

1. LEGEMIDLETS NAVN

Carboplatin Ebewe 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert 5 ml hetteglass inneholder 50 mg karboplatin.
Hvert 15 ml hetteglass inneholder 150 mg karboplatin.
Hvert 45 ml hetteglass inneholder 450 mg karboplatin.
Hvert 60 ml hetteglass inneholder 600 mg karboplatin.
Hvert 100 ml hetteglass inneholder 1000 mg karboplatin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske.

Carboplatin Ebewe 5 ml hetteglass: Klar, fargeløs oppløsning.
Carboplatin Ebewe 15 ml hetteglass: Klar, fargeløs oppløsning.
Carboplatin Ebewe 45 ml hetteglass: Klar, fargeløs oppløsning.
Carboplatin Ebewe 60 ml hetteglass: Klar, fargeløs oppløsning.
Carboplatin Ebewe 100 ml hetteglass: Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjoner

Karboplatin brukes alene eller i kombinasjon med andre antineoplastiske stoffer i behandling av avansert ovariecancer og småcellet (SCLC) og ikke-småcellet lungekarsinom (NSCLC).

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Injeksjon av karboplatin skal kun gjøres intravenøst.

Anbefalt dosering av injeksjon av karboplatin hos tidligere ubehandlede voksne pasienter med normal nyrefunksjon er 400 mg/m² som en enkelt dose ved infusjon i 15 til 60 minutter. Behandlingen bør ikke gjentas før 4 uker etter foregående karboplatininjeksjon og/eller inntil antall nøytrofile er minst 2 000 celler/mm³ og antall trombocytter er minst 100 000 celler/mm³.

Det anbefales reduksjon av innledende dosering med 20–25 % for pasienter som har risikofaktorer som tidligere myelosuppressiv behandling og lav funksjonsstatus (ECOG-Zubrod 2-4 eller Karnofsky under 80).

Det anbefales å bestemme hematologisk nadir ved ukentlig hematologisk status under innledende behandlingsforløp med injeksjon av karboplatin for dosejusteringer for etterfølgende behandlingsforløp.

Det bør ikke brukes nåler eller intravenøse sett med aluminiumsdeler som kan komme i kontakt med karboplatin under forberedelse eller administrasjon. Aluminium reagerer med karboplatininjeksjonen og kan forårsake dannelse av utfellinger og/eller tap av effekt.

Retningslinjer for sikkerhetstiltak for farlige stoffer skal følges med tanke på forberedelse og administrasjon. Forberedelse skal utføres av personell som har fått opplæring i sikker forberedelse med bruk av beskyttelseshansker, ansiktsmaske og beskyttelsesklær.

Nedsatt nyrefunksjon:

Pasienter med kreatininclearanceverdier under 60 ml/min har økt risiko for alvorlig myelosuppresjon. Frekvensen av alvorlig leukopeni, nøytropeni eller trombocytopeni opprettholdes ved ca. 25 % med følgende doseringsanbefalinger:

<u>Baseline kreatininclearance</u>	<u>Innledende dose (dag 1)</u>
41-59 ml/min	250 mg/m ² IV
16-40 ml/min	200 mg/m ² IV

Det finnes ikke tilstrekkelige data på bruken av injeksjon av karboplatin hos pasienter med kreatininclearance på 15 ml/min eller mindre for en doseringsanbefaling.

Alle de overnevnte doseringsanbefalingene gjelder for den innledende behandlingsfasen. Påfølgende doseringer bør justeres i forhold til pasientens toleranse og til akseptabelt nivå for myelosuppresjon.

Kombinasjonsbehandling:

Optimal bruk av injeksjon av karboplatin i kombinasjon med andre myelosuppressive midler krever justeringer ifølge behandlingsregime og skjema som skal vedtas.

Eldre

Hos pasienter over 65 år er det nødvendig med justering av karboplatindosen etter almenntilstanden under første og etterfølgende behandlingskur.

Pediatrik populasjon:

Det finnes ikke tilstrekkelig informasjon til å gi en doseringsanbefaling til pediatriske pasienter.

4.3. Kontraindikasjoner

Injeksjon av karboplatin er kontraindisert:

- ved hypersensitivitet for karboplatin.
hos pasienter med allerede eksisterende alvorlig nedsatt nyrefunksjon (**kreatininclearance < 30 ml/min**) med mindre mulige fordeler oppveier risikoen etter bedømmelse av lege og pasient.
- hos pasienter med alvorlig myelosuppresjon.
- hos pasienter med blødende tumorer.
- ved samtidig bruk av vaksiner mot gul feber (se pkt. 4.5).

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Injeksjon av karboplatin skal kun utføres av leger med erfaring med kjemoterapeutiske cancermidler. Hematologisk status samt funksjonstester av nyre og lever må utføres regelmessig og legemidlet må seponeres ved unormal benmargsdepresjon eller unormal funksjon av nyre eller lever.

Hematologisk toksisitet:

Hemolytisk anemi, med tilstedeværelse av serologiske legemiddelinduserte antistoffer, har blitt rapportert hos pasienter som behandles med karboplatin. Denne hendelsen kan være dødelig. Leukopeni, nøytropeni og trombocytopeni er doseavhengige og dosebegrensende. Perifere blodverdier bør overvåkes ofte under injeksjon av karboplatin og, i tilfelle av toksisitet, inntil restitusjon oppnås. Median dag for nadir er dag 21 hos pasienter som får en enkeltinjeksjon av karboplatin og dag 15 hos pasienter som får injeksjon av karboplatin sammen med andre kjemoterapeutiske midler. Generelt bør ikke enkelte intermitterende kurer med injeksjon av karboplatin gjentas før tallene for leukocytter, nøytrofile og trombocytter er tilbake til normalt. Behandlingen bør ikke gjentas før 4 uker etter foregående karboplatininjeksjon og/eller inntil antall nøytrofile er minst 2 000 celler/mm³ og antall trombocytter er minst 100 000 celler/mm³.

Hemolytisk-uremisk syndrom (HUS)

Hemolytisk-uremisk syndrom (HUS) er en livstruende bivirkning. Karboplatin skal seponeres ved første tegn på eller mistanke om mikroangiopatisk hemolytisk anemi, som raskt fallende hemoglobin med samtidig trombocytopeni, forhøyet serumbilirubin, serumkreatinin, blodureanitrogen eller LDH. Nyresvikt kan være ikke-reversibel ved seponering av behandlingen, og dialyse kan være nødvendig.

Anemi forekommer ofte og kumulativt, men det er sjelden nødvendig med en transfusjon.

Alvorlighetsgraden av myelosuppresjon er større hos pasienter som er tidligere behandlet (særlig med cisplatin) og/eller har nedsatt nyrefunksjon. Innledende doseringer av injeksjon av karboplatin i disse pasientgruppene bør reduseres hensiktsmessig (se pkt. 4.2) og virkningen bør overvåkes nøye ved hyppige blodtelling mellom kurene.

Myelosuppressive effekter kan være additive til effektene av samtidig kjemoterapi. Pasienter med alvorlig og vedvarende myelosuppresjon har høy risiko for infeksjonskomplikasjoner, også med fatalt utfall (se pkt. 4.8.). Dersom noe av dette oppstår, skal karboplatin seponeres.

Kombinasjonsbehandling med injeksjon av karboplatin og andre myelosuppressive former for behandling må planlegges svært nøye med tanke på doseringer og tidsberegning for å redusere additive virkninger til et minimum.

Akutt promyelocytisk leukemi og myelodysplastisk syndrom (MDS)/akutt myeloid leukemi (AML) har blitt rapportert flere år etter behandlingen med karboplatin og andre antineoplastiske behandlinger.

Posterior reversibelt leukoencefalopati-syndrom (PRES)

Tilfeller av posterior reversibelt leukoencefalopati-syndrom (PRES) er rapportert hos pasienter som har fått karboplatin ved kombinasjonskjemoterapi. PRES er en sjelden nevrologisk tilstand som utvikles raskt, men som er reversibel ved seponering av behandlingen, og kan omfatte krampeanfall, hypertensjon, hodepine, forvirring, blindhet og andre synsmessige og nevrologiske forstyrrelser (se pkt. 4.8). Diagnostisering av PRES baseres på bekreftet hjerneskade, fortrinnsvis ved MR (magnetisk resonanstomografi).

Allergiske reaksjoner:

I likhet med andre platinabaserte legemidler forekommer allergiske reaksjoner oftest under perfusjon, og da må perfusjonen avbrytes og hensiktsmessig symptomatisk behandling igangsettes. Det er rapportert kryssreaksjoner, noen ganger fatale, med alle platinaforbindelser (se pkt. 4.3 og 4.8).

Det har vært rapporter om overfølsomhetsreaksjoner som utviklet seg til Kounis syndrom (akutt allergisk koronar arteriospasm som kan resultere i myokardinfarkt, se pkt. 4.8).

Renal toksisitet

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er virkningen av karboplatin på det hematopoietiske systemet mer uttalt og varer lenger enn hos pasienter med normal nyrefunksjon. I denne risikogruppen må behandling med Carboplatin Ebewe utføres med særlig forsiktighet (se pkt. 4.2 Dosering og administrasjonsmåte).

Venookklusiv leversykdom

Tilfeller av hepatisk venookklusiv sykdom (sinusoidalt obstruksjonssyndrom) har blitt rapportert, og noen av disse var dødelige. Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på unormal leverfunksjon eller portal hypertensjon, som åpenbart ikke stammer fra levermetastaser.

Nevrologisk toksisitet:

Selv om nevrologisk toksisitet vanligvis forekommer ofte og er mild, begrenset til parestesier og reduksjon av reflekser i skjelettsener, er forekomsten større hos pasienter over 65 år og/eller hos pasienter som tidligere er behandlet med cisplatin. Overvåking og nevrologiske undersøkelser bør utføres med jevne mellomrom.

Synsforstyrrelser, inkludert synstap, er rapportert etter bruk av injeksjon av karboplatin i høyere doser enn de anbefalte, hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Synet ser ut til å bli fullstendig restituert, eller i betydelig grad, i løpet av noen uker etter at disse høye dosene er stoppet.

Tumorlysesyndrom (TLS)

I erfaring etter markedsføring har tumorlysesyndrom (TLS) blitt rapportert hos pasienter etter bruk av karboplatin alene eller i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler. Pasienter med høy risiko for TLS, slik som pasienter med høy proliferasjonsrate, høy tumorvekstbelastning og høy sensitivitet overfor cytotoksiske legemidler, skal overvåkes nøye, og det må tas egnede forholdsregler.

Eldre:

I studier som omfatter kombinasjonsbehandling med karboplatin og syklofosamid hadde eldre pasienter større sannsynlighet for å utvikle trombocytopeni enn yngre pasienter. Fordi nyrefunksjonen ofte er redusert hos eldre bør nyrefunksjonen vurderes når doseringen bestemmes (se pkt. 4.2).

Andre:

Hørselsdefekter er rapportert under karboplatinbehandling. Ototoksisitet kan være mer uttalt hos barn. Tilfeller av forsinket innsettende hørselstap er rapportert hos pediatriske pasienter. Det anbefales langtids audiometrisk oppfølging av denne pasientgruppen.

Administrasjon av levende eller levende svekkede vaksiner hos pasienter som er immunkompromitterte av kjemoterapeutiske midler, inkludert karboplatin, kan resultere i alvorlige eller fatale infeksjoner. Vaksinasjon med levende vaksiner bør unngås hos pasienter som får karboplatin. Drepte eller inaktiverede vaksiner kan administreres, responsen på disse vaksinene kan imidlertid være sterkt redusert.

4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På grunn av økt trombotisk risiko i tilfelle av tumorsykdommer er bruken av antikoagulatив behandling hyppig. Den høye intraindividuelle variabiliteten av koaguleringssevnen under sykdom og muligheten for interaksjon mellom orale antikoagulantia og kjemoterapi mot cancer krever økt hyppighet av kontroll av INR-overvåking dersom det besluttes å behandle pasienten med orale antikoagulantia.

Kontraindisert samtidig bruk

- Vaksine mot gul feber: risiko for dødelig generalisert vaksinesykdom (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk anbefales ikke

- Levende svekkede vaksiner (unntatt gul feber): risiko for systemisk, mulig fatal sykdom. Denne risikoen er økt hos personer som allerede er immunsupprimerte av deres underliggende sykdom.

Bruk en inaktivert vaksine der det er mulig (poliomyelitt).

- Fenytoin, fosfenytoin: Risiko for forverring av kramper som følge av reduksjon av intestinal absorpsjon av fenytoin på grunn av det cytotoxiske legemidlet eller risiko for forsterket eller redusert effekt av det cytotoxiske legemidlet på grunn av økt hepatisk metabolisme forårsaket av fenytoin.

Samtidig bruk som skal tas med i vurdering

- Siklosporin (og tacrolimus og sirolimus ved ekstrapolering):

Utstrakt immunsuppresjon med risiko for lymfoproliferasjon.

- Aminoglykosider:

Samtidig bruk av karboplatin og aminoglykosid-antibiotika bør vurderes på grunn av kumulativ nefrotoksisitet og øretoksisitet, særlig hos pasienter med nyresvikt.

- Loop-diuretika

Samtidig bruk av karboplatin og loop-diuretika bør vurderes på grunn av kumulativ nefrotoksisitet og øretoksisitet.

4.6. Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Injeksjon av karboplatin kan skade fosteret hvis det administreres til en gravid kvinne. Det er vist at injeksjon av karboplatin er embryotoksisk og teratogent hos rotter som får midlet under organogenesen. Det er ikke utført noen kontrollerte studier av gravide kvinner. Hvis dette legemidlet brukes i svangerskapet eller hvis pasienten blir gravid mens hun tar dette legemidlet skal hun underrettes om den potensielle faren for fosteret. På grunn av det genotoksiske potensialet til karboplatin (se pkt. 5.3), må fertile kvinner bruke sikker prevensjon under og i minst 6 måneder etter behandling med karboplatin.

Amming

Det er ikke kjent hvorvidt karboplatin utskilles i human morsmelk. Hvis det blir nødvendig med behandling i ammeperioden skal ammingen avbrytes.

Fertilitet

Gonadal suppresjon som fører til amenoré eller azospermi kan forekomme hos pasienter som får antineoplastisk behandling. Disse virkningene synes å være relaterte til dose og behandlingsslengde og kan være irreversible. Forutsigelse av graden av funksjonsnedsettelse av testikler eller eggstokker kompliseres av den vanlige bruken av flere antineoplastiske midler, og dette gjør det vanskelig å vurdere virkningen av de enkelte midler.

Menn anbefales å bruke sikker prevensjon og ikke forplante seg under behandling med karboplatin og i minst 3 måneder etter behandling, og bør søke råd om konservering av sæd før igangsetting av behandling på grunn av muligheten for irreversibel infertilitet etter karboplatinbehandling.

4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Karboplatin kan imidlertid forårsake kvalme, oppkast, synsforstyrrelser og ototoksisitet, derfor bør pasienter advares om de potensielle virkningene disse hendelsene har på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8. Bivirkninger

Hyppigheten av rapporterte bivirkninger er basert på en kumulativ database med 1893 pasienter som fikk enkeltinjeksjon med karboplatin og erfaringer etter markedsføring.

Listen presenteres etter organklasser, foretrukket MedDRA-term og hyppighet med bruk av følgende frekvenskategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke beregnes ut fra tilgjengelige data).

Organklassesytem	Frekvens	MedDRA-term
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Ikke kjent	Behandlingsrelatert sekundær malignitet
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Infeksjoner*
	Ikke kjent	Pneumoni
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Trombocytopeni, nøytropeni, leukopeni, anemi
	Vanlige	Blødning*
	Ikke kjent	Benmargssvikt, febril nøytropeni, hemolytisk-uremisk syndrom
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	Overfølsomhet, anafylaksilignende reaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Ikke kjent	Dehydrering, anoreksi, hyponatremi, tumorlysesyndrom
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Perifer nevropati, parestesier, reduksjon av reflekser i skjelettsener, sanseforstyrrelser, dysgeusi
	Ikke kjent	Cerebrovaskulær hendelse*, posterior reversibelt leukoencefalopati-syndrom (PRES)
Øyesykdommer	Vanlige	Synsforstyrrelse Sjeldne tilfeller av synstap
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Ototoksisitet
Hjertesykdommer	Vanlige	Kardiovaskulær lidelse*
	Ikke kjent	Hjertesvikt*, Kounis syndrom
Karsykdommer	Ikke kjent	Embolisme*, hypertensjon, hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Respiratoriske sykdommer, interstitiell lungesykdom, bronkospasme
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Oppkast, kvalme, abdominal smerte
	Vanlige	Diaré, forstoppelse, slimhinnelidelse
	Ikke kjent	Stomatitt, pankreatitt
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Alopesi, hudlidelse
	Ikke kjent	Urtikaria, utslett, erytem, pruritus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Lidelser i muskel og skjelett
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Urogenital lidelse
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Asteni
	Ikke kjent	Nekrose på injeksjonsstedet, reaksjon på injeksjonsstedet, ekstravasasjon på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet, sykdomsfølelse
Undersøkelser	Svært vanlige	Redusert renal kreatininclearance, økt urinsyre i blodet, økt alkalisk fosfatase i blodet, økt aspartat aminotransferase,

Organklasser	Frekvens	MedDRA-term
		unormale leverfunksjonsprøver, redusert natrium i blodet, redusert kalium i blodet, redusert kalsium i blodet, redusert magnesium i blodet
	Vanlige	Økt bilirubin i blodet, økt kreatinin i blodet, økt urinsyre i blodet

* Fatale i < 1 %, fatale kardiovaskulære hendelser hos < 1 % omfattet hjertesvikt, embolisme og cerebrovaskulær hendelse til sammen.

Hematologiske:

Myelosuppresjon er den dosebegrensende toksisiteten ved injeksjon av karboplatin. Hos pasienter med normale baseline-verdier forekom trombocytopeni med blodplattetall under 50 000/mm³ hos 25 % av pasientene, nøyttropeni med granulocytall under 1000/mm³ hos 18 % av pasientene og leukopeni med hvite blodceller under 2000/mm³ hos 14 % av pasientene. Nadir oppnås vanligvis på dag 21. Myelosuppresjon kan forverres av kombinasjonen av injeksjon av karboplatin med andre myelosuppressive forbindelser eller andre behandlingsformer.

Myelotoksisitet er mer alvorlig hos tidligere behandlede pasienter, særlig pasienter som tidligere har fått cisplatin og hos pasienter med redusert nyrefunksjon. Pasienter med dårlig funksjonsstatus har også opplevd økt leukopeni og trombocytopeni. Selv om disse virkningene vanligvis er reversible har de ført til infeksjoner og hemoragiske komplikasjoner hos henholdsvis 4 % og 5 % av pasientene som har fått karboplatin. Disse komplikasjonene har ført til dødsfall hos mindre enn 1 % av pasientene.

Anemi med hemoglobinverdier under 8 g/dl er observert hos 15 % av pasientene med normale baseline-verdier. Forekomsten av anemi øker med økt eksponering overfor injeksjon av karboplatin.

Gastrointestinale:

Oppkast forekommer hos 65 % av pasientene, en tredjedel av disse er alvorlige. Kvalme forekommer hos ytterligere 15 %. Tidligere behandlede pasienter (særlig pasienter tidligere behandlet med cisplatin) synes å være mer utsatt for oppkast. Disse virkningene forsvinner vanligvis i løpet av 24 timer etter behandling og responderer vanligvis på eller kan forbygges med antiemetiske legemidler. Det er større sannsynlighet for oppkast når injeksjon av karboplatin gis i kombinasjon med andre emetogene forbindelser.

De andre klagenes over gastrointestinale smerter tilsvarer 8 % av pasientene, diaré og forstoppelse hos 6 % av pasientene.

Nevrologiske:

Perifer nevropati (hovedsakelig parestesier og reduksjon av reflekser i skjelettsener) forekom hos 4 % av pasientene som fikk injeksjon av karboplatin. Pasienter over 65 år og pasienter som var tidligere behandlet med cisplatin samt de som fikk forlenget behandling med injeksjon av karboplatin synes å være utsatt for økt risiko.

Klinisk signifikante sanseforstyrrelser (dvs. synsforstyrrelser og endrede smaksopplevelser) forekom hos 1 % av pasientene.

Samlet hyppighet av nevrologiske bivirkninger synes å være større hos pasienter som får injeksjon av karboplatin i kombinasjon. Dette kan også være relatert til lenger samlet eksponering.

Ototoksisitet

Hørselsdefekter utenfor taleområdet med utfall i høyfrekvensområdet (4000–8000 Hz) ble funnet i flere audiometriske undersøkelser med samlet frekvens på 15 %. Det er svært sjeldne rapporter om hypoakusi. Hos pasienter med allerede skadet hørsel på grunn av cisplatin oppsto det noen ganger en ytterligere forverring av hørselen under behandling med karboplatin.

Renale:

Når det gis i vanlige doser er det uvanlig med utvikling av unormal nyrefunksjon, til tross for at injeksjon av karboplatin er gitt uten væskehydrering med stort volum og/eller forsert diurese. Heving av serumkreatininnivået forekommer hos 6 % av pasientene, heving av urea nitrogen i blodet hos 14 % og av urinsyre hos 5 % av pasientene. Disse er vanligvis milde og er reversible hos omtrent halvparten av pasientene. Det er vist at kreatininclearance er det mest sensitive målet på nyrefunksjon hos pasienter som får injeksjon av karboplatin. 27 % av pasientene som har en baseline-verdi på 60 ml/min eller mer opplever en reduksjon av kreatininclearance under behandling med injeksjon av karboplatin.

Elektrolytter:

Reduksjoner i serum av natrium, kalium, kalsium og magnesium forekommer hos henholdsvis 29 %, 20 %, 22 % og 29 % av pasientene. Særlig er det rapportert tilfeller av tidlig hyponatremi. Elektrolyttapene er minimale, og de fleste gjennomfører en kur uten noen kliniske symptomer.

Hepatiske:

Det ble observert forandringer av leverfunksjon hos pasienter med normale baseline-verdier, inkludert heving av samlet bilirubin hos 5 %, SGOT hos 15 % og alkalisk fosfatase hos 24 % av pasientene. Disse forandringene var vanligvis milde og er reversible hos omtrent halvparten av pasientene. I et begrenset utvalg av pasienter som fikk svært høye doseringer av injeksjon av karboplatin og autolog benmargstransplantasjon har det forekommet alvorlige økninger i leverfunksjonsprøver.

Det oppsto noen tilfeller av fulminant levercellenekrose etter administrasjon av høydose karboplatin.

Allergiske reaksjoner:

Anafylaksilignende reaksjoner, noen ganger fatale, kan oppstå i de første minuttene etter injeksjon av legemidlet: facialet ødem, dyspné, takykardi, lavt blodtrykk, urtikaria, anafylaktisk sjokk, bronkospasme.

Andre bivirkninger:

Sekundære akutte maligniteter etter cytostatiske kombinasjonsbehandlinger med karboplatin er rapportert.

Alopeci, feber og frysninger, mukositt, asteni, sykdomsfølelse samt dysgeusi er til tider observert.

I isolerte tilfeller forekom et hemolytisk-uremisk syndrom.

Isolerte tilfeller av kardiovaskulære hendelser (hjertesvikt, embolisme) samt isolerte tilfeller av cerebrovaskulære hendelser er rapportert.

Det er rapportert tilfeller av hypertensjon.

Lokale reaksjoner:

Reaksjoner på injeksjonsstedet (brennende følelse, smerte, rødhet, hevelse, urtikaria, nekrose i forbindelse med ekstravasasjon) er rapportert.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9. Overdosering

Det finnes ingen kjent antidot mot overdosering ved injeksjon av karboplatin. De forventede komplikasjonene ved overdoser vil være relatert til myelosuppresjon og til nedsatt lever- og nyrefunksjon. Bruk av doser som er høyere enn anbefalte doser for injeksjon av karboplatin er forbundet med synstap (se pkt.4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XA02

Karboplatin er et antineoplastisk middel. Det er påvist at det har effekt hos en rekke mus- og humane cellelinjer.

Karboplatin viser tilsvarende effekt som cisplatin mot en lang rekke ulike tumorer, uavhengig av deres lokalisasjon.

Alkaliske elusjonsteknikker og studier av DNA-binding viser kvalitativt like virkningsmekanismer hos karboplatin og cisplatin. Karboplatin, som i likhet med cisplatin, induserer endringer i superheliks-konformasjonen i DNA-kjeden, og dette er konsistent med en "DNA-forkortende effekt".

5.2. Farmakokinetiske egenskaper

Karboplatin har biokjemiske egenskaper tilsvarende cisplatin, og danner dermed først og fremst interstrand og intrastrand DNA-kryssbindinger.

Ved administrasjon av karboplatin i mennesker, eksisterer det sammenhenger mellom doser og plasmakonsentrasjoner av totalt og fritt ultrafiltrerbart platina. Området under plasmakonsentrasjonen versus tidskurven for totalt platina viser også et lineært forhold med dosen.

Gjentatte doser i fire påfølgende dager førte ikke til akkumulasjon av platina i plasma. Etter administrasjon av karboplatin er de rapporterte verdiene for terminal eliminasjonshalveringstid for fritt ultrafiltrerbart platina og karboplatin i mennesker henholdsvis 6 timer og 1,5 timer. Under første fase finnes mesteparten av fritt, ultrafiltrerbart platina i form av karboplatin. Terminal halveringstid for totalt plasmaplatina er 24 timer. Rundt 87 % av plasmaplatina er proteinbundet innen 24 timer etter administrasjon.

Karboplatin utskilles primært i urinen, og ca. 70 % av totalt administrert platina gjenvinnes innen 24 timer. Størparten av legemidlet utskilles i løpet av de første 6 timene.

Totalt kropps- og nyreclearance av fritt, ultrafiltrerbart platina er korrelert med den glomerulære filtrasjonsraten, men ikke med tubulær sekresjon.

5.3. Prekliniske sikkerhetsdata

Det er påvist at karboplatin er embryotoksisk og teratogent i rotter. (Se under avsnitt 4.6 Graviditet og amming) Det er mutagent in vivo og in vitro, og selv om det karsinogene potensialet til karboplatin ikke er studert, er det rapportert at forbindelser med tilsvarende virkningsmekanismer og mutagenisitet er karsinogene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Fortegnelse over hjelpestoffer

Vann til injeksjonsvæsker

6.2. Uforlikeligheter

Karboplatin kan utfelles ved kontakt med aluminium.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er nevnt under punkt 4.2.

6.3. Holdbarhet

I pakninger for salg: 18 måneder.

Holdbarhet etter fortynning: Kjemisk og fysisk stabilitet er påvist i glukose 50 mg/ml (5 %) ved konsentrasjoner på 0,4 mg/ml og på 4,0 mg/ml i 28 dager ved 2 °C – 8 °C og ved 20 °C – 25 °C, beskyttet mot lys. Infusjonsvæsken skal brukes umiddelbart etter fortynning, hvis den oppbevares ved romtemperatur uten lysbeskyttelse.

I bruk: Fra et mikrobiologisk synspunkt må produktet brukes umiddelbart. Brukes det ikke umiddelbart, er det brukeren som har ansvaret for oppbevaringstid og -betingelser under bruk. Normalt skal man holde seg innenfor 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre rekonstitueringen/fortynningen (osv.) er foretatt under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

Trekk ut innholdet fra hetteglasset umiddelbart før bruk.

6.4. Oppbevaringsbetingelser

Uåpnede hetteglass: Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevar hetteglasset i ytterpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se punkt 6.3

6.5. Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av Ph.Eur. Type I glass med halobutyl-gummipropp. Hetteglassene er pakket med eller uten en plastikkbeskyttelse (Onco-Safe eller beskyttelsesfolie) i en pappeske. "Onco-Safe" og beskyttelsesfolie kommer ikke i kontakt med legemidlet og gir ytterligere transportbeskyttelse, hvilket øker sikkerheten for medisinsk og farmasøytisk personale.

Pakningsstørrelser: Pakningsstørrelser: 1x5 ml, 5x5 ml, 10x5 ml, 1x15 ml, 1x45 ml, 1x60 ml og 1x100 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bare til engangsbruk.

Carboplatin Ebewe skal kun tilberedes for administrasjon av personell som har fått opplæring i sikker håndtering av cytotoksiske stoffer.

Gravide personer skal ikke håndtere cytotoksiske stoffer.

Arbeidsoperasjoner som f.eks. fortynning av konsentratet skal bare utføres i område beregnet til dette formålet. Detaljerte anvisninger om fortynning av konsentratet finnes under avsnitt 4.2.

Personell som håndterer produktet skal bruke egnet personlig beskyttelsesutstyr, som f.eks. klær, ansiktsmaske, hansker og øyebeskyttelse.

Ubrukt oppløsning skal kasseres.

Destruksjon av legemiddel eller kontaminerte gjenstander:

Forbrenning: 1000 °C

Kjemisk: Fortynnes i store mengder vann, la stå i 48 timer.

Kontakt med hud: Vask med vann.

Flytende avfall skal spyles bort med rikelige mengder vann.

Overhold retningslinjer for håndtering av cytotoksiske legemidler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG

Mondseestrasse 11

A-4866 Unterach

Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

05-3427

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

2005-09-01/2009-02-22

10. OPPDATERINGSDATO

17.02.2025