

**KARBOPLATIN HOSPIRA 10 mg/ml**  
koncentrat za raztopino za infundiranje

**Povzetek temeljnih značilnosti zdravila**

---

**1. IME ZDRAVILA**

Karboplatin Hospira 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

**2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 10 mg karboplatina.  
5 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 50 mg karboplatina.  
15 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 150 mg karboplatina.  
45 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 450 mg karboplatina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

**3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Koncentrat za raztopino za infundiranje.

Zdravilo Karboplatin Hospira 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina, brez delcev.

**4. KLINIČNI PODATKI**

**4.1 Terapevtske indikacije**

Karboplatin je indiciran za zdravljenje napredovalega ali metastaziranega karcinoma jajčnikov in drobnoceličnega karcinoma pljuč.

**4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravilo Karboplatin Hospira je namenjen le za intravensko uporabo.

Priporočeni odmerek karboplatina pri predhodno nezdravljenih odraslih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic je  $400 \text{ mg/m}^2$  v enkratnem intravenskem odmerku, danem s kratkotrajno (od 15- do 60-minutno) infuzijo. Zdravilo je potrebno pred aplikacijo razredčiti s 50 mg/ml raztopino glukoze za injiciranje ali 9 mg/ml raztopino natrijevega klorida za injiciranje do ustreznega volumna z najmanjšo koncentracijo 0,5 mg/ml (500 µg/ml) (glejte tudi poglavje 6.6). Ciklus kemoterapije s karboplatinom smete ponoviti šele štiri tedne po prejšnjem ciklusu.

Priporočamo zmanjšanje začetnega odmerka za 20 do 25 % pri tistih bolnikih, ki imajo dejavnike tveganja, npr. predhodno mielosupresivno zdravljenje in slabo zdravstveno stanje.

Za kasnejše prilagoditve odmerka priporočamo določanje najnižjih hematoloških vrednosti s tedenskimi kontrolami krvne slike med začetnimi cikli kemoterapije s karboplatinom.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z očistkom kreatinina, manjšim od 60 ml/min oz. 1 ml/s, je tveganje za pojav hude

**KARBOPLATIN HOSPIRA 10 mg/ml**  
koncentrat za raztopino za infundiranje

**Povzetek temeljnih značilnosti zdravila**

---

mielosupresije večje.

Za optimalno uporabo karboplatina pri bolnikih z ledvično okvaro je potrebna ustrezna prilagoditev odmerka in pogosto spremljanje tako najnižjih hematoloških vrednosti kot delovanja ledvic.

Pojav hude levkopenije, nevtropenije ali trombopenije lahko nadzorujete z naslednjim režimom odmerjanja:

- 250 mg/m<sup>2</sup> i.v. prvi dan pri bolnikih z osnovnimi vrednostmi očistka kreatinina od 41 do 59 ml/min oz. 0,68 do 0,98 ml/s;
- 200 mg/m<sup>2</sup> i.v. prvi dan pri bolnikih z osnovnimi vrednostmi očistka kreatinina od 21 do 40 ml/min oz. 0,35 do 0,66 ml/s.

Karboplatina ne smete dajati bolnikom z vrednostmi glomerulne filtracije  $\leq 20$  ml/min.

*Priporočeno odmerjanje glede na površino pod krivuljo koncentracije po času (AUC)*

*Začetni odmerek lahko izračunate z uporabo Calvertove formule. Ta temelji na delovanju ledvic (glomerulna filtracija [GFR]). Na ta način lahko zmanjšate tveganje za premajhno ali preveliko odmerjanje zaradi individualnih razlik v delovanju ledvic.*

Calvertova formula: skupni odmerek (mg) = (ciljni AUC\*)  $\times$  (GFR + 25)

Opomba: S Calvertovo formulo se skupni odmerek karboplatina izračuna v mg, ne v mg/m<sup>2</sup>.

*Ciljni AUC	Načrtovana kemoterapija	Stanje pred zdravljenjem
5–7 mg/ml min	karboplatin v monoterapiji	bolnik še ni bil zdravljen
4–6 mg/ml min	karboplatin v monoterapiji	bolnik je bil že zdravljen
4–6 mg/ml min	karboplatin + ciklofosamid	bolnik še ni bil zdravljen

Calvertove formule ne smete uporabljati pri predhodno agresivno zdravljenih bolnikih, ki so že prejeli eno od naslednjih terapij:

- mitomicin C,
- nitrozoureo,
- kombinirano kemoterapijo z doksorubicinom, ciklofosamidom in cisplatinom ,
- kombinirano terapijo s 5 ali večimi citostatiki,
- obsevanje polja 20 $\times$ 20 cm ali večih polj z  $\geq 5000$  radi.

Kombinirana terapija

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

Pediatrija

Dosedanja uporaba karboplatina v pediatriji ne zadošča za oblikovanje specifičnih priporočil za odmerjanje zdravila.

Starostniki (starejši od 65 let)

Pri teh bolnikih je lahko potrebna prilagoditev odmerka na začetku zdravljenja ali kasneje, odvisno od

**KARBOPLATIN HOSPIRA 10 mg/ml**  
koncentrat za raztopino za infundiranje

**Povzetek temeljnih značilnosti zdravila**

---

zdravstvenega stanja bolnika.

**4.3 Kontraindikacije**

Zdravila ne smete uporabljati pri bolnikih, preobčutljivih za karboplatin, druge spojine s platino ali katerokoli pomožno snov.

Karboplatina ne smete uporabljati pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina  $\leq 20$  ml/minuto oziroma 0,3 ml/s).

Ne smete ga uporabljati tudi pri bolnikih s hudo mielosupresijo.

Karboplatin je kontraindiciran pri bolnikih s krvavečimi tumorji.

**4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Karboplatin sme dajati le osebe z izkušnjami pri uporabi antineoplastične terapije.

Mielosupresija, ki jo povzroči karboplatin, je tesno povezana z ledvičnim očistkom zdravila: pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic ali tistih na sočasni terapiji z drugimi nefrotoksičnimi zdravili bodo mielosupresivni učinki verjetno hujši in dolgotrajnejši. Parametre delovanja ledvic morate torej skrbno oceniti pred in med zdravljenjem. V normalnih okoliščinah ciklusov karboplatina ne smete ponavljati pogosteje kot enkrat na mesec. Po uporabi karboplatina se pojavijo trombopenija, levkopenija in anemija. Priporočamo pogosto spremljanje periferne krvne slike ves čas terapije s karboplatinom in po njej. Kombinirano terapijo s karboplatinom in drugimi mielosupresivi morate načrtovati zelo skrbno kar zadeva odmerke in čas dajanja, da zmanjšate aditivno delovanje zdravil na najmanjšo možno mero. Pri bolnikih s hudo mielosupresijo je lahko potrebna podporna transfuzijska terapija.

Karboplatin lahko povzroči slabost in bruhanje. Poročali pa so, da premedikacija z antiemetiki in počasnejše dajanje zdravila pomagata pri zmanjšanju incidence in jakosti teh pojavov. Pri zdravljenju s karboplatinom se lahko pojavi ledvična okvara. Četudi kliničnih dokazov o kumulativni nefrotoksičnosti zdravila ni, priporočamo, da karboplatina ne kombinirate z aminoglikozidi ali drugimi nefrotoksičnimi snovmi.

Kot pri drugih spojinah s koordinativno vezano platino so tudi pri karboplatinu poročali o alergijskih reakcijah. Pojavijo se lahko že nekaj minut po prejemu karboplatina in jih je treba zdraviti s primerno podporno terapijo. Lahko se pojavijo tudi anafilaktičnim podobne reakcije.

Ugotavljali so nevrotoksične učinke, še posebej pri bolnikih, starejših od 65 let, in/ali tistih, ki so se že pred tem zdravili s cisplatinom.

Pri bolnikih z ledvično okvaro so poročali tudi o povezavi med prehodnimi motnjami vida in prevelikimi odmerki zdravila.

**KARBOPLATIN HOSPIRA 10 mg/ml**  
koncentrat za raztopino za infundiranje

**Povzetek temeljnih značilnosti zdravila**

---

Kancerogenosti karboplatina niso raziskovali, vendar so za spojine s podobnim mehanizmom delovanja in podobno stopnjo mutagenosti poročali, da so kancerogene.

Skrbno morate spremljati periferno krvno sliko in serumske elektrolite ter opravljati preiskave delovanja ledvic in jeter.

Varnosti in učinkovitosti karboplatina pri pediatričnih bolnikih še niso ugotovili.

Previdnostni ukrepi

Skrbno morate spremljati periferno krvno sliko in opravljati preiskave delovanja ledvic. Priporočamo določanje krvne slike na začetku zdravljenja, kasneje pa enkrat na teden za oceno najnižjih hematoloških vrednosti pri kasnejšem prilagajanju odmerka. Redno morate opravljati tudi nevrološke preglede.

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

Uporaba nefrotoksičnih in/ali ototoksičnih zdravil (npr. aminoglikozidov ali diuretikov zanke) v času zdravljenja s karboplatinom lahko okrepi toksičnost teh zdravil za organe.

Sočasni uporabi karboplatina in spojin, ki tvorijo komplekse, se morate izogibati, saj lahko teoretično pride do zmanjšanja antineoplastične učinkovitosti karboplatina. Vendar v raziskavah na živalih in v klinični praksi dietiltiokarbamat ni vplival na antineoplastično delovanje karboplatina.

Poročali so o zmanjšanju serumske koncentracije fenitoina pri sočasni uporabi karboplatina in fenitoina.

**4.6 Nosečnost in dojenje**

Če se uporablja pri nosečih ženskah, lahko karboplatin škodljivo vpliva na zarodek ali plod. Raziskave na večih eksperimentalnih sistemih so tudi pokazale, da je karboplatin teratogen, embriotoksičen in mutagen.

Vsem bolnikom v reproduktivni dobi torej svetujte, naj v času zdravljenja uporabljajo učinkovito metodo kontracepcije, tako oni sami kot njihovi spolni partnerji. Tako moški kot ženske morajo uporabljati kontracepcijo vsaj še šest mesecev po zdravljenju.

Ženskam, ki so noseče ali ki zanosijo v času zdravljenja, zagotovite genetsko svetovanje. Ni znano, ali se karboplatin izloča v materino mleko pri človeku. Zaradi možnosti pojava toksičnih učinkov pri dojenčku kot posledice zdravljenja matere s karboplatinom mora mati, če se zdravi s karboplatinom, prenehati z dojenjem.

**KARBOPLATIN HOSPIRA 10 mg/ml**  
koncentrat za raztopino za infundiranje

**Povzetek temeljnih značilnosti zdravila**

---

**4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev**

Karboplatin lahko povzroči slabost in bruhanje ter tako posredno zmanjša sposobnost bolnika za vožnjo in delo s stroji.

**4.8 Neželeni učinki**

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena na naslednji način:

- zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )
- pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )
- redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- zelo redki ( $< 1/10.000$ )
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Incidence neželenih reakcij, navedene v nadaljevanju, temeljijo na kumulativnih podatkih o večji skupini bolnikov z različnimi prognostičnimi značilnostmi pred zdravljenjem.

Infekcijske in parazitske bolezni

*Občasni:* infekcijski zapleti.

*Redki:* smrtno nevarne okužbe.

Benigne in maligne neoplazme (vključno s cistami in polipi)

*Občasni:* z zdravljenjem povezani sekundarni malignomi.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

*Zelo pogosti:* mielosupresija, trombocitopenija, levkopenija, anemija.

*Pogosti:* hemoragični zapleti.

*Redki:* febrilna nevtropenija, hemolitično-uremični sindrom.

Bolezni imunskega sistema

*Pogosti:* alergične reakcije (npr. izpuščaji, urtikarija, eritem, srbečica in vročina brez očitnega vzroka).

*Redki:* anafilaktični šok, hipotenzija in bronhospazem.

Presnovne in prehranske motnje

*Zelo pogosti:* hiperurikemija.

*Redki:* anoreksija.

Bolezni živčevja

*Pogosti:* periferna nevropatija, parestezija, oslabitev kitnih refleksov, simptomi na osrednjem živčevju.

*Redki:* sprememba okusa.

*Zelo redki:* cerebrovaskularni pojavi (apopleksija).

**KARBOPLATIN HOSPIRA 10 mg/ml**  
koncentrat za raztopino za infundiranje

**Povzetek temeljnih značilnosti zdravila**

---

Očesne bolezni

*Redki:* motnje vida (prehodne, vključno s prehodno slepoto).

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

*Zelo pogosti:* poslabšanje ostrine sluha (z izgubo sluha za visoke frekvence).

*Pogosti:* tinitus, izguba sluha, naglušnost.

Srčne bolezni

*Zelo redki:* kardiovaskularni pojavi (srčno popuščanje, embolije).

Žilne bolezni

*Redki:* krvavitve.

*Zelo redki:* hipertenzija.

Bolezni prebavil

*Zelo pogosti:* slabost, gastrointestinalna bolečina in bruhanje.

*Pogosti:* driska, zaprtje.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

*Redki:* motnje delovanja jeter (vključno z jetrno nekrozo).

Bolezni kože in podkožja

*Pogosti:* alopecija.

Bolezni sečil

*Zelo pogosti:* toksičnost za ledvice.

*Pogosti:* ledvična okvara.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

*Zelo pogosti:* astenija.

*Pogosti:* mukozitis, slabo počutje.

*Občasni:* reakcije na mestu injiciranja, kot so bolečina, eritem, edem, urtikarija in nekroza, vročina in mrzlica (brez znakov okužbe).

Preiskave

*Zelo pogosti:* zmanjšana koncentracija hemoglobina, zmanjšane koncentracije serumskih elektrolitov (magnezij, kalij, natrij in kalcij), nenormalni jetrni testi (zvečane vrednosti ALP (alkalna fosfataza), AST (aspartat-aminotransferaza), ALT (alalnin-aminotransferaza), celokupnega bilirubina), zvečana koncentracija sečnine v krvi, zvečana koncentracija serumskega kreatinina.

**4.9 Preveliko odmerjanje**

Ker antidot za karboplatin ni znan, morate uvesti vse možne ukrepe, da preprečite preveliko odmerjanje.

**KARBOPLATIN HOSPIRA 10 mg/ml**  
koncentrat za raztopino za infundiranje

**Povzetek temeljnih značilnosti zdravila**

---

V kliničnih raziskavah ni bilo primerov prevelikega odmerjanja. Teoretično bi zapleti prevelikega odmerjanja lahko nastopili kot posledica supresije kostnega mozga, toksičnih učinkov zdravila na jetra ali obojega. Preveliko odmerjanje zdravila je lahko povezano z ledvično odpovedjo. Da bi bolnik lažje prebrodil morebitna obdobja toksičnosti, uvedite simptomatsko zdravljenje.

**5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

**5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: citostatik, spojina platine. Oznaka ATC: L01XA02. Karboplatin je analog cisplatina, ki predvsem povzroča nastanek navzkrižnih povezav med vijačnicami DNK in v okviru posamezne vijačnice. Podobno kot cisplatin tudi karboplatin vpliva na nukleofilna vezavna mesta DNK in povzroča nastanek navzkrižnih povezav v okviru posamezne vijačnice in med vijačnicami DNK.

**5.2 Farmakokinetične lastnosti**

*Porazdelitev*

Pri intravenski uporabi karboplatina je odvisnost med odmerkom in plazemsko koncentracijo skupne in proste ultrafiltrabilne platine linearna. V začetni fazi je večina proste ultrafiltrabilne platine v obliki karboplatina. 24 ur po prejemu zdravila je  $87 \pm 4\%$  platine v plazmi vezane na beljakovine.

*Izločanje*

Pri človeku je končna razpolovna doba izločanja proste ultrafiltrabilne platine  $6 \pm 0,9$  ur, za karboplatin pa  $1,5 \pm 0,1$  ur.

Končna razpolovna doba celotne plazemske koncentracije platine je več kot 24 ur.

Karboplatin se izloča predvsem s sečem:  $67 \pm 2\%$  prejetega odmerka platine se izloči v seč v 24 urah, večina pa že v 6 urah. Celotni telesni in ledvični očistek proste ultrafiltrabilne platine je odvisen od hitrosti glomerulne filtracije in ne od hitrosti tubulne filtracije.

**5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Pri živalih so bili simptomi akutne toksičnosti zdravila emeza, anoreksija, adipsija, spremembe telesne države, težave pri dihanju in driska. Med simptomi dolgotrajne toksičnosti so bili npr. mielosupresija, oslabitev imunosti, nekroza sluznice prebavil, zmanjšanje telesne mase, povečanje koncentracije jetrnih encimov in dušičnih retentov v krvi (BUN), krvavitve, bakterijske okužbe, bronhitis, okvare mrežnice, blaga toksičnost in ledvična okvara. Karboplatin ima citogenetične učinke, kar pomeni, da je verjetno tudi mutagen ali kancerogen. Učinki na razmnoževanje in teratogeni učinki: ugotavljali so od odmerka odvisno povečanje toksičnosti za mater in plod. Med spremembami pri plodu so bile na primer spremembe telesne mase in dolžine ter povečanje incidence in resnosti anomalij skeleta in notranjih organov. Pri odmerkih, večjih od 4 mg/kg na dan, so ugotavljali spontani splav pri večini plodov in hude deformacije skeleta pri preživelih novorojenčkih.

**6. FARMACEVTSKI PODATKI**

**KARBOPLATIN HOSPIRA 10 mg/ml**  
koncentrat za raztopino za infundiranje

**Povzetek temeljnih značilnosti zdravila**

---

**6.1 Seznam pomožnih snovi**

- manitol
- voda za injekcije

**6.2 Inkompatibilnosti**

Izogibajte se stiku z injekcijskimi ali infuzijskimi pripomočki iz materialov, ki vsebujejo aluminij, saj lahko ta oslabi antineoplastično delovanje zdravila.

**6.3 Rok uporabnosti**

Pri shranjevanju pod ustreznimi pogoji (glejte spodaj) lahko zdravilo Karboplatin Hospira uporabljate do izteka roka uporabnosti, ki je natisnjen na ovojnini.

Rok uporabnosti je 2 leti.

Po prvem odpiranju

Takojšnja, enkratna uporaba.

Po razredčenju

koncentrata z 9 mg/ml raztopino NaCl ali 50 mg/ml raztopino glukoze lahko raztopino hranite največ 3 ure pri sobni temperaturi (od 15 do 25 °C), zaščiteno pred svetlobo, ali pa 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C.

**6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Zdravilo Karboplatin Hospira 10 mg/ml je na voljo v naslednjih pakiranjih:

- škatla z 1 vialo s 5 ml koncentrata (50 mg/5 ml)
- škatla z 1 vialo s 15 ml koncentrata (150 mg/15 ml)
- škatla z 1 vialo s 45 ml koncentrata (450 mg/45 ml)

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

Koncentrata za raztopino za infundiranje ne smete mešati z drugimi zdravili.

**Navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom ter uničevanje ostankov**

Zdravilo je potrebno pred aplikacijo razredčiti s 50 mg/ml raztopino glukoze za injiciranje ali 9 mg/ml raztopino natrijevega klorida za injiciranje do ustreznega volumna z najmanjšo koncentracijo 0,5 mg/ml (500 µg/ml). Razredčeno zdravilo se aplicira s kratko (od 15- do 60-minutno) infuzijo.

Raztopino za infundiranje morate pred uporabo vizualno pregledati, da ugotovite, ali vsebuje kakšne



**KARBOPLATIN HOSPIRA 10 mg/ml**  
koncentrat za raztopino za infundiranje

**Povzetek temeljnih značilnosti zdravila**

---

delce.

**Smernice za varno ravnanje s citostatiki**

1. Zdravilo sme pripravljati in dajati le ustrezno usposobljeno osebje.
2. Vse postopke morate izvajati na za to posebej določenem mestu.
3. Pri tem morate nositi ustrezne zaščitne rokavice.
4. S previdnostnimi ukrepi preprečite, da bi zdravilo po nesreči prišlo v oči. Če pride citostatik v stik z očmi, ga izperite z vodo in/ali s fiziološko raztopino.
5. Noseče ženske ne smejo delati s citostatiki.
6. Tudi pri odlaganju odpadkov (brizge, igle ipd.), t.j. predmetov, ki so bili uporabljeni pri rekonstituciji cistostatikov, so potrebni previdnost in ustrezni zaščitni ukrepi. Odvečni medicinski material in telesne izločke lahko zavržete v dvojno zavarjenih politenskih vrečkah in jih sežgete pri temperaturi 1000 °C. Tekoče odpadke lahko izperete z veliko količino vode.

**Redčenje**

7. Delovna površina mora biti pokrita z vpojno podlogo za enkratno uporabo, plastificirano na spodnji strani.
8. Na vseh brizgah in sistemih uporabite luer-lock nastavke. Priporočamo igle z veliko svetlino, da na najmanjšo mero zmanjšate tlak in morebitno nastajanje aerosolov. Slednje lahko zmanjšate tudi z uporabo oddušne igle.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Hospira UK Limited  
Queensway  
Royal Leamington Spa  
Warwickshire  
CV31 3RW  
Velika Britanija

**8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

5363-I-843/11 za pakiranje 1 x 5 ml  
5363-I-844/11 za pakiranje 1 x 15 ml  
5363-I-845/11 za pakiranje 1 x 45 ml

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 8.9.2010

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

12.4.2011