinom ne sme ponoviti, dokler se število levkocitov, nevtrofilcev in trombocitov ne vrne na normalno raven. Zdravljenje se lahko ponovi šele čez štiri tedne in/ali ko znaša število nevtrofilcev najmanj  $2.0 \times 10^9$  celic/l in število trombocitov  $100 \times 10^9$  celic/l.

##### **Hemolitično-uremični sindrom (HUS)**

Hemolitično-uremični sindrom (HUS) je smrtno nevaren neželeni učinek. Zdravljenje s karboplatinom je treba prekiniti ob prvih znakih, ki bi potrdili mikroangiopatično hemolitično anemijo, kot so: hiter padec hemoglobina s sočasno trombocitopenijo, povečan serumski bilirubin, serumski kreatinin, dušik sečnine v krvi ali LDH. Ledvična odpoved je lahko nepovratna ter zahteva prekinitev zdravljenja in dializo.

Anemija je pogosta in kumulativna, vendar zelo redko zahteva transfuzijo.

Izrazitost mielosupresije je povečana pri bolnikih, ki so se zdravili predhodno (zlasti s cisplatinom) in/ali z okvarjenim delovanjem ledvic. Začetne odmerke karboplatinskih injekcij pri teh skupinah bolnikov je treba ustrezno znižati (glejte poglavje 4.2) ter skrbno nadzorovati učinke s pogostim spremljanjem krvne slike med posameznimi cikli zdravljenja.

Mielosupresivni učinki so lahko aditivni učinkom zaradi sočasne kemoterapije. Pri bolnikih s hudo in trajno mielosupresijo obstaja veliko tveganje infekcijskih zapletov, vključno s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Če se pojavi kateri koli od teh dogodkov, je treba zdravljenje s karboplatinom prekiniti in razmisliti o prilagoditvi odmerjanja ali ukiniti zdravilo.

Kombinirano zdravljenje s karboplatinom in drugimi mielosupresivnimi spojinami je treba načrtovati zelo skrbno, kar zadeva odmerke in čas dajanja, da se zmanjša aditivno delovanje zdravil.

Več let po zdravljenju s karboplatinom in drugimi antineoplastičnimi zdravili so poročali o pojavu akutne promielocitne levkemije in mielodisplastičnemu sindromu (MDS)/akutni mieloični levkemiji (AML).

### **Sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS)**

Pri bolnikih, ki prejemajo karboplatin v kombinaciji s kemoterapijo, so poročali o primerih sindroma reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS). RPLS je redko, po prekinitvi zdravljenja reverzibilno, hitro razvijajoče se nevrološko stanje, ki lahko vključuje epileptične napade, hipertenzijo, glavobol, zmedenost, slepoto in druge motnje vida ter nevrološke motnje (glejte poglavje 4.8). Diagnoza RPLS temelji na potrditvi s slikanjem možganov, po možnosti MRI (Magnetic Resonance Imaging).

### **Alergijske reakcije**

Tako kot pri drugih zdravilih na osnovi platine lahko tudi pri karboplatinu pride do alergijskih reakcij, ki se najpogosteje pojavijo med perfuzijo in zahtevajo prenehanje perfuzije ter uvedbo ustreznega simptomatskega zdravljenja. Tako kot po uporabi vseh spojin platine so poročali o navzkrižnih reakcijah, včasih s smrtnim izidom (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

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

### **Nefrotoksičnost**

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je učinek karboplatina na hematopoetski sistem izrazitejši in dolgotrajnejši kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. V tej rizični skupini je treba zdravljenje s karboplatinom izvajati še posebej previdno (glejte poglavje 4.2 Odmerjanje in način uporabe).

### **Venookluzivna bolezen jeter**

Poročali so o primerih venookluzivne bolezni jeter (sindrom sinusoidne obstrukcije), od katerih so bili nekateri s smrtnim izidom. Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov nenormalnega delovanja jeter ali portalne hipertenzije, ki ne izhajajo očitno iz metastaz v jetrih.

### **Nevrološka toksičnost**

Čeprav je periferna nevrološka toksičnost običajno pogosta in blaga, omejena na parestezije in oslabitev globokokitnih refleksov, so nevrotoksični učinki pogostejši pri bolnikih, starejših od 65 let, in/ali bolnikih, ki so se predhodno zdravili s cisplatinom. Redno je treba nadzorovati zdravljenje in izvajati redne nevrološke preglede.

Po uporabi karboplatina v odmerkih, večjih od priporočenih, so pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic poročali o motnjah vida, vključno z izgubo vida. Zdi se, da se vid popolnoma oziroma v veliki meri popravi v nekaj tednih po prenehanju uporabe velikih odmerkov zdravila.

### **Sindrom tumorske lize (Tumour lysis syndrome, TLS)**

Po začetku trženja so poročali o sindromu tumorske lize (TLS) pri bolnikih, ki so uporabljali karboplatin samostojno ali v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki. Bolnike z velikim tveganjem za TLS, kot so bolniki z veliko stopnjo proliferacije, mnogimi tumorji in veliko občutljivostjo na citotoksičnih snovi, je treba skrbno spremljati in sprejeti ustrezne varnostne ukrepe.

### **Uporaba pri starejših**

V študijah, v katerih so preučevali kombinirano zdravljenje s karboplatinom in ciklofosfamidom, so imeli starejši bolniki, zdravljeni s karboplatinom, večjo verjetnost za pojav hude trombocitopenije kot mlajši. Ker je delovanje ledvic pri starejših pogosto zmanjšano, je treba pri določanju odmerka upoštevati ledvično funkcijo (glejte poglavje 4.2).

### **Drugo**

Med zdravljenjem s karboplatinom so poročali o okvarah sluha. Ototoksičnost je lahko izrazitejša pri otrocih. Pri pediatričnih bolnikih so poročali o primerih izgube sluha z zapoznelim nastopom. Pri tej populaciji se priporoča dolgoročno avdiometrično testiranje.

Uporaba živih ali živih oslabljenih cepiv pri imunsko oslabilih bolnikih zaradi zdravljenja s kemoterapevtiki, vključno s karboplatinom, lahko povzroči resne okužbe, tudi s smrtnim izidom. Cepljenju z živim cepivom se je treba pri bolnikih, ki prejemajo karboplatin, izogibati. Uporabi se lahko mrtva ali neaktivirana cepiva, vendar pa je odziv na taka cepiva lahko zmanjšan.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Zaradi povečanega tveganja za trombotične dogodke pri bolnikih z rakavim obolenjem pogosteje uporabljamo antikoagulacijsko zdravljenje. Velika različnost med posamezniki v koagulacijskem statusu v času bolezni ter možnost medsebojnega delovanja med peroralnimi antikoagulacijskimi učinkovinami ter kemoterapijo proti raku zahtevata povečano pogostnost spremljanja INR (*International Normalised Ratio*), če se odločimo za zdravljenje bolnika s peroralnimi antikoagulacijskimi učinkovinami.

### Kontraindicirana sočasna uporaba:

- Cepivo proti rumeni mrzlici: tveganje za smrtno generalizirano bolezen po cepljenju (glejte poglavje 4.3).

### Odsvetovana sočasna uporaba:

- Živa oslabljena cepiva (razen proti rumeni mrzlici, za katero je sočasna uporaba kontraindicirana): tveganje za sistemsko, potencialno smrtno bolezen. Tveganje je povečano pri ljudeh, ki imajo že zaradi svoje osnovne bolezni oslABLJENO delovanje imunskega sistema. Uporabite inaktivirano cepivo, če to obstaja (poliomiелitis).

- Fenitoin, fosfenitoin: sočasna uporaba citotoksičnega zdravila lahko zmanjša absorpcijo fenitoina, kar lahko poslabša krče: obstaja tveganje povečane toksičnosti ali izgube učinkovitosti citotoksičnega zdravila zaradi povečane presnove v jetrih zaradi fenitoina.

### Sočasna uporaba, o kateri je treba razmisliti:

- Ciklosporin (ter z ekstrapolacijo takrolimus in sirolimus): prekomerna imunosupresija s tveganjem za pojav limfoproliferacije.

- Aminoglikozidi:

Pri sočasni uporabi karboplatina in aminoglikozidnih antibiotikov je potrebna previdnost zaradi kumulativne nefrotoksičnosti in ototoksičnosti, predvsem pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem.

- Diuretiki zanke:

Pri sočasni uporabi karboplatina z diuretiki zanke je potrebna previdnost zaradi kumulativne nefrotoksičnosti in ototoksičnosti.

#### **4.6 Nosečnost in dojenje**

Karboplatin lahko škodljivo vpliva na plod, če ga uporabi nosečnica. Karboplatin se je pri podganah, ki so prejemale zdravilo med organogenezo, pokazal kot embriotoksičen in teratogen. Kontrolirane študije na nosečnicah niso bile izvedene. Če zdravilo uporabimo med nosečnostjo ali če bolnica med zdravljenjem s tem zdravilom zanosi, jo moramo seznaniti z možnimi nevarnostmi za plod. Ženskam v rodni dobi moramo povedati, naj med zdravljenjem s karboplatinom uporabljajo učinkovito kontracepcijo in naj ne zanosijo.

Ni znano, ali se karboplatin izloča v materino mleko. Če se zdravljenje med dojenjem izkaže za potrebno, je treba z dojenjem prenehati.

Plodnost

Pri bolnikih, ki se zdravijo z antineoplastično terapijo, lahko pride do zaviranja delovanja spolnih žlez, kar povzroči amenorejo ali azospermijo. Zdi se, da so ti učinki odvisni od odmerka in dolžine zdravljenja in so lahko reverzibilni. Napoved stopnje okvare delovanja testisov ali jajčnikov oteži pogosta uporaba kombinacije več antineoplastičnih zdravil, zaradi česar je težko oceniti učinke posameznih zdravil.

Spolno zrelim moškim, ki se zdravijo s karboplatinom, se svetuje, naj ne zaplodijo otroka med zdravljenjem in do 6 mesecev po zdravljenju ter da se pred zdravljenjem posvetujejo o kriokonzervaciji sperme zaradi možnosti neplodnosti kot posledice terapije s karboplatinom.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

Ker pa lahko karboplatin povzroči navzeo, bruhanje, motnje vida in ototoksičnost, je treba bolnike opozoriti na možen vpliv teh neželenih učinkov na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Pogostnost neželenih učinkov, o katerih so poročali, temelji na zbranih podatkih o 1.893 bolnikih, ki so prejemale monoterapijo z injekcijami karboplatina, ter na izkušnjah iz obdobja po prihodu zdravila na trg.

V tabeli prikazani neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih, z izrazi, kot jih priporoča MedDRA, in po pogostnosti pojavljanja, opredeljene z naslednjimi kategorijami: 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 ( $< 1/10.000$ ) in neznana pogostnost (ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki po klasifikaciji MedDRA</b>
Novotvorbe, benigne in maligne (vključno s cistami in polipi)	neznana	z zdravljenjem povezana sekundarna maligna obolenja
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	okužbe*
	neznana	pljučnica
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	trombocitopenija, nevtropenija, levkopenija, anemija
	pogosti	krvavitev*
	neznana	supresija kostnega mozga, febrilna nevtropenija, hemolitično-uremični sindrom
Bolezni imunskega sistema	pogosti	preobčutljivost, reakcije anafilaktoidnega tipa
Presnovne in prehranske motnje	neznana	dehidracija, anoreksija, hiponatriemija, sindrom tumorske lize
Bolezni živčevja	pogosti	periferna nevtropatija, parestezija, zmanjšanje globokokitnih refleksov, motnje občutenja, disgevizija
	neznana	cerebrovaskularni dogodek*, sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS)
Očesne bolezni	pogosti	motnje vida redki primeri izgube vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti	ototoksičnost
Srčne bolezni	pogosti	srčno-žilna motnja*
	neznana	srčno popuščanje*, Kounisov sindrom
Žilne bolezni	neznana	embolizem*, hipertenzija, hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	bolezni dihal, intersticijska pljučna bolezen, bronhospazem
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bruhanje, navzea, bolečine v trebuhu
	pogosti	driska, zaprtje, bolezni sluznic
	neznana	stomatitis, pankreatitis
Bolezni kože in podkožja	pogosti	alopecija, kožne spremembe
	neznana	urtikarja, izpuščaj, eritem, pruritus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	bolezni mišično-skeletnega sistema

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki po klasifikaciji MedDRA
Bolezni ledvic in sečil	pogosti	bolezni sečil
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	astenija
	neznana	nekroza na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja, ekstrapazacija na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja, slabo počutje
Preiskave	zelo pogosti	znižanje kreatninskega ledvičnega očistka, povečanje ravni sečnine v krvi, povečanje alkalne fosfataze v krvi, povečanje aspartat-aminotransferaze, nenormalni izvidi testov jetrne funkcije, znižana koncentracija natrija v krvi, znižana koncentracija kalija v krvi, znižana koncentracija kalcija in magnezija v krvi
	pogosti	povečanje ravni bilirubina v krvi, povečanje ravni serumskega kreatinina, povečanje ravni sečnine v krvi

\* Smrtni v <1 % primerov, smrtni srčno-žilni dogodki v <1 %, vključno s srčnim popuščanjem, embolizmom in cerebrovaskularnimi dogodki skupaj.

### Hematološki:

Z odmerkom pogojena toksičnost karboplatina je mielosupresija. Pri bolnikih z normalnimi izhodiščnimi vrednostmi se trombocitopenija s številom trombocitov, manjši od  $50 \times 10^9$  celic/l, pojavi pri 25 % bolnikov, nevtropenija s številom granulocitov, manjšim od  $1.0 \times 10^9$  celic/l pri 18 % bolnikov in levkopenija s številom levkocitov, manjšim od  $2.0 \times 10^9$  celic/l pri 14 % bolnikov. Do najmanjših vrednosti pride običajno na 21. dan. Mielosupresijo lahko poslabša uporaba kombinacije karboplatina z drugimi mielosupresivnimi učinkovinami ali oblikami zdravljenja.

Mielotoksičnost je izrazitejša pri predhodno zdravljenih bolnikih, zlasti tistih, ki so se predhodno zdravili s cisplatinom, ter pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. O levkopeniji in trombocitopeniji so poročali tudi pri bolnikih s slabim stanjem zmogljivosti. Ti učinki, ki so običajno sicer reverzibilni, so povzročili okužbe in hemoragične zaplete pri 4 % oziroma 5 % bolnikov, ki so prejeli injekcije karboplatina. Pri manj kot 1 % bolnikov so se ti zapleti končali s smrtnim izidom.

Anemijo z vrednostmi hemoglobina, manjšimi od 80 g/l, so opazili pri 15 % bolnikov z normalnimi izhodiščnimi vrednostmi. Pojavnost anemije se povečuje s povečano izpostavljenostjo karboplatinu.

### Gastrointestinalni:

Bruhanje se je pojavilo pri 65 % bolnikov, pri eni tretjini le-teh je bilo hudo. Navzeja je bila prisotna pri dodatnih 15 % bolnikov. Zdi se, da so predhodno zdravljeni bolniki (predvsem tisti, ki so se predhodno zdravili s cisplatinom) bolj nagnjeni k bruhanju. Ti učinki navadno izginejo v 24 urah po zdravljenju in se običajno odzivajo na antiemetike oziroma jih je mogoče z le-temi



preprečiti. Verjetnost za pojav bruhanja je večja, kadar prejme bolnik karboplatin v kombinaciji z drugimi emetogenimi zdravili.

Med drugimi želodčno-črevesnimi težavami so bile opisane še naslednje: bolečina pri 8 % bolnikov ter driska in zaprtje pri 6 % bolnikov.

### **Nevrološki:**

O periferni nevropatiji (predvsem parestezijah in zmanjšanju globokokitnih refleksov) so poročali pri 4 % bolnikov, zdravljenih s karboplatinom. Zdi se, da je tveganje za pojav nevroloških učinkov večje pri bolnikih, starejših od 65 let, bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni s cisplatinom, ter tistih, ki so prejeli dolgotrajno zdravljenje s karboplatinom.

Klinično pomembne senzorične motnje (tj. motnje vida in okušanja) so se pojavile pri 1 % bolnikov.

Zdi se, da je celotna pogostnost nevroloških neželenih učinkov povečana pri bolnikih, ki prejemajo karboplatin kot del kombinirane terapije, lahko pa je tudi povezana z daljšo kumulativno izpostavljenostjo zdravilu.

### **Ototoksičnost:**

V zaporednih avdiometričnih preiskavah so pri 15 % bolnikov ugotovili okvare sluha izven frekvenčnega območja govora, z okvarami v visokofrekvenčnem razponu (4.000-8.000 Hz). Poročali so o zelo redkih primerih hipoakuzije.

Pri bolnikih s predhodno okvaro slušnega organa zaradi uporabe cisplatina lahko med zdravljenjem s karboplatinom včasih pride do nadaljnjega poslabšanja sluha.

### **Nefrotoksičnost:**

Ob uporabi normalnih odmerkov karboplatina je le občasno prišlo do pojava nenormalne ledvične funkcije, kljub dejstvu, da so bile injekcije karboplatina aplicirane brez hidracije z velikimi količinami tekočin in/ali prisilne diureze. Do povečanja serumskega kreatinina je prišlo pri 6 % bolnikov, do povečanja vrednosti dušika sečnine v krvi pri 14 %, ravni sečne kisline pa pri 5 % bolnikov. Te spremembe so bile običajno blage in pri približno eni polovici bolnikov reverzibilne. Pri bolnikih, zdravljenih s karboplatinom, se je kot najbolj občutljivo merilo za oceno ledvične funkcije izkazal očistek kreatinina. Pri 27 % bolnikov z izhodiščnimi vrednostmi 60 ml/min ali več je prišlo med zdravljenjem s karboplatinom do zmanjšanja kreatininskega očistka.

### **Elektroliti:**

Znižanje vrednosti serumskega natrija, kalija, kalcija in magnezija se je pojavilo pri 29 %, 20 %, 22 % oziroma 29 % bolnikov. Poročali so predvsem o primerih zgodnje hiponatriemije. Izgube elektrolitov so minimalne in običajno ne povzročajo kliničnih simptomov.

### **Hepatotoksičnost:**

Pri bolnikih z normalnimi izhodiščnimi vrednostmi so opazili spremembe v delovanju jeter, vključno z povečanjem ravni celokupnega bilirubina pri 5 %, SGOT pri 15 % in alkalne fosfataze pri 24 % bolnikov. Te spremembe so bile običajno blage in pri približno eni polovici bolnikov reverzibilne.

Pri omejenem vzorcu bolnikov z avtologno transplantacijo kostnega mozga, ki so prejeli zelo velike odmerke karboplatina, je prišlo do hudega povečanja vrednosti testov jetrne funkcije.

Po uporabi velikih odmerkov karboplatina so poročali o primerih akutne, fulminantne nekroze jetrnih celic.

#### **Alergijske reakcije:**

Reakcije anafilaktičnega tipa, včasih s smrtnim izidom, se lahko pojavijo v nekaj minutah po injiciranju zdravila: obrazni edem, dispneja, tahikardija, nizek krvni tlak, urtikarija, anafilaktični šok, bronhospazem.

#### **Drugi neželeni učinki:**

Po kombiniranem zdravljenju s citostatiki in karboplatinom so poročali o sekundarnih akutnih malignostih.

Občasno so opazili primere alopecije, povišane telesne temperature in mrzlice, mukozitisa, astenije, slabega počutja ter disgevizije.

V osamljenih primerih je prišlo do pojava hemolitično-uremičnega sindroma.

Poročali so o posamični primerih srčno-žilnih dogodkov (srčno popuščanje, embolizem) ter posamičnih primerih cerebrovaskularnih dogodkov.

Poročali so o primerih hipertenzije.

#### **Lokalne reakcije:**

Poročali so o reakcijah na mestu injiciranja (pekoča bolečina, pordelost, oteklina, urtikarija, nekroza in v povezavi z ekstravazacijo).

#### **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih**

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Za preveliko odmerjanje karboplatina ni znanega antidota. Pričakovani zapleti prevelikega odmerjanja bi bili povezani z mielosupresijo kot tudi okvaro delovanja ledvic, jeter in sluha.

Uporaba odmerkov injekcij karboplatina, večjih od priporočenih, je bila povezana z izgubo vida (glejte poglavje 4.4).

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, oznaka ATC: L01XA02

Karboplatin je antineoplastično zdravilo. Njegovo učinkovitost so potrdili proti številnim mišjim in človeškim celičnim linijam.

Karboplatin kaže učinkovitost, primerljivo s cisplatinom, proti različnim tumorjem, ne glede na njihov izvor.

Študije vezanja DNK in tehnike alkaličnega izpiranja so pokazale kakovostno podobne mehanizme delovanja karboplatina in cisplatina. Karboplatin, podobno kot cisplatin, povzroča spremembe v vijačni strukturi dodatno zvite DNK, ki so skladne z »učinkom skrajševanja DNK«.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Biokemične lastnosti karboplatina so podobne lastnostim cisplatina, kar pomeni, da predvsem povzroča nastanek križnih vezi v okviru posamezne vijačnice DNK in med vijačnicami DNK. Po uporabi karboplatina pri človeku je odvisnost med odmerkom in plazemsko koncentracijo celotne in proste ultrafiltrabilne platine linearna. Tudi površina pod koncentracijsko krivuljo za celotno platino kaže linearno odvisnost od odmerka.

Ponavljajoče odmerjanje štiri zaporedne dni ni povzročilo akumulacije platine v plazmi. Po uporabi karboplatina znaša končna razpolovna doba izločanja proste ultrafiltrabilne platine pri človeku približno 6 ur, karboplatina pa 1,5 ure. Med začetno fazo je večina proste ultrafiltrabilne platine v obliki karboplatina. Končna razpolovna doba celotne plazemske koncentracije platine je več kot 24 ur. 24 ur po aplikaciji zdravila je približno 87 % platine vezane na proteine plazme.

Karboplatin se izloča v glavnem z urinom, približno 70 % prejetega odmerka se izloči v 24 urah. Večina se izloči že v prvih 6 urah.

Celotni telesni in ledvični očistek proste ultrafiltrabilne platine je odvisen od hitrosti glomerulne filtracije, ne pa od hitrosti tubulne sekrecije.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Karboplatin je embriotoksičen in teratogen za podgane (glejte 4.6 Nosečnost in dojenje). Je mutagen *in vivo* in *in vitro* in čeprav njegove kancerogenosti niso raziskovali, so za substance s podobnim mehanizmom delovanja in podobno mutagenostjo poročali, da so kancerogene.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Karboplatin lahko v stiku z aluminijem tvori oborino.

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

### 6.3 Rok uporabnosti

*V originalni ovojnini:* 18 mesecev

*Rok uporabe po redčenju:* Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo je dokazana po redčenju v 5 % raztopini glukoze pri koncentracijah 0,4 mg/ml in 4,0 mg/ml za obdobje 28 dni pri temperaturah 2 °C - 8 °C in 20 °C - 25 °C, zaščiteno pred svetlobo. Raztopino za infundiranje je treba uporabiti takoj po pripravi infuzijske raztopine, če je shranjena pri sobni temperaturi brez zaščite pred svetlobo.

*Med uporabo:* Z mikrobiološkega vidika je najbolje zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji oziroma redčenju. Če ga ne uporabite takoj, ste kot uporabnik odgovorni za čas in pogoje shranjevanja po rekonstituciji/razredčenju in običajno zdravila ne smete uporabiti po preteku 24 ur pri temperaturi 2 °C - 8 °C, razen če ste zdravilo pripravili (rekonstituirali, razredčili,...) v nadzorovanih in validiranih aseptičnih razmerah.

Raztopino vzemite iz vial tik pred uporabo.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprte vial: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Vial shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

Za shranjevanje zdravila po redčenju glejte poglavje 6.3.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viale iz stekla razreda I po Ph. Eur. s halobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko. Viale so pakirane z zaščitnim plastičnim ovojem (Onco-Safe ali krčljiv ovoj) ali so brez njega ter vložene v škatlo. Zaščitni ovoj nima stika z zdravilom in zagotavlja dodatno zaščito pri transportu, kar povečuje varnost medicinskega in farmacevtskega osebja.

Velikosti pakiranja: 1x5 ml, 5x5 ml, 10x5 ml, 1x15 ml, 1x45 ml, 1x60 ml in 1x100 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Za enkratno uporabo.

Carboplatin Ebewe lahko pripravi za uporabo le osebje, usposobljeno za varno ravnanje s citotoksičnimi zdravili.

Nosečnice ne smejo ravnati s citostatiki.

Priprava raztopine (razredčenje) mora potekati v za to posebej namenjenem prostoru. Natančna navodila za razredčenje so navedena v poglavju 4.2.

Osebje, ki ravna z zdravilom, mora biti zaščiteno z ustreznimi osebnimi zaščitnimi sredstvi, kot so zaščitna obleka, maska, rokavice, ščitniki za oči.

Neporabljeno raztopino je treba zavreči.

Odstranjevanje zdravila ali kontaminiranih predmetov:

Sežiganje pri 1000 °C.

Kemično: razredčite v velikih količinah vode, pustite stati 48 ur.

Kontaminacija kože: izperite z vodo.

Tekoče odpadke je treba splakniti z veliko količino vode.

Upoštevajte smernice za ravnanje s citostatiki.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, Mondseestrasse 11, 4866 Unterach am Attersee, Avstrija

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

H/05/00339/001-014

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 07.12.2005

Datum zadnjega podaljšanja: 26.11.2009

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

20.01.2023