

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

PARAPLATIN 150 mg/15 ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka viala vsebuje 150 mg/15 ml karboplatina.

1 ml raztopine vsebuje 10 mg karboplatina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za infundiranje

PARAPLATIN je sterilna brezbarvna do rahlo rumena vodna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo PARAPLATIN je indicirano za zdravljenje napredovalega karcinoma jajčnika epitelijskega izvora.

Zdravilo PARAPLATIN je indicirano za zdravljenje drobnoceličnega in nedrobnoceličnega pljučnega karcinoma ter ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu.

Zdravilo PARAPLATIN je v kombinaciji z drugimi zdravili indicirano tudi za zdravljenje napredovalega prehodnoceličnega karcinoma sečnega mehurja.

Pri zdravljenju karcinoma materničnega vratu z zdravilom PARAPLATIN so poročali o pomembnem odzivu na zdravljenje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo PARAPLATIN se sme uporabljati izključno intravensko.

Priporočeni odmerek zdravila PARAPLATIN za odrasle bolnike z normalnim delovanjem ledvic, ki predhodno še niso bili zdravljeni, je 400 mg/m^2 telesne površine, v obliki enkratnega intravenskega odmerka, ki ga bolnik prejme v obliki 15- do 60-minutne infuzije. Za določitev odmerka lahko uporabite tudi formulo, navedeno v nadaljevanju. Zdravljenje se ne sme ponoviti, dokler od predhodnega cikla zdravljenja z zdravilom PARAPLATIN ne minejo 4 tedni in/ali dokler število nevtrofilcev ne doseže najmanj $2,0 \times 10^9/\text{l}$, število trombocitov pa najmanj $100 \times 10^9/\text{l}$.

Pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot sta predhodno mielosupresivno zdravljenje in slaba telesna zmogljivost (2-4 po ECOG-Zubrod ali manj kot 80 po Karnofskem), je priporočljivo začetni odmerek zmanjšati za 20-25 %. Pri bolnikih, starih 65 let in starejših, je odmerek morda že na začetku zdravljenja ali kasneje treba prilagoditi telesnemu stanju bolnika.

Pri začetnem ciklu zdravljenja z zdravilom PARAPLATIN je priporočljivo tedensko opravljati preiskave krvne slike in določiti čas največjega znižanja števila krvnih celic, kar bo omogočilo ustrezno prilagoditev odmerka pri naslednjih ciklih zdravljenja.

Okvara ledvic

Pri bolnikih s kreatininskim očistkom, manjšim od 1 ml/s (60 ml/min), obstaja večje tveganje za pojav hude mielosupresije. Pri uporabi naslednjih priporočenih odmerkov se je pogostnost hude levkopenije, nevtropenije ali trombocitopenije ohranila na približno 25 %:

- *Bolniki z izhodiščnim kreatininskim očistkom med 0,68 in 0,98 ml/s (41 in 59 ml/min):* zdravilo PARAPLATIN v odmerku 250 mg/m² telesne površine intravensko na prvi dan.
- *Bolniki z izhodiščnim kreatininskim očistkom med 0,27 in 0,67 ml/s (16 in 40 ml/min):* zdravilo PARAPLATIN v odmerku 200 mg/m² telesne površine intravensko na prvi dan.

Podatki o uporabi zdravila PARAPLATIN pri bolnikih s kreatininskim očistkom 0,25 ml/s (15 ml/min) ali manjšim so pomanjkljivi. Na osnovi teh podatkov zdravljenja ni možno priporočiti.

Vsa zgoraj navedena priporočila za odmerjanje se nanašajo na začetni cikel zdravljenja. Kasneje je treba odmerek prilagoditi glede na bolnikovo prenašanje zdravila in glede na sprejemljivo stopnjo zavore kostnega mozga.

Kombinirano zdravljenje

Za optimalno uporabo zdravila PARAPLATIN v kombinaciji z drugimi mielosupresivnimi zdravili je treba odmerek zdravila prilagoditi režimu in shemi zdravljenja.

Odmerjanje na osnovi formule

Začetni odmerek zdravila PARAPLATIN se lahko določi tudi na osnovi matematične formule, ki upošteva bodisi predhodno delovanje ledvic bolnika ali pa delovanje ledvic in najnižje sprejemljivo število trombocitov. V primerjavi z empirično določenim odmerkom, katerega izračun temelji na telesni površini, formula omogoča upoštevanje individualnih razlik med bolniki glede na ledvično funkcijo pred zdravljenjem. Neupoštevanje ledvične funkcije pri določanju odmerka lahko povzroči nezadostno odmerjanje (pri bolnikih z nadpovprečno ledvično funkcijo) ali preveliko odmerjanje (pri bolnikih z okvaro ledvic).

Za izračun odmerka se uporablja preprosta formula, ki jo je predlagal Calvert. Formula temelji na hitrosti glomerulne filtracije pri bolniku (GF v ml/min) in ciljni površini pod krivuljo koncentracije v odvisnosti od časa (AUC v mg/ml*min) zdravila PARAPLATIN:

$$\text{Odmerek (mg)} = (\text{ciljni AUC}^{\dagger}) \times (\text{GF} + 25)$$

Opomba: Z uporabo Calvertove formule dobimo celotni odmerek zdravila PARAPLATIN v mg in ne v mg/m².

<u>[†]Ciljni AUC</u>	<u>Predvidena kemoterapija</u>	<u>Predhodno zdravljenje</u>
5 - 7 mg/ml*min	PARAPLATIN kot samostojno zdravilo	bolnik še ni bil zdravljen
4 - 6 mg/ml*min	PARAPLATIN kot samostojno zdravilo	bolnik je že bil zdravljen
4 - 6 mg/ml*min	PARAPLATIN + ciklofosamid	bolnik še ni bil zdravljen

Otroci

Zaradi nezadostnih podatkov priporočenih odmerkov za uporabo pri otrocih ne moremo podati.

Zdravilo PARAPLATIN lahko dodatno razredčite do koncentracije 0,5 mg/ml. Podrobnejša navodila za razredčevanje zdravila so v poglavju 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba zdravila PARAPLATIN je kontraindicirana pri:

- bolnikov z anamnezo hude alergijske reakcije na zdravilo PARAPLATIN ali druge platinove spojine.
- bolnikov s predhodno hudo okvaro ledvic, razen če zdravnik skupaj z bolnikom presodi, da možne koristi zdravljenja prevladajo nad možnim tveganjem.
- bolnikov s hudo mielosupresijo.
- bolnikov s tumorji, ki krvavijo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo PARAPLATIN (karboplatin) smejo uporabljati le zdravniki, ki imajo izkušnje z uporabo citostatikov. Med zdravljenjem je treba redno opravljati preiskave krvne slike ter teste ledvične in jetrne funkcije. V primeru oslabljenega delovanja kostnega mozga s citopenijami, oslabljenega delovanja ledvic ali jeter je treba zdravljenje prekiniti.

Alergijske reakcije

Kot pri drugih platinovih spojinah so tudi pri uporabi zdravila PARAPLATIN poročali o alergijskih reakcijah. V primeru pojava alergijske reakcije, ki se lahko pojavi že v nekaj minutah po aplikaciji, je treba uvesti ustrezno podporno zdravljenje. Pri bolnikih, ki so se že zdravili s platinovimi spojinami, je tveganje za pojav alergijskih reakcij, vključno z anafilaksijo, večje (glejte poglavje 4.3 in poglavje 4.8).

Hematološka toksičnost

Levkopenija, nevtropenija in trombocitopenija so odvisne od odmerka in ga tudi omejujejo. Med zdravljenjem z zdravilom PARAPLATIN je treba pogosto nadzirati periferno krvno sliko. V primeru pojava toksičnosti je treba periferno krvno sliko nadzirati vse do izboljšanja. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo PARAPLATIN kot samostojno zdravilo, je število krvnih celic najnižje v povprečju 21. dan, pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo PARAPLATIN v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, pa v povprečju 15. dan. Splošno pravilo je, da se cikel intermitentnega zdravljenja z zdravilom PARAPLATIN ne sme ponoviti, dokler se število levkocitov, nevtrofilcev in trombocitov ne vrne na normalno vrednost.

Anemija je pogosta in kumulativna. Med zdravljenjem z zdravilom PARAPLATIN so pogosto potrebne transfuzije, še posebej pri bolnikih, ki so podvrženi dolgotrajnemu zdravljenju.

Pri predhodno že zdravljenih bolnikih (še posebej s cisplatinom) in/ali bolnikih z okvaro delovanja ledvic je zavorno delovanje na kostni mozeg večje. Pri teh skupinah bolnikov je treba začetni odmerki zdravila PARAPLATIN ustrezno zmanjšati (glejte poglavje 4.2), med posameznimi cikli pa učinke zdravljenja s pogostimi preiskavami krvne slike skrbno nadzirati. Da bi se aditivni učinki kar najbolj zmanjšali, je treba zdravljenje z zdravilom PARAPLATIN v kombinaciji z drugimi oblikami mielosupresivnega zdravljenja zelo skrbno načrtovati in pri tem upoštevati tako odmerjanje kot trajanje zdravljenja.

Nevrološka toksičnost

Toksičnost za periferno živčevje je sicer običajno redka in blaga, vendar pa je pri bolnikih, starejših od 65 let, in/ali bolnikih, ki so se predhodno zdravili s cisplatinom, pogostejša. Pri približno polovici bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom PARAPLATIN kot sekundarnim zdravilom, so se nevrotoksični učinki predhodnega zdravljenja s cisplatinom stabilizirali ali ublažili.

Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki so prejeli zdravilo PARAPLATIN v odmerkih, večjih od priporočenih, so poročali o redkih primerih motenj vida, vključno s slepoto. Kaže, da se vid v nekaj tednih po prekinitvi uporabe visokih odmerkov v celoti ali v znatnem obsegu povrne.

Drugo

Nefrotoksični potencial zdravila PARAPLATIN je sicer omejen, vendar pa so pri sočasnem zdravljenju z aminoglikozidi poročali o večji toksičnosti za ledvice in sluh. Pri otrocih, ki so zdravilo PARAPLATIN prejeli v odmerkih, večjih od priporočenih, v kombinaciji z drugimi ototoksičnimi zdravili, so poročali o klinično pomembni izgubi sluha. Uporaba zelo velikih odmerkov zdravila PARAPLATIN (do petkrat večjih od priporočenih za samostojno zdravljenje ali večjih) je imela za posledico hude motnje delovanja jeter ali ledvic.

Zdravilo PARAPLATIN lahko povzroči navzeo in bruhanje, ki sta pri predhodno zdravljenih bolnikih, še posebej bolnikih, ki so se zdravili s cisplatinom, lahko hujši. Poročali so, da se s premedikacijo z antiemetiki in s počasnejšo aplikacijo zdravila PARAPLATIN v obliki kontinuirane infuzije ali v času 5 zaporednih dni, pojavnost in jakost teh neželenih učinkov uspešno zmanjšata.

Uporaba pri otrocih

Pri otrocih varnosti in učinkovitosti zdravila PARAPLATIN niso sistematično preučevali.

Uporaba pri starostnikih

Pri starostnikih, ki so med študijami kombiniranega zdravljenja s karboplatinom in ciklofosfamidom prejeli karboplatin, je bila verjetnost pojava hude trombocitopenije večja kot pri mlajših bolnikih. V teh preskušanjih je bilo s kombinacijo karboplatin/ciklofosfamid zdravljenih 395 bolnikov. 141 bolnikov je bilo starejših od 65 let, 22 bolnikov pa starih 75 let ali starejših. Glede na podatkovno bazo za 1.942 bolnikov, od katerih jih je bilo 414 starih 65 let ali starejših, ki so v študijah prejeli karboplatin kot samostojno zdravilo za zdravljenje različnih vrst tumorjev, je pojavnost neželenih učinkov pri starostnikih in mlajših bolnikih enaka, vendar pa večje občutljivosti posameznih starostnikov ni možno izključiti. Ker je pri starostnikih delovanje ledvic pogosto slabše, je pri določanju odmerka treba upoštevati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Uporaba zdravila PARAPLATIN skupaj z nefrotoksičnimi zdravili ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

4.6 Nosečnost in dojenje

Zdravilo PARAPLATIN lahko škoduje plodu, če se ga uporablja med nosečnostjo. Pri podganah, ki so zdravilo PARAPLATIN prejele v času organogeneze, so dokazali embriotoksično in teratogeno delovanje. Nadzorovane študije pri nosečnicah niso bile izvedene. Če se zdravilo uporablja med nosečnostjo ali če bolnica med zdravljenjem zanosi, jo je treba seznaniti z možnim tveganjem za plod. Ženskam v rodni dobi se v času zdravljenja odsvetuje nosečnost.

Ni znano, če se zdravilo izloča z materinim mlekom. Ker se mnoga zdravila izločajo z materinim mlekom in ker lahko karboplatin pri dojenem otroku povzroči resne neželene učinke, se je treba odločiti bodisi za prekinitev dojenja med zdravljenjem bodisi za prekinitev zdravljenja med dojenjem. Pri tem je treba upoštevati pomen zdravila za mater.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni poročil. Upoštevati je treba tako možnost toksičnih učinkov zdravila za vid in sluh kot samo zdravstveno stanje bolnika.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnost v nadaljevanju navedenih neželenih učinkov temelji na kumulativni podatkovni bazi za 1.893 bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom PARAPLATIN kot samostojnim zdravilom in izkušnjah po pridobitvi dovoljenja za promet.

Kri in krvotvorni organi

Zavorno delovanje na kostni mozeg je toksični učinek zdravila PARAPLATIN, ki omejuje velikost odmerka. Pri bolnikih z normalnimi izhodiščnimi vrednostmi se je trombocitopenija s številom trombocitov, nižjim od $50.000/\text{mm}^3$, pojavila pri 25 % bolnikov, nevtropenija s številom granulocitov, nižjim od $1.000/\text{mm}^3$, pri 18 % bolnikov in levkopenija s številom levkocitov, nižjim od $2.000/\text{mm}^3$, pri 14 % bolnikov. Število krvnih celic je bilo običajno najnižje 21. dan (15. dan pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo PARAPLATIN v kombinaciji z drugimi zdravili). Do 28. dne se je število trombocitov povrnilo nad $100.000/\text{mm}^3$ pri 90 % bolnikov, število nevtrofilcev nad $2.000/\text{mm}^3$ pri 74 % bolnikov in število levkocitov nad $4.000/\text{mm}^3$ pri 67 % bolnikov. Med spremljanjem zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali tudi o febrilni nevtropeniji.

Mielotoksičnost je bila hujša pri predhodno že zdravljenih bolnikih, še posebej bolnikih, ki so se zdravili s cisplatinom, in bolnikih z okvaro delovanja ledvic. O pogostejši levkopeniji in trombocitopeniji so poročali tudi pri bolnikih s slabo telesno zmogljivostjo. Ta neželena učinka sta bila običajno reverzibilna, vendar pa so pri 4 % bolnikov poročali o okužbah in pri 5 % bolnikov o krvavitvah kot zapletih, povezanih z uporabo zdravila PARAPLATIN. Ti zapleti so se končali usodno pri manj kot 1 % bolnikov.

Anemija z vrednostmi hemoglobina, manjšimi od 11 g/dl, je bila opažena pri 71 % bolnikov z normalnimi izhodiščnimi vrednostmi. Pojavnost anemije se je povečevala s povečevanjem izpostavljenosti zdravilu PARAPLATIN. 26 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo PARAPLATIN, je prejelo tudi transfuzijo. Pri zdravljenju z zdravilom PARAPLATIN v kombinaciji z drugimi mielosupresivnimi zdravili ali drugimi oblikami mielosupresivnega zdravljenja je zavorno delovanje na kostni mozeg lahko večje.

Prebavila

Bruhanje se pojavi pri 65 % bolnikov, pri tretjini v hudi obliki. Navzea se pojavi pri dodatnih 15 % bolnikov. Kaže, da so predhodno zdravljeni bolniki (še posebej bolniki, ki so se predhodno zdravili s cisplatinom), bolj nagnjeni k bruhanju. Ti neželeni učinki običajno minejo v 24 urah po zdravljenju. Običajno se dobro odzovejo na zdravljenje z antiemetiki ali pa jih je z uporabo antiemetikov možno preprečiti. Pri počasnejši aplikaciji zdravila PARAPLATIN, npr. v obliki kontinuirane infuzije ali v obliki dnevnih odmerkov, apliciranih v zaporednih petih dnevih, se lahko verjetnost bruhanja zmanjša. Pri uporabi zdravila PARAPLATIN v kombinaciji z drugimi emetogenimi zdravili je verjetnost bruhanja večja.

Drugi gastrointestinalni neželeni učinki so: bolečina (17 %), driska (6 %) in obstipacija (6 %). Med spremljanjem zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali tudi o primerih anoreksije. Povezava med temi dogodki in zdravilom PARAPLATIN ni jasna.

Živčevje

Periferna nevropatija (predvsem parestezije) se je pojavila pri 4 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom PARAPLATIN. Kaže, da obstaja večje tveganje pri bolnikih, starejših od 65 let, bolnikih, ki so se predhodno zdravili s cisplatinom in bolnikih, ki so podvrženi dolgotrajnemu zdravljenju z zdravilom PARAPLATIN. Pri polovici bolnikov s periferno nevrotoksičnostjo zaradi predhodnega zdravljenja s cisplatinom se simptomi med zdravljenjem z zdravilom PARAPLATIN niso dodatno poslabšali.

Pri 1 % bolnikov se je pojavila klinično pomembna ototoksičnost in druge senzorne motnje, npr. motnje vida in spremembe čuta za okušanje. Pri 5 % bolnikov so poročali o pojavu simptomov s strani osrednjega živčevja, ki so jih pogosto povezovali z uporabo antiemetikov.

Pri bolnikih, ki so zdravilo PARAPLATIN prejeli v kombinaciji, je bila celotna pogostnost nevroloških neželenih učinkov dozdeveno večja. To je lahko tudi posledica daljše kumulativne izpostavljenosti.

Ledvice

Pri uporabi običajnih odmerkov so le občasno poročali o pojavu nenormalnega delovanja ledvic in to kljub dejstvu, da so zdravilo PARAPLATIN uporabljali brez dovajanja večjih količin tekočine in/ali brez forsirane diureze. Zvišanje serumskega kreatinina se je pojavilo pri 6 % bolnikov, zvišanje dušika sečnine v krvi pri 14 % bolnikov in zvišanje sečne kisline pri 5 % bolnikov. Zvišanja so bila običajno blaga in reverzibilna pri približno polovici bolnikov. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo PARAPLATIN, je kreatininski očistek dokazano najobčutljivejši kazalec delovanja ledvic. Pri sedemindvajsetih odstotkih (27 %) bolnikov z izhodiščno vrednostjo 1 ml/s (60 ml/min) ali več, se je kreatininski očistek med zdravljenjem z zdravilom PARAPLATIN zmanjšal.

Elektroliti

O znižanju serumskega natrija so poročali pri 29 % bolnikov, o znižanju serumskega kalija pri 20 % bolnikov, o znižanju serumskega kalcija pri 22 % bolnikov, o znižanju serumskega magnezija pa pri 29 % bolnikov. Med zdravljenjem z zdravilom PARAPLATIN elektrolitov niso nadomeščali. Pri kombiniranem zdravljenju se pojavnost teh elektrolitskih sprememb ni povečala.

Prejeta so bila tudi spontana poročila o zgodnjem pojavu hiponatriemije. Povezava z zdravilom PARAPLATIN ni jasna, vendar pa je zaradi drugih sočasnih dejavnikov (diureza, respiratorna disfunkcija, malignost, ipd.) možnost hiponatriemije treba upoštevati, še posebej pri bolnikih z drugimi dejavniki tveganja, kot je sočasno zdravljenje z diuretiki. Z nadomeščanjem natrija ali omejitvijo vnosa tekočin se hiponatriemija običajno popravi.

Jetra

Pri bolnikih z normalnimi izhodiščnimi vrednostmi so poročali o spremembah v delovanju jeter, vključno z zvišanjem skupnega bilirubina pri 5 % bolnikov, SGOT pri 15 % bolnikov in alkalne fosfataze pri 24 % bolnikov. Te spremembe so bile običajno blage in reverzibilne pri približno polovici bolnikov. Pri manjšem številu bolnikov z avtogeno presaditvijo kostnega mozga, ki so prejeli zelo velike odmerke zdravila PARAPLATIN, so poročali o močnem zvečanju vrednosti preiskav delovanja jeter.

Alergijske reakcije

Pri 2 % bolnikov so poročali o pojavu preobčutljivosti na zdravilo PARAPLATIN. Alergijske reakcije so bile po značilnostih in izidu podobne reakcijam, o katerih so poročali pri uporabi drugih platinovih spojin, npr. izpuščaj, urtikarija, rdečina, srbenje, redkeje bronhospazem in hipotenzija. Reakcije anafilaktskega tipa so se pojavile v nekaj minutah po aplikaciji. Preobčutljivostne reakcije so uspešno zdravili s standardno obliko zdravljenja z adrenalinom, s kortikosteroidi in z antihistaminiki (glejte poglavje 4.4).

Reakcije na mestu injiciranja

Med spremljanjem zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o reakcijah na mestu injiciranja, vključno z rdečino, oteklino in bolečino. Poročali so tudi o pojavu nekroze, ki je bila povezana z ektravazacijo.

Drugo

V povezavi z zdravljenjem z več zdravili so poročali o pojavu sekundarnih novotvorb, vendar pa povezava z zdravilom PARAPLATIN ni jasna. Pri 5 % bolnikov ali manj so poročali o neželenih učinkih, povezanih z dihalo, kardiovaskularnim sistemom, sluznicami, urogenitalnim traktom, kožo in mišično-skeletnim sistemom. Kardiovaskularni zapleti (odpoved srca, embolija, cerebrovaskularni incident) so se pri manj kot 1 % bolnikov končali smrtno. Povezava teh smrtnih primerov s kemoterapijo ali sočasnimi boleznimi ni jasna. Med spremljanjem zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o hipertenziji. Poročali so tudi o asteniji (8 %) in alopeciji (3 %). Njihova pogostnost je bila veliko večja pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo PARAPLATIN v kombinaciji.

Redko so poročali o hemolitično-uremičnem sindromu. Med spremljanjem zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali tudi o splošnem slabem počutju, dehidraciji in stomatitisu.

V nadaljevanju navedeni neželeni učinki temeljijo na kumulativni podatkovni bazi za 1.893 bolnikov, ki so med kliničnimi preskušnji prejeli karboplatin kot samostojno zdravilo. Pogostnost je definirana v skladu z naslednjim dogovorom: 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 $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Infekcijske in parazitske bolezni

Pogosti: okužbe (usodne v < 1 % primerov)

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogosti: trombocitopenija, nevtropenija, levkopenija, anemija (v 26 % primerov je bila potrebna transfuzija)

Pogosti: krvavitve (usodne v < 1 % primerov)

Bolezni imunskega sistema

Pogosti: preobčutljivost (reakcije anafilaksijskega tipa, bronhospazem, hipotenzija, urtikarija, izpuščaj, rdečina in/ali srbenje)

Presnovne in prehranske motnje

Zelo pogosti: znižana koncentracija natrija v krvi, znižana koncentracija kalija v krvi, znižana koncentracija kalcija v krvi, znižana koncentracija magnezija v krvi

Bolezni živčevja

Pogosti: periferna nevropatija (predvsem parestezije), simptomi, povezani z osrednjim živčevjem, druge senzorične motnje (npr. motnje vida in paragevzija)

Občasni: cerebrovaskularni akcident (usoden)

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Pogosti: ototoksičnost

Srčne bolezni

Pogosti: kardiovaskularne motnje

Občasni: odpoved srca (usodna)

Žilne bolezni

Občasni: embolija (usodna)

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: motnje dihanja

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu

Pogosti: driska, obstipacija, spremembe na sluznicah

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo pogosti: zvišanje alkalne fosfataze v krvi, zvišanje aspartat-aminotransferaze v krvi

Pogosti: zvišanje bilirubina v krvi

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: alopecija, kožne težave

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: mišično-skeletne motnje

Bolezni sečil

Zelo pogosti: zmanjšanje ledvičnega kreatininskega očistka, zvečanje sečnine v krvi
Pogosti: zvečanje kreatinina v krvi, zvečanje sečne kisline, urogenitalne motnje

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: astenija

Med spremljanjem zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet so dodatno poročali še o naslednjih neželenih učinkih. Ker izhajajo iz spontanah poročil, pogostnosti ni bilo mogoče določiti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

febrilna nevtropenija, hemolitično-uremični sindrom

Presnovne in prehranske motnje

dehidracija, anoreksija

Žilne bolezni

hipertenzija

Bolezni prebavil

stomatitis

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Nekroza na mestu injiciranja zaradi ektravazacije, reakcije na mestu injiciranja (rdečina, oteklina in bolečina), splošno slabo počutje

4.9 Preveliko odmerjanje

Za primere prevelikega odmerjanja zdravila PARAPLATIN antidot ni znan. Pričakovani zapleti prevelikega odmerjanja so povezani tako z zavornim delovanjem na kostni mozeg kot okvaro delovanja jeter in ledvic. Uporaba zdravila PARAPLATIN v odmerkih, večjih od priporočenih, je bila povezana z izgubo vida (glejte poglavje 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), platinove spojine, oznaka ATC: L01XA02

Karboplatin je antineoplastična učinkovina, ki dokazano deluje proti številnim glodalskim in človeškim celičnim linijam.

Biokemične lastnosti karboplatina so podobne lastnostim cisplatina, kar pomeni, da povzroča predvsem nastanek prečnih vezi med verigami DNA in znotraj verig DNK. Derivati platine povzročajo lome in skrajševanje DNK verig.

Otroci

Varnost in učinkovitost uporabe pri otrocih nista bili ugotovljeni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri bolnikih s kreatininskim očistkom 1 ml/s (60 ml/min) ali večjim po aplikaciji zdravila PARAPLATIN v odmerkih od 300 do 500 mg/m² plazemske koncentracije karboplatina upadajo dvofazno, pri čemer je srednji razpolovni čas alfa 1,6 ure, srednji razpolovni čas beta pa 3,0 ure. Skupni telesni očistek karboplatina je 1,22 ml/s (73 ml/min), navidezni volumen porazdelitve

16 litrov, srednji zadrževalni čas pa 3,5 ure. Vrednosti $C_{\max}$ in AUC se povečujeta linearno z odmerkom. Pri bolnikih s kreatininskim očistkom 1 ml/s (60 ml/min) je farmakokinetika karboplatina pri proučevanih odmerkih torej linearna.

Razen karboplatina v plazmi ni prisotna pomembnejša količina prostih, ultrafiltrabilnih snovi, ki bi vsebovale platino, vendar pa se platina iz karboplatina veže na plazemske beljakovine in se iz telesa izloča le počasi - razpolovni čas je vsaj 5 dni.

Karboplatin se izloča predvsem preko ledvic. Pri bolnikih s kreatininskim očistkom približno 1 ml/s (60 ml/min) ali večjim se 70 % odmerka karboplatina izloči s sečem, večinoma že v 12 do 16 urah. Vsa platina se v 24-urnem urinu nahaja v obliki karboplatina. Le 3 do 5 % odmerka se izloči v roku od 24 do 96 ur.

Pri bolnikih s kreatininskim očistkom, manjšim od 1 ml/s (60 ml/min), se ledvični očistek karboplatina in skupni telesni očistek z zmanjšanjem kreatininskega očistka zmanjšata. Pri bolnikih s kreatininskim očistkom, manjšim od 1 ml/s (60 ml/min), je zato treba odmerek zdravila PARAPLATIN zmanjšati (glejte poglavje 4.2). Na osnovi razpoložljivih podatkov sklepanje o izločanju karboplatina z žolčem in blatom ni možno.

Poročali so, da se očistek karboplatina pri otrocih razlikuje za 3- do 4-krat. Podatki iz literature kažejo, da lahko delovanje ledvic, tako kot pri odraslih bolnikih, prispeva k variiranju očistka karboplatina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenega potenciala karboplatina niso raziskovali, vendar pa so poročali, da so učinkovine s podobnim mehanizmom delovanja in podobno mutagenostjo kancerogene. Dokazali so, da je karboplatin mutagen tako *in vitro* kot *in vivo*. Zdravilo PARAPLATIN lahko škodi plodu, če se ga uporablja med nosečnostjo (glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Aluminij reagira z zdravilom PARAPLATIN in povzroča obarjanje učinkovine in/ali izgubo učinkovitosti. Pri pripravi ali aplikaciji ne smete uporabljati injekcijskih igel ali infuzijskih setov z aluminijskimi deli, ki bi lahko prišli v stik z zdravilom PARAPLATIN.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Raztopina karboplatina, ki jo dodatno razredčite v skladu z navodili, je pri temperaturi 25 °C stabilna 8 ur, pri shranjevanju v hladilniku (4 °C) pa 24 ur.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte zaščiteno pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsaka škatla vsebuje eno vialo iz stekla tipa I, ki je zaprta z gumijastim zamaškom in zapečaten z aluminijastim obročkom.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava za aplikacijo

Zdravilo PARAPLATIN lahko dodatno razredčite s 5-odstotno raztopino glukoze za intravensko uporabo ali 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida za intravensko uporabo, in sicer do koncentracije 0,5 mg/ml.

Za pogoje shranjevanja dodatno razredčene PARAPLATIN raztopine za injiciranje glejte poglavje 6.3.

Smernice za ustrezno ravnanje s protitumorskimi zdravili in odstranjevanje protitumorskih zdravil

Upoštevajte postopke za ustrezno ravnanje s protitumorskimi zdravili in odstranjevanje protitumorskih zdravil. O ustreznem ravnanju s protitumorskimi zdravili in njihovem odstranjevanju so bile objavljene številne smernice, vendar pa ni splošnega dogovora, da so nujno potrebni vsi priporočeni postopki.

Da bi se tveganje za izpostavljenost kože kar najbolj zmanjšalo, pri vsakem rokovanju z vialami zdravila PARAPLATIN uporabljajte nepropustne rokavice. To velja tako za rokovanje med klinično uporabo pri sami pripravi in aplikaciji odmerka, kot pri kakršnem koli odpiranju ovojnine, pregledovanju ali prenašanju zdravila v lekarnah ali skladiščih.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Olivova 4
110 00 Praga
Češka

Odgovoren za trženje v Sloveniji:
PharmaSwiss d.o.o.,
Ljubljana

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

5363-I-1855/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 20. maj 1994
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19. julij 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. april 2008