

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Bopacatin 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En 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 (sterilni koncentrat)

Bistra, brezbarvna, malo rumenkasta raztopina brez delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Bopacatin je indiciran za zdravljenje:

- 1. napredovalega raka jajčnika epitelijskega 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

Priporočljivi odmerek zdravila Bopacatin pri predhodno nezdravljenih odraslih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (tj. očistkom kreatinina > 60 ml/min) je 400 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 AUC (mg/ml x min) x [hitrost glomerularne filtracije ml/min + 25]

Ciljna AUC	Načrtovana kemoterapija	Status bolnikovega zdravljenja
5 – 7 mg/ml x min	monoterapija s karboplatinom	predhodno nezdravljeni
4 – 6 mg/ml x min	monoterapija s karboplatinom	predhodno zdravljeni

4–6 mg/ml x karboplatin in predhodno nezdravljeni
min ciklofosfamid

Opomba: Po Calvertovi formuli je skupni odmerek zdravila Bopacatin izračunan v mg, ne mg/m². Calvertove formule se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki so bili predhodno intenzivno zdravljeni**.

**Predhodno intenzivno zdravljeni so bolniki, ki so dobili kaj od naslednjega:

- mitomicin C,
- nitrozosečnino,
- kombinirano zdravljenje z doksorubicinom/ciklofosfamidom/cisplatinom,
- kombinirano zdravljenje s 5 ali več zdravili,
- radioterapijo ≥ 4500 radov, usmerjeno na predel 20 x 20 cm ali na več kot en zdravljen predel.

Zdravljenje s karboplatinom je treba prekiniti v primeru neodzivnega tumorja, napredujoče bolezni in/ali pojava nevzdržnih neželenih učinkov.

Zdravljenja se ne sme ponoviti prej kot štiri tedne po prejšnjem ciklusu zdravila Bopacatin in/ali dokler ni število nevtrofilcev vsaj 2000/mm³ in število trombocitov vsaj 100.000/mm³.

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 prilagoditev odmerka v naslednjih krogih zdravljenja je med začetnimi cikli zdravljenja z zdravilom Bopacatin priporočljivo s tedenskimi krvnimi slikami določiti najnižjo hematološko vrednost.

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 snovi.

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

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/m² i.v.

16-40 ml/min 200 mg/m² 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 zdravila Bopacatin v kombinaciji z drugimi mielosupresivnimi zdravili zahteva prilagoditev odmerjanja glede na predvideno shemo in časovni raspored.

Pediatrična populacija

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

Starostniki

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

Način uporabe

Zdravilo Bopacatin se sme uporabljati samo intravensko.

Zdravilo je treba pred infundiranjem razredčiti. Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Bopacatin je kontraindicirano pri:

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Karboplatin smejo uporabljati le zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravili za kemoterapijo raka. Bolnikom je treba redno kontrolirati krvno sliko ter delovanje ledvic in jeter. V primeru pojava nenormalne depresije kostnega mozga ali nepravilnosti delovanja ledvic ali jeter, je treba zdravilo ukiniti.

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, v primeru toksičnosti pa jo je treba kontrolirati, dokler toksičnost ne izgine. 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. Zdravljenja se ne sme ponoviti prej kot 4 tedne po prejšnjem ciklusu karboplatina in/ali dokler ni število nevtrofilcev vsaj 2.000 celic/mm³ in število trombocitov vsaj 100.000 celic/mm³.

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

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.

Anemija je pogosta in kumulativna in v zelo redkih primerih zahteva transfuzijo. Huda mielosupresija je pogostejša pri bolnikih s predhodnim zdravljenjem (zlasti s cisplatinom) in/ali okvarjenim delovanjem

ledvic. Začetno odmerjanje karboplatina je treba v teh skupinah bolnikov ustrezno zmanjšati (glejte poglavje 4.2) in učinke skrbno spremljati s pogostimi kontrolami krvne slike med enim in drugim ciklusom. Da bi čim bolj zmanjšali aditivne učinke, je treba pri kombiniranem zdravljenju s karboplatinom in drugimi načini mielosupresivnega zdravljenja zelo natančno načrtovati odmerke in čas. Bolniki z zelo hudo mielosupresijo lahko potrebujejo podporno transfuzijsko zdravljenje.

Mielosupresivni učinki imajo lahko ob sočasni kemoterapiji aditivne učinke. Bolniki s hudo in dolgotrajno mielosupresijo so izpostavljeni visokemu tveganju infekcijskih zapletov vključno s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Če se pojavijo kateri koli od teh neželenih učinkov, je potrebno odmerjanje karboplatina prekiniti in razmisliti o prilagoditvi odmerjanja ali ukiniti zdravilo.

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 mieločne levkemije (AML).

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 potrdimo s slikanjem možganov, po možnosti MRI (Magnetic Resonance Imaging).

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 in ustrezno simptomatsko zdravljenje. Poročali so o občasnih alergijskih reakcijah na karboplatin, npr. eritematozen izpuščaj, povišana telesna temperatura brez očitnega vzroka ali srbenje. Redko so se pojavili anafilaksa, angioedem in anafilaktoidne reakcije, vključno z bronhospazmom, urtikarijo in edemom obraza. Te reakcije so podobne kot po uporabi drugih spojin platine in se lahko pojavijo v nekaj minutah. Incidenca alergijskih reakcij se lahko poveča po predhodnem zdravljenju s platino, toda alergijske reakcije so opažali tudi pri prvi uporabi karboplatina. 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 poglavje 4.8).*

Nefrotoksičnost in jetrna funkcija

Med uporabo karboplatina se lahko pojavi okvara ledvic ali jeter. Zelo veliki odmerki karboplatina (≥ 5 -kratni priporočljivi odmerek za monoterapijo) so povzročili hude nepravilnosti delovanja jeter in/ali ledvic. Ni jasno, ali lahko ustrezen program hidracije odpravi vplive na delovanje ledvic. V primeru srednje ali hudo spremenjenih izvidov delovanja ledvic ali jeter je treba zmanjšati odmerek zdravil ali zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Incidenca in izrazitost nefrotoksičnih učinkov se lahko povečata pri bolnikih, ki imajo delovanje ledvic okvarjeno že pred zdravljenjem s karboplatinom. Okvara delovanja ledvic je prav tako verjetnejša pri bolnikih, ki so se jim predhodno pojavili nefrotoksični učinki zaradi zdravljenja s cisplatinom. V tej rizični skupini je treba zdravljenje s karboplatinom izvajati še posebej previdno (glejte poglavje 4.2). Čeprav ni kliničnih dokazov o skupni nefrotoksičnosti, karboplatina ni priporočljivo kombinirati z aminoglikozidi ali drugimi nefrotoksičnimi snovmi (glejte poglavje 4.5).

Venookluzivna bolezen jeter

Poročali so o primerih venookluzivne bolezni jeter (sinusoidni obstruktivski 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.

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 (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.

Uporaba pri starostnikih

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 (glejte poglavje 4.2).

Ototoksičnost

Med zdravljenjem s karboplatinom so bile opisane okvare sluha.

Ototoksičnost pri otrocih

Ototoksičnost je lahko izrazitejša pri otrocih. Pri pediatričnih bolnikih so bili opisani primeri okvare sluha, ki so se pojavili z zamikom. V tej populaciji je priporočljivo dolgotrajno avdiometrično spremljanje.

Cepjenja

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.

Drugo

Kancerogena potenciala karboplatina niso preučevali, vendar so pri spojinah s podobnimi mehanizmi delovanja in podobno stopnjo mutagenosti poročali o kancerogenosti (glejte poglavje 5.3).

Varnost in učinkovitost uporabe karboplatina pri otrocih nista dokazani.

Karboplatin lahko povzroči navzeo in bruhanje. Opisano je, da premedikacija z antiemetiki zmanjša incidenco in izrazitost teh učinkov.

Med pripravo in dajanjem karboplatina se ne sme uporabljati opreme, ki vsebuje aluminij (glejte poglavje 6.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaradi večjega trombotičnega tveganja pri bolnikih z rakavim obolenjem pogosto predpišejo antikoagulanse. V primeru odločitve za zdravljenje s peroralnimi antikoagulansi je treba pogosteje kontrolirati INR, kajti intraindividualna variabilnost koagulabilnosti je med boleznimi velika, obstaja pa tudi možnost interakcij med peroralnimi antikoagulansi in kemoterapijo proti raku.

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 sistemske bolezni, 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.
- Aminoglikozidi: Sočasno uporabo karboplatina in aminoglikozidnih antibiotikov je treba upoštevati zaradi kumulativne nefrotoksičnosti in ototoksičnosti, zlasti pri bolnikih z odpovedjo ledvic.
- Diuretiki zanke: Sočasno uporabo karboplatina z diuretiki zanke je treba upoštevati zaradi kumulativne nefrotoksičnosti in ototoksičnosti.
- Kelatorji: Sočasni uporabi karboplatina s kelatorji se treba izogibati, ker teoretično lahko zmanjša antineoplastični učinek karboplatina.

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. Če zdravilo uporabimo med nosečnostjo ali če bolnica med prejemanjem tega zdravila zanosi, jo je treba seznaniti z možnimi nevarnostmi za plod. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj ne zanosijo.

Dojenje

Ni znano, ali se karboplatin izloča v materino mleko. Če postane zdravljenje potrebno med obdobjem dojenja, mora ženska prekiniti z dojenjem.

Plodnost

Pri bolnikih, ki prejemajo antineoplastično zdravljenje, se lahko pojavi zavrtje gonad s posledično amenorejo ali azoospermijo. Kot kaže, so ti učinki povezani z odmerkom in trajanjem zdravljenja ter so lahko ireverzibilni. Predvidevanja o stopnji okvare delovanja mod ali jajčnikov dodatno zapleta pogosta uporaba kombinacij različnih antineoplastičnih zdravil, zaradi česar je težko oceniti vplive posameznega zdravila. Priporočljivo je, 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 1.893 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 ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$);

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$);

zelo redki ($< 1/10.000$);

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki po klasifikaciji MedDRA
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	pogosti	okužbe*
	neznana	pljučnica
<i>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</i>	občasni	z zdravljenjem povezana sekundarna maligna obolenja
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	zelo pogosti	trombocitopenija, nevtropenija, levkopenija, anemija
	pogosti	krvavitev*
	redki	febrilna nevtropenija
	neznana	hemolitično-uremični sindrom, supresija kostnega mozga, promielocitna levkemija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	pogosti	preobčutljivost, reakcije anafilaktoidnega tipa
	redki	anafilaksija, anafilaktični šok, angioedem
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	zelo pogosti	hiperurikemija
	redki	hiponatriemija, anoreksija
	neznana	dehidracija, sindrom tumorske lize
<i>Bolezni živčevja</i>	pogosti	periferna nevtropatija, parestezija, zmanjšanje globokokitnih refleksov, motnje občutenja, disgevizija
	zelo redki	cerebrovaskularni dogodek*
	neznana	sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS)
<i>Očesne bolezni</i>	pogosti	motnje vida
	redki	redki primeri izgube vida
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	zelo pogosti	subklinično poslabšanje ostrine sluha z izgubo sluha za visoke frekvence (4000 do 8000 Hz)
	pogosti	tinitus, ototoksičnost
<i>Srčne bolezni</i>	pogosti	srčno-žilna motnja*
	zelo redki	srčno popuščanje*
<i>Žilne bolezni</i>	zelo redki	embolizem*, hipertenzija, hipotenzija
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	pogosti	bolezni dihal, intersticijska pljučna bolezen, bronhospazem
<i>Bolezni prebavil</i>	zelo pogosti	bruhanje, navzea, bolečine v trebuhu
	pogosti	driska, zaprtje, bolezni sluznic
	neznana	stomatitis, pankreatitis
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	redki	huda jetrna okvara

<i>Bolezni kože in podkožja</i>	pogosti	alopecija, kožne spremembe, urtikarija, izpuščaj, eritem, pruritus
<i>Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	pogosti	bolezni mišično-skeletnega sistema
<i>Bolezni sečil</i>	pogosti	motnje sečil in spolovil
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	zelo pogosti	astenija
	pogosti	gripi podoben sindrom
	neznana	povišana telesna temperatura in mrzlica brez znakov okužbe, nekroza na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja, ekstravazacija na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja, splošno slabo počutje
<i>Preiskave</i>	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.

Hematološki

Mielosupresija je z odmerkom pogojena toksičnost karboplatina. Pri bolnikih z normalnimi izhodiščnimi vrednostmi se trombocitopenija s številom trombocitov, nižjim od $50.000 \text{ celic/mm}^3$, pojavi pri 25 % bolnikov, nevtropenija s številom granulocitov, manjšim od 1.000 celic/mm^3 pri 18 % bolnikov in levkopenija s številom levkocitov, manjšim od 2.000 celic/mm^3 pri 14 % bolnikov. Do najnižjih 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 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.

Gastrointestinalni

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.

Nevrološki

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.

Ototoksičnost

Pogostnost slušnih defektov zunaj obsega govora in z okvarami v visokofrekvenčnem območju (4.000 do 8.000 Hz), ugotovljena z zaporednimi avdiometrijami, je bila 15 %. Opisani so zelo redki primeri hipakuze. Bolnikom s predhodno okvaro slušnega organa zaradi cisplatin, se sluh med zdravljenjem s karboplatinom včasih dodatno poslabša.

Ledvični

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. Ni jasno, ali lahko ustrezen program hidracije odpravi takšne vplive, toda v primeru zmerne (očistek kreatinina 41–59 ml/min) ali hude (očistek kreatinina 21–40 ml/min) okvare ledvic je treba odmerjanje zmanjšati ali zdravljenje prekiniti. Karboplatin je kontraindiciran pri bolnikih z očistkom kreatinina 20 ml/min ali manj.

Elektroliti

Znižanje natrija v serumu se je pojavilo pri 29 % bolnikov, kalija pri 20 %, kalcija 22 % in magnezija pri 29 % bolnikov. Predvsem so poročali o primerih zgodnje hiponatriemije. Izgube elektrolitov so majhne in večinoma potekajo brez kliničnih simptomov.

Jetrni

Opazali so spremembe delovanja jeter pri bolnikih z normalnimi izhodiščnimi vrednostmi, vključno z zvišanjem celokupnega bilirubina pri 5 % bolnikov, SGOT pri 15 % in alkalne fosfataze pri 24 % bolnikov. Te spremembe so na splošno blage in pri približno polovici bolnikov reverzibilne. Majhnemu številu bolnikov, ki so prejeli zelo velike odmerke karboplatina in so imeli opravljeno avtologno transplantacijo kostnega mozga, so se testi jetrne funkcije zelo zvišali. Po uporabi velikih odmerkov karboplatina so se pojavili primeri akutne, fulminantne nekroze jetrnih celic.

Alergijske reakcije

V nekaj minutah po injiciranju zdravila se lahko pojavijo reakcije anafilaktičnega tipa, ki so včasih smrtne: edem obraza, dispneja, tahikardija, nizek krvni tlak, urtikarija, anafilaktični šok, bronhospazem.

Drugi neželeni učinki

Po kombiniranih citostatičnih zdravljenjih, ki so vključevala karboplatin, so bili opisani sekundarni akutni malignomi. Občasno so zabeležili alopecijo, zvišano telesno temperaturo in mrzlico, mukozitis, astenijo, splošno slabo počutje in spremenjeno okušanje (dizgevcijo). V posameznih primerih se je pojavil hemolitično-uremični sindrom. Opisani so bili posamezni primeri kardiovaskularnih dogodkov (srčna insuficienca, embolija) in posamezni primeri cerebrovaskularnih dogodkov. Opisani so bili tudi primeri hipertenzije.

Lokalne reakcije

Opisane so bile reakcije na mestu injiciranja (pekoč občutek, bolečina, pordelost, oteklost, urtikarija, nekroza 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

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanjeSimptomi prevelikega odmerjanja

Karboplatin so v študijah I. faze raziskovali v odmerkih do 1.600 mg/m² i.v. na ciklus. Med takšnim odmerjanjem so opazili smrtno nevarne hematološke neželene učinke z granulocitopenijo, trombocitopenijo in anemijo. Najnižje vrednosti granulocitov in trombocitov ter hemoglobina so opazili od 9. do 25. dneva (mediana: od 12. do 17. dneva). Granulociti so dosegli vrednost $\geq 500/\mu\text{l}$ po 8 do 14 dneh (mediana: 11) in trombociti vrednosti $\geq 25.000/\mu\text{l}$ po 3 do 8 dneh (mediana: 7).

Pojavili so se tudi naslednji nehematološki neželeni učinki: motnje delovanja ledvic z do 50 % zmanjšanjem hitrosti glomerularne filtracije, nevropatija, ototoksičnost, izguba vida, hiperbilirubinemija, mukozitis, driska, navzea in bruhanje z glavobolom, eritem in huda okužba. Motnje sluha so bile v večini primerov prehodne in reverzibilne.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja

Za preveliko odmerjanje karboplatina ni znanega antidota. Pričakovani zapleti prevelikega odmerjanja bi bili povezani z mielosupresijo ter okvaro delovanja jeter, ledvic in sluha. Presaditev kostnega mozga in transfuzije (trombocitov, krvi) so lahko učinkoviti ukrepi za obvladanje hematoloških neželenih učinkov. Uporaba odmerkov 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 (citostatiki), platinove spojine.

Oznaka ATC: L01XA02

Karboplatin je zdravilo z delovanjem na novotvorbe. Njegovo učinkovitost so pokazali pri več mišjih in človeških celičnih linijah.

Delovanje karboplatina proti širokemu spektru tumorjev, ne glede na mesto nastanka, je podobno delovanju cisplatina.

Mehanize delovanja

S tehnikami alkalne elucije in študijami vezave DNK so pokazali kvalitativno podoben način delovanja karboplatina in cisplatina. Tako kot cisplatin tudi karboplatin povzroči spremembe v superhelični konformaciji DNA; to se sklada z "učinkom krajšanja DNA".

Pediatrična populacija

Pediatrični bolniki: varnost in učinkovitost pri otrocih nista ugotovljeni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Večkratno odmerjanje štiri dni zapored ni povzročilo kopičenja platine v plazmi.

Biotransformacija

Po uporabi karboplatina pri človeku je bila končni razpolovni čas izločanja proste platine, ki jo je mogoče ultrafiltrirati, približno 6^our, karboplatina pa približno 1,5^oure. Med začetno fazo je večina proste ultrafiltrabilne platine prisotne v obliki karboplatina. Končni razpolovni čas vse platine v plazmi je 24^our. Približno 87% platine v plazmi je v 24^ourah po uporabi vezane na beljakovine.

Izločanje

Karboplatin se izloča predvsem z urinom, v 24 urah pa se izloči približno 70% dane platine. Večina zdravila se izloči v prvih 6 urah. Celotni telesni in ledvični očistek proste ultrafiltrabilne platine korelira s hitrostjo glomerularne filtracije, ne pa s hitrostjo tubularne sekrecije.

Opisano je, da se očistek karboplatina pri pediatričnih bolnikih razlikuje za 3- do 4-krat. Za odrasle bolnike podatki iz literature kažejo, da lahko delovanje ledvic prispeva k razlikam v očistku karboplatina.

Linearnost/nelinearnost

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 ≥ 60 ml/min.

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.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial: 18 mesecev.

Po razredčenju: 8 ur.

Razredčena raztopina

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 8 ur na temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča, razen če metoda redčenja izključuje nevarnost mikrobiološkega onesnaženja, je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

Za pogoje shranjevanja po razredčenju zdravila, glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklena viala iz brezbarvnega stekla tipa I z bromobutilnimi gumijastimi zamaški ter aluminijško zaporko s polipropilensko ploščico.

Viale so pakirane z zaščitnim plastičnim zunanjim ovojem ali brez njega.

Velikosti pakiranj: 1 x 5 ml, 5 x 5 ml, 1 x 15 ml, 1 x 45 ml, 1 x 60 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 Bopacatin 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.

Odlaganje

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 Bopacatin 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

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandija

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

H/10/00300/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19.08.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 11.09.2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20.12.2017