

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Karboplatin Accord 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata vsebuje 10 mg karboplatina.

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje.

Bistra, brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina brez delcev.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Karboplatin Accord je indicirano za zdravljenje:

1. napredovalega raka jajčnika epiteljskega izvora kot:

(a) zdravljenje prve izbire,

(b) zdravljenje druge izbire, če drugi načini zdravljenja niso bili uspešni.

2. drobnoceličnega karcinoma pljuč

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje:

Priporočeni odmerek karboplatina pri predhodno nezdravljenih odraslih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (tj. očistkom kreatinina  $> 60$  ml/min) je  $400 \text{ mg/m}^2$  kot en kratkotrajen intravenski odmerek v 15- do 60-minutni infuziji. Druga možnost je določitev odmerka s spodaj navedeno Calvertovo formulo:

Odmerek (mg) = ciljna vrednost AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]

<b>Odmerek (mg) = ciljna AUC (mg/ml x min) x [hitrost glomerularne filtracije ml/min + 25]</b>		
<b>Ciljna AUC</b>	<b>Načrtovana kemoterapija</b>	<b>Status bolnikovega zdravljenja</b>
5-7mg/ml .min	monoterapija s karboplatinom	predhodno nezdravljeni
4-6 mg/ml .min	monoterapija s karboplatinom	predhodno zdravljeni
4-6mg/ml .min	karboplatin in ciklofosfamid	predhodno nezdravljeni

Opomba: Po Calvertovi formuli je skupni odmerek karboplatina izračunan v mg, ne  $\text{mg/m}^2$ .

Zdravljenja se ne sme ponoviti prej kot štiri tedne po prejšnjem ciklusu karboplatina in/ali dokler ni število nevtrofilcev vsaj  $2000/\text{mm}^3$  in število trombocitov vsaj  $100.000/\text{mm}^3$ .

Bolnikom z dejavniki tveganja, npr. predhodnim mielosupresivnim zdravljenjem in/ali slabim stanjem

zmogljivosti (ECOG-Zubrod 2-4 ali Karnofsky pod 80) je začetni odmerek priporočljivo zmanjšati za 20 do 25 %.

Za prilagoditev odmerka v naslednjih krogih zdravljenja je med začetnimi cikli zdravljenja s karboplatinom priporočljivo s pomočjo tedenskih krvnih slik določiti najnižje hematološke vrednosti.

Igle ali intravenski seti/kompleti, ki vsebujejo aluminijaste dele, ki bi lahko prišli v stik s karboplatinom, se ne smejo uporabljati za pripravo ali dajanje karboplatina. 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 učinkovine. Zdravilo mora pripraviti strokovno osebje, ki je usposobljeno za varno uporabo kemoterapevtikov. Pri pripravi mora nositi zaščitne rokavice, obrazno masko in zaščitna oblačila.

#### Ledvična okvara:

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je treba odmerek karboplatina zmanjšati (glejte Calvertovo formulo) ter spremljati najnižje hematološke vrednosti in delovanje ledvic.

Bolniki z očistkom kreatinina manj kot 60 ml/min imajo večje tveganje za pojav hude mielosupresije. Pogostnost hude levkopenije, nevtropenije ali trombocitopenije je mogoče zmanjšati na približno 25% z naslednjimi režimi odmerjanja:

Osnovna vrednost očistka kreatinina	začetni odmerek (prvi dan)
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 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.

#### Kombinirano zdravljenje:

Optimalna uporaba karboplatina v kombinaciji z drugimi mielosupresivnimi zdravili zahteva prilagoditev odmerjanja glede na predvideno shemo in časovni raspored.

#### Starejši:

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

#### Pediatrična populacija:

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

#### Način uporabe

Zdravilo Karboplatin Accord se sme uporabljati samo intravensko. Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Karboplatin je kontraindiciran pri:

- pri bolnikih s preobčutljivostjo na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- bolnikih s hudo mielosupresijo;
- bolnikih z obstoječo hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina  $< 30$  ml/min), razen če po presoji zdravnika in bolnika pričakovane koristi pretehtajo možna tveganja;
- bolnikih s krvavečim tumorjem;
- sočasni uporabi s cepivom proti rumeni mrzlici (glejte poglavje 4.5);
- bolnikih z anamnezo hude alergijske reakcije na druge spojine, ki vsebujejo platino.

Prilagoditev odmerka lahko omogoči uporabo v primeru blage ledvične okvare (glejte poglavje 4.2).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Karboplatin smejo uporabljati le zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem za kemoterapijo raka. Diagnostične in terapevtske zmogljivosti morajo biti takoj na voljo za obvladovanje terapije in možnih zapletov.

Periferno krvno sliko in delovanje ledvic in jeter je treba med zdravljenjem s karboplatinom skrbno spremljati. Pregled krvne slike je treba opraviti pred začetkom zdravljenja s karboplatinom in nato v tedenskih intervalih. Uporabo zdravila je treba prekiniti, če se pojavi nenormalna depresija kostnega mozga ali če opazite nenormalno delovanje ledvic ali jeter.

Zdravljenje se ne sme ponoviti prej kot štiri tedne po predhodnem ciklu zdravljenja da se zagotovi, da je krvna slika dosegla najnižjo vrednost in da je prišlo do okrevanja na zadovoljivo raven.

Pojavnost, resnost in trajanje toksičnosti so verjetno večji pri bolnikih, ki so bili predhodno obsežno zdravljeni z zdravilom za svojo bolezen ali s cisplatinom, imajo slabo telesno zmogljivost in so v poznejših letih. Pred, med in po zdravljenju s karboplatinom je treba oceniti parametre delovanja ledvic.

##### *Hematološka toksičnost*

Levkopenija, nevtropenija in trombocitopenija so odvisne od odmerka in omejene z odmerkom. Periferno krvno sliko je treba med zdravljenjem s karboplatinom pogosto kontrolirati. To bo spremljalo toksičnost in pomagalo določiti najnižjo vrednost in obnovitev hematoloških parametrov ter pomagalo pri poznejših prilagoditvah odmerka. Mediani čas do najmanjšega števila je 21 dni pri bolnikih, ki prejemajo karboplatin kot monoterapijo in 15 dni pri bolnikih, ki prejemajo karboplatin v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki. Na splošno se posameznih intermitentnih ciklov s karboplatinom ne sme ponavljati, dokler se število levkocitov, nevtrofilcev in trombocitov ne normalizira. Če število nevtrofilcev pade pod  $2000$  celic/mm<sup>3</sup> ali število trombocitov pod  $100.000$  celic/mm<sup>3</sup>, je treba razmisliti o odložitvi zdravljenja s karboplatinom, dokler ni vidno okrevanje kostnega mozga. To okrevanje običajno traja 5 do 6 tednov. Morda bodo potrebne transfuzije in priporočljivo zmanjšanje odmerka za nadaljnje zdravljenje.

Pri bolnikih s hudo in perzistentno mielosupresijo obstaja veliko tveganje za zaplet z okužbo, vključno s smrtjo (glejte poglavje 4.8). Če se pojavi kateri koli izmed teh učinkov, odmerjanje karboplatina takoj prekinite in razmislite o spremembi odmerka ali prekinitvi zdravljenja.

Mielosupresija kot posledica zdravljenja s karboplatinom je tesno povezana z ledvičnim očistkom zdravila. Zato je lahko pri bolnikih z nenormalnim delovanjem ledvic ali pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravljenje z nefrotoksičnimi zdravili, mielosupresija, zlasti trombocitopenija, hujša in dolgotrajnejša. Začetne odmerke karboplatina pri teh skupinah bolnikov je treba ustrezno zmanjšati (glejte poglavje 4.2) in skrbno spremljati učinke s pogostimi meritvami krvne slike med krogi zdravljenja.

Mielosupresivni učinki se lahko dodajo učinkom sočasne kemoterapije. Kombinirano zdravljenje z drugimi mielosupresivnimi zdravili bo morda zahtevalo prilagoditev odmerjanja/časovnega razporeda, da se čim bolj zmanjšajo dodatni učinki.

Anemija je pogosta in kumulativna in v zelo redkih primerih zahteva transfuzijo.

Pri bolnikih, zdravljenih s karboplatinom, so poročali o hemolitični anemiji in prisotnosti z zdravili povzročenih protiteles v serumu. Ta dogodek je lahko smrten.

Več let po zdravljenju s karboplatinom in drugimi zdravili z delovanjem na novotvorbe so poročali o primerih akutne promielocitne levkemije in mielodisplastičnega sindroma (MDS)/akutne mieloične levkemije (AML).

#### *Hemolitični uremični sindrom (HUS)*

Hemolitični uremični sindrom (HUS) je življenjsko ogrožajoči neželeni učinek. Zdravljenje s karboplatinom je potrebno prekiniti takoj, ko se pojavijo prvi znaki mikroangiopatske hemolitične anemije kot so nenadno znižanje hemoglobina sočasno z trombocitopenijo, zvišanim serumskim bilirubinom, serumskim kreatininom, dušikom v sečnini ali LDH. Ledvična odpoved se morda ne bo izboljšala s prekinitvijo zdravljenja in bo potrebna dializa.

#### *Alergijske reakcije*

Tako kot z drugimi zdravili na podlagi platine lahko pride do alergijskih reakcij, ki se najpogosteje pojavijo med perfuzijo in zahtevajo prekinitvev perfuzije. Bolnike je treba natančno opazovati glede možnih alergijskih reakcij in uporabiti ustrezno podporno zdravljenje, vključno z antihistaminiki, adrenalinom in/ali glukokortikoidi. 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*

Incidenca in izrazitost nefrotoksičnih učinkov se lahko povečata pri bolnikih, ki imajo delovanje ledvic okvarjeno že pred zdravljenjem s karboplatinom. Ni jasno, ali bi ustrezen program hidracije tak učinek preprečil, vendar je treba v prisotnosti resnih sprememb v testu delovanja ledvic potrebno zmanjšati odmerek ali prenehati z zdravljenjem. Okvara ledvične funkcije je verjetnejša pri bolnikih, ki so že imeli nefrotoksičnost zaradi zdravljenja s cisplatinom.

#### *Venookluzivna bolezen jeter*

Poročali so o primerih venookluzivne bolezni jeter (sinusoidni obstruktivni sindrom), ki so bili v nekaterih primerih smrtni. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov nenormalnega delovanja jeter ali portalne hipertenzije, ki niso očitna posledica metastaz jeter.

#### *Sindrom tumorske lize (TLS)*

Izkušnje v obdobju trženja vključujejo poročila o sindromu tumorske lize (TLS - Tumour lysis syndrome) pri bolnikih po uporabi karboplatina v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki. Bolnike, pri katerih je tveganje za TLS visoko, npr. bolnike z visokim tveganjem za proliferacijo, velikim tumorskim bremenom in visoko občutljivostjo na citotoksična zdravila, je treba natančno spremljati in pri njih uporabiti ustrezne previdnostne ukrepe.

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

O primerih sindroma reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS), so poročali pri bolnikih, ki prejemajo karboplatin v okviru kombiniranega kemoterapevtskega zdravljenja. RPLS je redko, reverzibilno po opustitvi zdravljenja, hitro razvijajoče se nevrološko stanje, ki lahko vključuje epileptične napade, hipertenzijo, glavobol, zmedenost, slepoto in druge vizualne in nevrološke motnje (glejte poglavje 4.8). Diagnozo RPLS se potrdi s slikanjem možganov, po možnosti MRI (Magnetic Resonance Imaging).

#### Uporaba pri starejših

V študijah, ki so preučevale kombinirano zdravljenje s karboplatinom in ciklofosfamidom, so imeli starejši bolniki, zdravljeni s karboplatinom, večjo verjetnost za pojav trombocitopenije kot mlajši bolniki. Ker imajo starejši pogosto zmanjšano delovanje ledvic, je treba pri določanju odmerka upoštevati delovanje ledvic.

#### Drugo

Med zdravljenjem s karboplatinom so poročali o okvarah sluha. Pri otrocih je lahko ototoksičnost bolj izrazita in se pogosteje pojavi pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili s cisplatinom. Pri pediatričnih bolnikih so poročali o primerih izgube sluha, ki se je pojavila z zamikom. Pri tej populaciji se priporoča dolgoročno avdiometrično spremljanje.

Uporaba živih ali živih oslabljenih cepiv pri bolnikih, imunsko oslabilih zaradi kemoterapevtikov, vključno s karboplatinom, lahko povzroči hude okužbe ali okužbe s smrtnim izidom. Pri bolnikih, ki dobivajo karboplatin, se je treba izogniti cepljenjem z živimi cepivi. Uporabiti je mogoče mrtva ali inaktivirana cepiva, toda odziv na takšna cepiva je lahko zmanjšan.

Med pripravo in dajanjem karboplatina se ne sme uporabljati opreme, ki vsebuje aluminij (glejte poglavje 4.5).

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

Karboplatin lahko reagira z aluminijem; pojavi se črn precipitat. Igel, brizg, katetrov in intravenskih kompletov z aluminijastimi deli, ki bi lahko prišli v stik s karboplatinom, se ne sme uporabljati za pripravo ali dajanje karboplatina.

Zaradi povečanegativganja za trombozo pri bolnikih z rakavim obolenjem je zdravljenje z antikoagulanti pogosto. Zaradi visoke individualne variabilnosti koagulabilnosti med boleznijo in možnosti interakcije med peroralnimi antikoagulanti in kemoterapijo proti raku je potrebno pogostejše kontrolirati INR (International Normalised Ratio), če se začne bolnika zdraviti s peroralnimi antikoagulanti.

Sočasna uporaba je kontraindicirana

- Cepivo proti rumeni mrzlici: Tveganje za generalizirano bolezen po cepljenju s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.3)

Sočasna uporaba ni priporočljiva

- Živa oslabljena cepiva (razen cepiva proti rumeni mrzlici): Tveganje za sistemska bolezen, ki je lahko smrtna. Tveganje je večje pri osebah, ki so že imunosuprimirane zaradi osnovne bolezni.

Uporabiti je treba inaktivirano cepivo, če obstaja (poliomielitis).

- Fenitoin, fosfenitoin: Zaradi manjše absorpcije fenitoina v prebavilih, ki jo povzročijo citotoksična

zdravila, obstaja tveganje za poslabšanje konvulzij in tveganje za stopnjevanje toksičnosti ali izgubo učinkovitosti citotoksičnih zdravil zaradi večje presnove fenitoina v jetrih.

Sočasna uporaba, na katero je treba paziti

- Ciklosporin (in po ekstrapolaciji takrolimus in sirolimus): Čezmerna imunosupresija s tveganjem za limfoproliferacijo.
- Sočasna terapija z nefrotoksičnimi ali ototoksičnimi učinkovinami, kot so aminoglikozidi, vankomicin, kapreomicin in diuretiki lahko poveča ali poslabša toksičnost, zlasti pri bolnikih z odpovedjo ledvic, zaradi sprememb ledvičnega očistka, ki jih povzroči karboplatin.
- Diuretiki zanke: Sočasno uporabo karboplatina z diuretiki zanke je treba upoštevati zaradi kumulativne nefrotoksičnosti in ototoksičnosti.

Kombinirano zdravljenje z drugimi mielosupresivnimi zdravili lahko zahteva spremembe odmerka ali prerazporeditev odmerkov, da se čim bolj zmanjšajo aditivni mielosupresivni učinki.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Karboplatin lahko pri nosečnicah povzroči okvaro ploda. Dokazano je, da je karboplatin embriotoksičen in teratogen pri podganah, ki prejemajo to zdravilo med obdobjem organogeneze. Pri nosečnicah niso izvedli kontroliranih študij.

Varna uporaba karboplatina v nosečnosti ni bila dokazana. Tako moške kot ženske, ki prejemajo karboplatin, je treba obvestiti o možnem tveganju vpliva na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj se izogibajo zanositvi z uporabo učinkovite kontracepcije in jim pojasniti o možnih tveganjih za plod, če med zdravljenjem s karboplatinom zanosijo. Karboplatin se ne sme uporabljati pri nosečnicah ali ženskah v rodni dobi, ki bi lahko zanosile, razen če možne koristi za mater odtehtajo možna tveganja za plod.

##### Dojenje

Ni znano, ali se karboplatin izloča v materino mleko.

Da bi se izognili morebitnim škodljivim učinkom na otroka, mora ženska med zdravljenjem s karboplatinom prekiniti z dojenjem.

##### Plodnost

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravila proti novotvorbam, lahko pride do zavrtjagonad s posledično amenorejo ali azoospermijo. Kot kaže, so ti učinki povezani z odmerkom in trajanjem zdravljenja ter so lahko ireverzibilni. Napoved stopnje okvare delovanja mod ali jajčnikov otežuje pogosta uporaba kombinacij več zdravil proti novotvorbam, zato je učinke posamezne učinkovine težko oceniti.

Priporoča se, da spolno zreli moški, ki prejemajo zdravljenje s karboplatinom, ne zaplodijo otroka med zdravljenjem in še 6 mesecev po zdravljenju. Ker lahko zdravljenje s karboplatinom povzroči ireverzibilno neplodnost, je priporočljivo, da se pred uvedbo zdravljenja posvetujejo o shranitvi sperme.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. 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 s stroji.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Pogostnost neželenih učinkov, o katerih so poročali, temelji na kumulativnih podatkih o 1893 bolnikih, ki so prejeli monoterapijo karboplatina ter na izkušnjah v obdobju trženja.

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 ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ );

redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ );

zelo redki ( $< 1/10\ 000$ );

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki po klasifikaciji MedDRA
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (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, hemolitično-uremični sindrom, hemolitična anemija
	redki	febrilna nevtropenija
Bolezni imunskega sistema	pogosti	preobčutljivost, reakcije anafilaktoidnega tipa
Presnovne in prehranske motnje	neznana	dehidracija, anoreksija, sindrom tumorske lize, hiponatriemija
Bolezni živčevja	pogosti	periferna nevtropatija, parestezija, zmanjšanje globokokitnih refleksov, motnje občutenja, disgevizija
	neznana	cerebrovaskularni dogodek*, sindrom reverzibilne posteriozne levkoencefalopatije (RPLS), encefalopatija
Očesne bolezni	pogosti	motnje vida (vključno z redkimi 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, venookluzivna bolezen**
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
Bolezni sečil	pogosti	motnje sečil in spolovil
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	astenija
	neznana	nekroza na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja, ekstravazacija na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja, splošno slabo počutje
Preiskave	zelo pogosti	znižanje kreatninskega ledvičnega očistka, zvišanje ravni sečnine v krvi, zvišanje alkalne fosfataze v krvi, zvišanje 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	zvišanje ravni bilirubina v krvi, zvišanje ravni serumskega kreatinina, zvišanje ravni sečnine v krvi

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

\*\* Vključno s smrtnimi dogodki

### **Bolezni krvi in limfatičnega sistema**

Mielosupresija je toksičnost karboplatina, ki omejuje odmerek. Pri bolnikih z normalnimi izhodišnimi vrednostmi se trombocitopenija s številom trombocitov pod 50 000/mm<sup>3</sup> pojavi pri 25 % bolnikov, nevtropenija s številom granulocitov pod 1000/mm<sup>3</sup> pri 18 % bolnikov in levkopenija s številom levkocitov pod 2000/mm<sup>3</sup> pri 14 % bolnikov. Najnižja točka je običajno dosežena 21. dan. Mielosupresija se lahko poslabša pri kombinaciji 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. Čeprav so ti učinki običajno reverzibilni, so povzročili okužbe in hemoragične zaplete pri 4 % oziroma 5 % bolnikov, ki so prejeli karboplatin. Pri manj kot 1 % bolnikov so se ti zapleti končali s smrtnim izidom.

Anemijo z vrednostmi hemoglobina, nižjimi od 8 g/dl, so opazili pri 15 % bolnikov z normalnimi izhodiščnimi vrednostmi. Pojavnost anemije se povečuje s povečano izpostavljenostjo karboplatinu.

Mielosupresija je lahko hujša in dolgotrajnejša pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, obsežnim predhodnim zdravljenjem, slabim stanjem zmogljivosti in pri starejših od 65 let.

Pri največjih odmerkih karboplatina, ki se daje kot samostojno zdravilo, se trombocitopenija z najnižjim številom trombocitov manj kot  $50 \times 10^9/l$  pojavi pri približno tretjini bolnikov. Najnižja vrednost se običajno pojavi med 14. in 21. dnevom, z okrevanjem v 35 dneh od začetka zdravljenja.

Pri približno 20 % bolnikov se je pojavila tudi levkopenija, vendar je njeno okrevanje od najnižjega dneva (14. do 28. dan) lahko počasnejše in se običajno pojavi v 42 dneh od začetka zdravljenja. Nevtropenija s številom granulocitov pod  $1 \times 10^9/l$  se pojavi pri približno petini bolnikov. Vrednosti hemoglobina pod 9,5 mg/100 ml so opazili pri 48 % bolnikov z normalnimi izhodiščnimi vrednostmi.

### **Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)**

Poročali so o sekundarnih akutnih malignostih po kombiniranemu zdravljenju s citostatiki, ki je vključevalo karboplatin.

### **Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora**

*Zelo redki:* pljučna fibroza, ki se kaže s tiščanjem v prsih in dispnejo. To je treba upoštevati, če je izključeno stanje pljučne preobčutljivosti (glejte Splošne težave spodaj).

### **Bolezni prebavil**

Bruhanje se je pojavilo pri 65 % bolnikov, pri eni tretjini le-teh v hujši obliki. Navzea 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 učinkovinami.

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

### **Bolezni živčevja**

Periferna nevropatija (predvsem parestezije in zmanjšanje osteotendinoznih refleksov) se je pojavila pri 4 % bolnikov, ki so prejeli karboplatin. Zdi se, da je tveganje večje pri bolnikih, starejših od 65 let, bolnikih, predhodno zdravljenih s cisplatinom, in pri tistih, dolgotrajno zdravljenih s karboplatinom.

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

Kot kaže, je celotna pogostnost nevroloških neželenih učinkov večja pri bolnikih, ki karboplatin dobivajo v okviru kombiniranega zdravljenja. To je morda povezano tudi z daljšo kumulativno izpostavljenostjo. Parestezije, prisotne pred zdravljenjem, zlasti če jih povzroči cisplatin, lahko med zdravljenjem s karboplatinom vztrajajo ali se poslabšajo (glejte poglavje 4.4).

### **Očesne bolezni**

Motnje vida, vključno z izgubo vida, so običajno povezani z zdravljenjem z visokimi odmerki pri bolnikih z

okvaro ledvic.

### **Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta**

*Zelo pogosti:* Okvare sluha zunaj razpona govora v razponu visoke frekvence (4.000–8.000 Hz) so ugotovili v vrsti avdiometričnih preiskav s pogostnostjo 15 %. Poročali so o zelo redkih primerih hipakuze.

*Pogosti:*

Pogosto so poročali tudi o tinitusu. Izguba sluha kot posledica zdravljenja s cisplatinom lahko povzroči trdovratne ali poslabšane simptome. Pri odmerkih, višjih od priporočenih, v kombinaciji z drugimi ototoksičnimi učinkovinami, so poročali o klinično značilni izgubi sluha pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli karboplatin.

### **Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov**

Opazili so spremenjeno delovanje jeter pri bolnikih z normalnimi izhodiščnimi vrednostmi, vključno z dvigom skupnega bilirubina pri 5 %, resno zvišanje serumske glutamat-oksaloacetat-transaminaze pri 15 % in alkalne fosfataze pri 24 % bolnikov. Običajno so te spremembe blage in pri približno polovici bolnikov reverzibilne.

Pri omejenem številu bolnikov, ki so prejeli zelo visoke odmerke karboplatina in so imeli avtologno presaditev kostnega mozga, so se pojavila huda zvišanja rezultatov testov delovanja jeter.

Po visokih odmerkih karboplatina so se pojavili primeri akutne, fulminantne nekroze jetrnih celic

### **Bolezni sečil**

Med uporabo običajnih odmerkov se je nepravilno delovanje ledvic pojavilo le občasno, kljub uporabi karboplatina brez visokovolumske hidracije in/ali forsirane diureze. Zvišanje kreatinina v serumu se je pojavilo pri 6 % bolnikov, zvišanje sečninskega dušika v krvi pri 14 % in sečne kisline pri 5 % bolnikov. Te spremembe so po navadi blage in pri približno polovici bolnikov reverzibilne. Dokazano je, da je pri bolnikih, ki dobivajo karboplatin, očistek kreatinina najbolj občutljivo merilo delovanja ledvic. Pri 27 % bolnikov z izhodiščno vrednostjo 60 ml/min ali več je prišlo med zdravljenjem s karboplatinom do zmanjšanja očistka kreatinina. Incidenca hudih nefrotoksičnih učinkov je lahko večja pri bolnikih, ki imajo že pred zdravljenjem s karboplatinom okvarjeno delovanje ledvic.

*Zelo pogosti:* Ledvična toksičnost običajno ne omejuje odmerka pri bolnikih, ki prejemajo karboplatin, in ne zahteva preventivnih ukrepov, kot sta hidracija z velikim volumnom tekočin ali prisilna diureza.

*Pogosti:* Opaziti je mogoče tudi okvaro delovanja ledvic, opredeljeno kot očistek kreatinina pod 60 ml/min.

### **Bolezni imunskega sistema**

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

Poročali so tudi o povišani telesni temperaturi brez očitnih vzrokov.

### **Bolezni kože in podkožja**

Opazili so eritematozni izpuščaj, zvišano telesno temperaturo in srbenje. To so bile reakcije, podobne tistim, opaženim po zdravljenju s cisplatinom, vendar v nekaj primerih ni bilo prisotne navzkrižne reakcije.

### **Preiskave**

Natrij v serumu se je zmanjšal pri 29 %, kalij pri 20 %, kalcij pri 22 % in magnezij pri 29 % bolnikov. Poročali so predvsem o primerih zgodnje hiponatriemije. Izgube elektrolitov so manjše in večinoma potekajo brez

kliničnih simptomov.

## **Srčne bolezni**

Poročali so o izoliranih primerih srčno-žilnih dogodkov (srčno popuščanje, embolija) in o izoliranih primerih možgansko-žilnih dogodkov.

**Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije** Opisane so bile reakcije na mestu injiciranja (pekoč občutek, bolečina, pordelost, oteklost, urtikarija, nekroza v povezavi z ekstravazacijo).

Občasno so opazili povišano telesno temperature, mrzlico in mukozitis.

## **Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov**

*Zelo pogosti:* Raven alkalne fosfataze je zvišana pogosteje kot SGOT, SGPT ali skupni bilirubin. Večina teh nepravilnosti se med zdravljenjem spontano zmanjša.

*Redki:* Po uporabi odmerkov karboplatina, večjih od priporočenih, so poročali o hudi motnji delovanja jeter (vključno z akutno nekrozo jeter).

### 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**

Med kliničnimi preskušnji ni prišlo do prevelikega odmerjanja.

### ***Simptomi prevelikega odmerjanja:***

Pričakovani zapleti pri prevelikem odmerjanju bi bili povezani z mielosupresijo in z okvaro delovanja jeter, ledvic in sluha. Poročila o odmerkih do 1600 mg/m<sup>2</sup> kažejo, da se bolniki počutijo zelo slabo, razvijajo se driska in alopecija. Po uporabi karboplatina v višjih odmerkih od priporočenih so poročali o izgubi vida (glejte poglavje 4.4).

### ***Zdravljenje prevelikega odmerjanja:***

Znanega antidota za preveliko odmerjanje karboplatina ni. Če je potrebno, pa bo bolnik morda potreboval podporno zdravljenje v zvezi z mielosupresijo ter okvaro delovanja jeter, ledvic in sluha.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), platinove spojine.

Oznaka ATC: L01XA02

Biokemijske lastnosti karboplatina so podobne lastnostim cisplatina in povzročajo nastanek navzkrižnih povezav med vijačnicami DNA in znotraj posameznih vijačnic. Reaktivnost DNA je povezana s citotoksičnostjo.

#### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pri otrocih nista bili dokazani.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Po uporabi karboplatina pri človeku je razmerje med odmerkom in plazemsko koncentracijo celotne in proste ultrafiltrabilne platine linearno. Tudi površina pod krivuljo koncentracije v plazmi po času skupne platine kaže linearno povezavo z odmerkom, kadar je kreatininski očistek  $\geq 60$  ml/min.

Ponavljajoče se odmerjanje v štirih zaporednih dneh ni povzročilo kopičenja platine v plazmi.

#### Absorpcija

Po 1-urni infuziji (20-520 mg/m<sup>2</sup>) se plazemske ravni skupne platine in proste (ultrafiltrirane) platine zmanjšajo dvofazno po kinetiki prvega reda. Pri prosti platini je razpolovni čas začetne faze (t alfa) približno 90 minut, razpolovni čas kasnejše faze (t beta) pa približno 6 ur. Vsa prosta platina je v obliki karboplatina v prvih 4 urah po dajanju.

#### Porazdelitev

85-89 % karboplatina se veže na beljakovine v 24 urah po dajanju, čeprav je v prvih 4 urah le do 29 % odmerka vezanega na beljakovine. Bolniki s slabim delovanjem ledvic bodo morda potrebovali prilagoditev odmerka zaradi spremenjene farmakokinetike karboplatina.

#### Izločanje

Karboplatin se izloča predvsem z glomerularno filtracijo z urinom, v 24 urah se ga izloči približno 65%. Večina zdravila se izloči v prvih 6 urah. Približno 32 % danega odmerka karboplatina se izloči nespremenjenega.

Opisano je, da se očistek karboplatina pri pediatričnih bolnikih razlikuje za 3- do 4-krat.

Kot pri odraslih bolnikih, literaturni podatki kažejo, da delovanje ledvic lahko prispeva k razlikam v očistku karboplatina.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Dokazano je, da je karboplatin pri podganah embriotoksičen in teratogen. *In vivo* in *in vitro* je mutagen. Čeprav kancerogenega potenciala karboplatina niso raziskovali, so pri spojinah s podobnim načinom delovanja in podobno stopnjo mutagenosti poročali o kancerogenosti.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Voda za injekcije.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Tega zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen tistih, ki so navedena v poglavju 6.6.

Karboplatin lahko reagira z aluminijem; pojavi se črn precipitat. Igel, brizg, katetrov in intravenskih kompletov z aluminijastimi deli, ki bi lahko prišli v stik s karboplatinom, se ne sme uporabljati za pripravo ali dajanje karboplatina. Precipitacija lahko zmanjša antineoplastično delovanje (glejte poglavje 4.5).

### **6.3 Rok uporabnosti**

### Neodprte viale:

2 leti

### Po razredčenju

Razredčena raztopina: Kemična in fizikalna stabilnost po redčenju sta dokazani za 24 ur pri sobni temperaturi in za 30 ur pri temperaturi 2-8°C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Shranjevanje običajno ne sme biti daljše od 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C, razen če se je redčenje izvajalo v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne hranite v hladilniku ali zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Za pogoje shranjevanja po razredčenju zdravila, glejte poglavje 6.3.

## **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Zdravilo Karboplatin Accord je na voljo v 5 ml/15 ml/50 ml/100 ml vialah iz rjavega stekla tipa I, ki vsebujejo 5 ml/15 ml/45 ml/60 ml koncentrata za raztopino. Viale so zaprte s sivim klorobutilnim gumijastim zamaškom/sivim gumijastim zamaškom Westar, ki je predhodno pran, z aluminijasto (flip-off) zaporko.

1 steklena viala v posamični obojnini  
5 ml viala, ki vsebuje 50 mg karboplatina, 10 mg/ml.  
15 ml viala, ki vsebuje 150 mg karboplatina, 10 mg/ml.  
50 ml viala, ki vsebuje 450 mg karboplatina, 10 mg/ml.  
100 ml viala, ki vsebuje 600 mg karboplatina, 10 mg/ml.  
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo.

### **Kontaminacija**

Če pride zdravilo Karboplatin Accord v stik z očmi ali kožo, je treba prizadeti predel izprati z veliko količino vode ali fiziološke raztopine. Za ublažitev prehodnega zbadanja na prizadetem predelu kože je mogoče uporabiti nevtralno kremo. Če so prizadete oči, je treba poiskati zdravniški nasvet.

### **Odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **Razredčenje**

Zdravilo je treba pred infundiranjem razredčiti s 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida do tako majhnih koncentracij, kot je 0,5 mg/ml.

Smernice za varno ravnanje z antineoplastičnimi zdravili:

- 1 Zdravilo Karboplatin Accord mora za apliciranje pripraviti strokovna oseba, usposobljena za varno uporabo kemoterapevtikov.
- 2 Priprava mora potekati v zato namenjenem predelu.
- 3 Nositi je treba ustrezne zaščitne rokavice.
- 4 Upoštevati je treba previdnostne ukrepe za preprečitev naključnega stika zdravila z očmi. Če zdravilo pride v stik z očmi, jih izperite vodo in/ali fiziološko raztopino.
- 5 Članice osebja, ki so noseče, ne smejo imeti opravka s citotoksičnimi preparati.

- 6 Pri odlaganju predmetov (brizg, igel itn.), uporabljenih za pripravo citotoksičnih zdravil, sta potrebna ustrezna skrb in upoštevanje previdnostnih ukrepov. Odvečni material in telesne izločke je mogoče odstraniti z zaprtjem v dvojno zapečateni politenske vrečke in sežigom pri temperaturi 1.000 °C. Tekoče izločke je mogoče sprati z veliko količino vode.
- 7 Delovna površina mora biti pokrita z vpojnim papirjem za enkratno uporabo, ki ima na spodnji strani plastično prevleko.
- 8 Na vseh brizgah in kompletih uporabljajte nastavke Luer-Lock. Za minimalizacijo tlaka in tvorbe aerosolov je priporočljiva uporaba igel z veliko svetlino. Nastajanje aerosolov je mogoče zmanjšati tudi z uporabo odzračevalne igle.

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

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
Ul. Tasmowa 7  
02-677 Warsaw  
Poljska

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

H/23/03009/001-004

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

Datum prve odobritve: 15. 6. 2023

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

21. 6. 2023