

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Carboplatin Accord 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 10 mg karboplatin.

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.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

En klar, fargeløs til svakt lys gul oppløsning fri for partikler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Carboplatin Accord er indisert hos voksne for behandling av:

1. Avansert ovariecancer av epitelial opprinnelse som:

(a) førstelinjebehandling

(b) andrelinjebehandling etter at annen behandling har mislyktes.

2. Småcellet lungecancer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dosering av karboplatin til tidligere ikke-behandlede voksne pasienter med normal nyrefunksjon, dvs. kreatininclearance > 60 ml/min er 400 mg/m² som en enkel kortvarig i.v. dose administrert ved infusjon over 15-60 minutter. En alternativ metode for å fastsette dosering er Calverts formel, vist nedenfor:

Dose (mg) = planlagt AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]

Dose (mg) = Planlagt AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]		
Planlagt AUC	Planlagt kjemoterapi	Pasientstatus
5-7 mg/ml x min	Karboplatin monoterapi	Tidligere ubehandlet
4-6 mg/ml x min	Karboplatin monoterapi	Tidligere behandlet
4-6 mg/ml x min	Karboplatin + cyklofosamid	Tidligere ubehandlet

Merk: Med Calverts formel beregnes den totale dosen karboplatin i mg, og ikke i mg/m².

Behandling skal ikke gjentas før fire uker etter siste karboplatinkur og/eller før nøytrofiltallet er minst 2000 celler/mm³ og blodplatetallet er minst 100 000 celler/mm³.

Initialdosen skal reduseres med 20-25 % hos pasienter med risikofaktorer som for eksempel tidligere myelosuppressiv behandling og dårlig almenntilstand (ECOG-Zubrod 2-4 eller Karnofsky funksjonsstatus på under 80).

Bestemmelse av nadirverdi i blodet ved ukentlig blodcelletelling i løpet av de første kurene anbefales for eventuell fremtidig dosejustering og behandlingsplanlegging av karboplatin.

Kanyler eller intravenøst utstyr som inneholder aluminiumsdelar som kan komme i kontakt med karboplatininjeksjon skal ikke brukes til tilberedning eller administrering. Aluminium interagerer med karboplatininjeksjon og forårsaker dannelse av en utfelling og/eller tap av virkeevne.

Forholdsreglene for sikker håndtering av farlige stoffer skal følges ved tilberedning og administrering. Tilberedning skal gjøres av helsepersonell som har fått opplæring i sikker bruk. Det skal brukes vernehansker, ansiktsmaske og vernetøy.

Nedsatt nyrefunksjon:

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon skal dosering av karboplatin reduseres (henvis til Calverts formel) og nadirverdi i blodet og nyrefunksjon overvåkes.

Pasienter med kreatininclearance under 60 ml/min har økt risiko for alvorlig myelosuppresjon. Hyppigheten av alvorlig leukopeni, nøytropeni, eller trombocytopeni har vært vedlikeholdt på ca. 25 % med følgende doseringsanbefalinger:

Baseline kreatininclearance	Initial dose (dag 1)
41-59 ml/min	250 mg/m ² i.v.
16-40 ml/min	200 mg/m ² i.v.

Det finnes ikke tilstrekkelige data om bruk av karboplatininjeksjon hos pasienter med kreatinin på 15 ml/min eller under til at det kan gjøres en behandlingsanbefaling.

Alle de ovennevnte doseringsanbefalingene gjelder for den initiale behandlingsrunden. Påfølgende doseringer skal justeres i henhold til pasientens toleranse og til det akseptable nivået av myelosuppresjon.

Kombinasjonsbehandling:

Optimal bruk av karboplatin i kombinasjon med andre myelosuppressive midler krever dosejustering i henhold til regimet som tas i bruk.

Eldre

Hos pasienter på over 65 år, er initial eller påfølgende dosejustering nødvendig, avhengig av pasientens fysiske tilstand.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av karboplatin hos barn og ungdom er ikke fastslått enda. Ingen data er tilgjengelige.

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon til å kunne støtte en doseanbefaling i den pediatriske populasjonen.

Administrasjonsmåte

Karboplatin Accord skal kun administreres som intravenøs infusjon. For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Karboplatin er kontraindisert ved:

- overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- pasienter med alvorlig myelosuppresjon
- pasienter med eksisterende alvorlig nedsatt nyrefunksjon (med kreatininclearance på <30 ml per minutt), med mindre legen eller pasienten bedømmer at mulige fordeler ved behandling oppveier risiko.
- pasienter med blødende svulster
- samtidig bruk av gulfebervaksine (se pkt. 4.5)
- pasienter som har hatt alvorlige allergiske reaksjoner på andre platinaforbindelser.

Etter dosejustering kan bruk ved lett nedsatt nyrefunksjon tillates (se pkt. 4.2).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Karboplatin skal kun administreres under oppsyn av en kvalifisert lege med erfaring i bruk av kjemoterapeutiske midler. Diagnostiske og behandlingsmessige fasiliteter skal være tilgjengelige for rask håndtering av behandling og eventuelle komplikasjoner.

Perifert blodtelling, nevrologiske kontroller, nyre- og leverfunksjonsprøver skal overvåkes nøye. Blodprosenten skal kontrolleres før initiering av karboplatinbehandling og deretter ukentlig. Legemidlet skal seponeres dersom unormal benmargsdepresjon eller nyre- eller leverfunksjon observeres.

Behandlingsrunder med karboplatin skal generelt ikke gjentas oftere enn hver 4. uke, for å sikre at nadirverdi i blodet er nådd og restituert til et tilfredsstillende nivå.

Hyppighet, alvorlighet og varighet av toksisitet vil trolig øke hos pasienter som tidligere har fått omfattende behandling med legemidlet for sin sykdom eller med cisplatin, har dårlig allmenntilstand og er aldrende. Nyrefunksjonsparametre skal vurderes før, under og etter behandling med karboplatin.

Hematologisk toksisitet

Leukopeni, nøytropeni og trombocytopeni er doseavhengig og dosebegrensende. Perifer blodtelling skal overvåkes under behandling med karboplatin. Dette vil overvåke toksisitet og bidra til å avgjøre nadirverdi og gjenoppretning, samt hjelpe med påfølgende dosejusteringer. Median nadirverdi er dag 21 hos pasienter som får karboplatin som monoterapi, og dag 15 hos pasienter som får karboplatin i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske midler. Generelt skal ikke enkelte regelmessige kurer med karboplatin gjentas før leukocyt-, nøytrofil- og platetallet er tilbake på normalt nivå. Dersom nøytrofilnivået faller under 2000 celler/mm³ eller platetallet er under 100 000 celler/mm³, bør man vurdere å utsette karboplatinbehandling til benmarggjenvinning er påvist. Denne gjenvinningen tar normalt 5 til 6 uker. Transfusjoner kan bli nødvendige, og dosereduksjoner anbefales ved påfølgende behandlinger.

Pasienter med alvorlig og vedvarende myelosuppresjon har høy risiko for infeksiose komplikasjoner inklusive dødsfall (se pkt. 4.8). Hvis noe av dette skjer, skal behandling med karboplatin avbrytes, og dosemodifisering eller seponering overveies.

Som et resultat av karboplatinbehandling er myelosuppresjon nært forbundet med legemidlets nyreclearance. Pasienter med unormal nyrefunksjon, eller pasienter som får samtidig behandling med andre nefrotoksiske legemidler, vil derfor oppleve mer alvorlig og forlenget myelosuppresjon, spesielt trombocytopeni. Initiale karboplatin doser i disse pasientgruppene skal reduseres individuelt (se pkt. 4.2) og effektene overvåkes nøye ved hyppig kontroll av blodprosent mellom behandlingskurer.

Myelosuppressive effekter kan være additive til effekter ved samtidig kjemoterapibehandling. Kombinasjonsbehandling med andre myelosuppressive legemidler kan kreve modifisering av dosering/tidspunkt for behandling for å minimere additiv effekt.

Anemi er hyppig og kumulativt, men krever sjelden transfusjon.

Hemolytisk anemi, med tilstedeværelse av serologiske legemiddelinduserte antistoffer, har blitt rapportert hos pasienter som behandles med karboplatin. Denne hendelsen kan være dødelig.

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)

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

Hemolytisk-uremisk syndrom (HUS)

Hemolytisk-uremisk syndrom (HUS) er en livstruende bivirkning. Karboplatin skal seponeres første gang det noteres tegn på mikroangiopatisk hemolytisk anemi, som f.eks. hurtig fallende hemoglobin med samtidig trombocytopeni, forhøyning av bilirubin i serum, serumkreatinin, blod urea nitrogen, eller LDH. Nyresvikt er ikke garantert reversibel ved seponering av behandling, og det kan bli nødvendig med dialyse.

Allergiske reaksjoner

Som med andre platinabaserte legemidler kan det oppstå allergiske reaksjoner under administrering som kan kreve at infusjonen stanses. Pasienter skal observeres nøye og passende symptomatisk behandling (inklusive antihistamin, adrenalin og/eller glukokortikoider) må i slike tilfeller også initieres. Kryssreaksjoner, noen ganger fatale, er rapportert 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 arteriospasme som kan resultere i myokardinfarkt, se pkt. 4.8).

Nyretoksisitet

Reduksjon av nyrefunksjon kan forekomme under behandling med karboplatin. Hyppighet og alvorlighet av nefrotoksisitet kan øke hos pasienter som har nedsatt nyrefunksjon før de starter behandling med karboplatin. Det er ikke klart hvorvidt et egnet hydreringsprogram kan overkomme en slik effekt, men ved alvorlig endring i nyrefunksjonstester kreves dosereduksjon eller seponering av behandling. Det er større sannsynlighet for nedsatt nyrefunksjon hos pasienter som tidligere har opplevd nefrotoksisitet som et resultat av behandling med cisplatin.

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.

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.

Nevrologisk toksisitet

Selv om perifer nevrologisk toksisitet generelt er vanlig og mild, begrenset til parestesi og reduserte reflekser, øker hyppigheten hos pasienter over 65 år og/eller hos pasienter som tidligere har fått cisplatinbehandling. Overvåking og nevrologiske undersøkelser bør utføres med jevne mellomrom.

Synsforstyrrelser, inklusive synstap, har vært rapportert etter bruk av karboplatin ved doser høyere enn anbefalt for pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det ser ut til at synet gjenvinnes totalt eller i signifikant grad noen uker etter at disse høye dosene stanses.

Reversibelt bakre leukoencefalopati-syndrom (RPLS)

Tilfeller av reversibelt bakre leukoencefalopati-syndrom (RPLS) er rapportert hos pasienter som fikk karboplatin i kombinasjonsterapi. RPLS er en sjelden, reversibel (etter seponering av behandling), raskt evolverende nevrologisk sykdom, som kan omfatte krampeanfall, hypertensjon, hodepine, forvirring, blindhet og andre visuelle og nevrologiske forstyrrelser (s pkt. 4.8). Diagnose av RPLS er basert på bekreftelse ved billeddiagnostikk av hjernen hovedsakelig MRI (Magnetic Resonance Imaging).

Geriatrisk bruk

I studier med kombinasjonsbehandling med karboplatin og cyklofosfamid, var det større sannsynlighet for å utvikle alvorlig trombocytopeni hos eldre pasienter som fikk karboplatin enn hos yngre pasienter. Ettersom nyrefunksjon ofte reduseres hos eldre personer, skal nyrefunksjonen tas i betraktning ved fastsetting av dose.

Hørselfunksjoner

Hørselsskade er rapportert under karboplatinbehandling. Ototoksitet kan være mer utpreget hos barn, og mer sannsynlig hos pasienter som har fått tidligere behandling med cisplatin. Bruk av audiogrammer skal overveies.

Tilfeller av hørselstap med utsatt debut er rapportert hos pediatriske pasienter. Langsiktig audiometrisk oppfølging i denne populasjonen anbefales.

Annet

Administrasjon av levende eller svekkede vaksiner hos pasienter som har nedsatt immunforsvar på grunn av kjemoterapeutiske midler, inkludert karboplatin, kan resultere i alvorlige eller fatale infeksjoner. Vaksiner med levende vaksiner bør unngås hos pasienter som får karboplatin. Drepte eller inaktive vaksiner kan administreres, men respons på slike vaksiner kan være nedsatt.

Utstyr som inneholder aluminium, skal ikke brukes ved tilberedning og administrasjon av karboplatin (se pkt. 4.5).

Karsinogenisiteten til karboplatin har ikke blitt undersøkt, men karsinogene egenskaper hos sammensetninger med lignende mekanismer og mutagenisitet er rapportert.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Karboplatin kan interagere med aluminium og danne en sort utfelling. Kanyler, sprøyter, katetre eller intravenøst utstyr som inneholder aluminiumsdelene som kan komme i kontakt med karboplatin skal ikke brukes til tilberedning eller administrering av legemidlet.

Pga. økt risiko for trombose i tilfelle tumorsykdommer, er bruk av antikoagulant behandling vanlig. Den høye intra-individuelle variasjonen av koagulasjonsevnen i løpet av en sykdom, og den

eventuelle reaksjonen mellom orale antikoagulanter og kjemoterapibehandling mot kreft, kan kreve økt hyppighet av kontroll av INR-målinger dersom en pasient behandles med antikoagulanter.

Samtidig bruk er kontraindisert.

Gulfebervaksine: Risiko for fatal sykdom (se pkt. 4.3)

Samtidig bruk ikke anbefalt

- Levende, svekkede vaksiner (med unntak av gulfeber): risiko for systemisk, mulig fatal sykdom. Risikoen er økt hos pasienter som allerede er immunsupprimerte pga. underliggende sykdom. Bruk en inaktivert vaksine der dette finnes (poliomyelitt).
- Fenytoin, fosfenytoin: risiko for forverring av krampeanfall (som følge av redusert absorpsjon av fenytoin pga det cytotoxiske legemidlet), risiko for økt toksisitet eller tap av effekt av det cytotoxiske legemidlet (som følge av økt hepatisk metabolisme pga fenytoin).

Samtidig bruk bør vurderes

- Cyclosporin (og ved ekstrapolering takrolimus og sirolimus): overdreven immunsuppresjon med risiko for lymfoproliferasjon.
- Samtidig behandling med nefrotoksiske eller ototoksiske legemidler som aminoglykosider, vankomycin, capreomycin og diuretika, kan øke eller forverre toksisitet, spesielt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, pga karboplatin-induserte endringer i nyreclearance.
- Loop diuretika: Samtidig bruk av karboplatin med loop diuretika bør brukes med forsiktighet pga kumulativ nefrotoksitet og ototoksitet.

Samtidig bruk med andre myelosuppressive midler kan kreve doseendringer eller endringer i tidspunkt for administrasjon av dosen for å minimere additiv myelosuppressiv effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Antikonsepsjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner skal rådes til å unngå å bli gravide mens de får karboplatin og til å bruke effektiv antikonsepsjon under behandling med karboplatin og i minst 6 måneder etter den siste dosen.

Fertile menn som behandles med karboplatin rådes til å bruke effektiv antikonsepsjon og til å unngå å unnfange et barn i løpet av behandlingen og i opptil 3 måneder deretter.

Graviditet

Ingen kontrollerte studier av gravide kvinner er blitt utført. Karboplatin mistenkes å forårsake alvorlige fødselsdefekter når det administreres under graviditet (se pkt 5.3).

Både menn og kvinner som får karboplatin skal informeres om potensiell risiko for bivirkninger på reproduksjon (se pkt. 5.3). Karboplatin skal ikke brukes ved graviditet, med mindre kvinnens kliniske tilstand krever behandling med karboplatin.

Amming

Karboplatin og de aktive metabolittene er identifisert i morsmelken til behandlede mødre. På grunn av muligheten for alvorlige bivirkninger hos spedbarn som ammes, skal amming avsluttes under behandling og i én måned etter den siste dosen eller behandlingen skal seponeres, avhengig av hvor viktig legemidlet er for moren.

Fertilitet

Fertilitet hos menn og kvinner kan påvirkes av behandling med karboplatin. Både menn og kvinner

skal oppsøke rådgivning om fertilitetsbevaring før behandling med karboplatin.

Gonadal suppresjon som resulterer i amenoré eller azoospermi kan forekomme hos pasienter som får antineoplastisk behandling, og pasienter som får karboplatin skal advares om muligheten for dette. Disse effektene ser ut til å ha sammenheng med dose og varighet av behandlingen og kan være irreversible. Forutsigelse av graden av nedsatt funksjon i testikler eller eggstokker er komplisert fordi det er vanlig å kombinere flere antineoplastiske midler, noe som gjør det vanskelig å vurdere effekten av hvert enkelt middel.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført noen studier av påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Karboplatin kan imidlertid forårsake kvalme, oppkast, unormalt syn og ototoksisitet. Derfor må pasienter advares om de potensielle effekter dette har på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Forekomsten av bivirkningene som er rapportert her er basert på en kumulativ database med 1893 pasienter som fikk karboplatin monoterapi, samt erfaring etter markedsføring.

Listen presenteres etter organklasser, MedDRA terminologi, og følgende frekvensinndeling er brukt:

svært vanlige ($\geq 1/10$)

vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $\leq 1/100$)

sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $\leq 1/1000$)

svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Organklasser	Frekvens	MedDRA terminologi
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Ikke kjent	Behandlingsrelaterte sekundære maligniteter
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Infeksjoner*
	Ikke kjent	Pneumoni
Sykdommer i blod og lymfatiske organer ^a	Svært vanlige	Trombocytopeni, nøytropeni, leukopeni, anemi
	Vanlige	Blødninger*
	Ikke kjent	Benmargssvikt, febril nøytropeni, hemolytisk-uremisk syndrom (HUS), hemolytisk anemi ^a , **
Forstyrrelser i immunsystemet ^a	Vanlige	Hypersensitivitet, anafylaktoide reaksjoner
	Sjeldne	Angioødem
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer ^a	Ikke kjent	Dehydrering, anoreksi, tumorlysesyndrom, hyponatremi

Organklasser	Frekvens	MedDRA terminologi
Neurologiske sykdommer	Vanlige	Perifer nevropati ^a , parestesi ^a , reduserte dype senereflekser ^a , sensoriske forstyrrelser ^a , dysgeusi
	Ikke kjent	Cerebrovaskulær skade*, Reversibelt bakre leukoencefalopatisyndrom (RPLS) ^a , encefalopati
Øyesykdommer	Vanlige	Synsforstyrrelser (inkl. sjeldne tilfeller av synstap) ^a
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Ototoksisitet ^a
Hjertesykdommer	Vanlige	Kardiovaskulær sykdom*
	Ikke kjent	Hjertesvikt*, Kounis syndrom (vasospastisk allergisk angina)
Karsykdommer	Ikke kjent	Emboli*, hypertensjon, hypotensjon
Sykdommer i lever og galleveier	Ikke kjent	Venookklusiv sykdom** ^a
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Respiratorisk forstyrrelse, interstitiell lungesykdom, bronkospasmer
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Oppkast, kvalme, magesmerter
	Vanlige	Diaré, forstoppelse, sykdom i mukosa
	Ikke kjent	Stomatitt, pankreatitt.
Hud og underhudssykdommer	Vanlige	Alopesi, hudsykdom
	Sjeldne	Eksfoliativ dermatitt
	Ikke kjent	Urtikaria, utslett, erytem, pruritus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Sykdom i muskler og skjelett
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Urogenital sykdom
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Asteni
	Ikke kjent	Nekrose på injeksjonsstedet, reaksjon på injeksjonsstedet, ekstravasasjon på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet, malaise
Undersøkelser	Svært vanlige	Redusert renal kreatininclearance, økt urea i blod,

Organklasser	Frekvens	MedDRA terminologi
		økt alkalisk-fosfatase, økt aspartat-aminotransferase, unormal leverfunksjonstest, redusert natrium i blod, redusert kalium i blod, redusert kalsium i blod, redusert magnesium i blod.
	Vanlige	Økt bilirubin i blod, økt kreatinin i blod, økt urinsyre i blod

* Fatale i < 1 % av tilfellene, fatale kardiovaskulære tilfeller i < 1 % inkludert en kombinasjon av hjertesvikt, emboli og cerebrovaskulær skade.

** Inkludert fatale hendelser

^a Se pkt. 4.4

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Myelosuppresjon er den dosebegrensende toksisitet for karboplatininjeksjon. Hos pasienter med normale baselineverdier, opptrer trombocytopeni med platetall under 50 000/mm³ i 25 % av tilfellene, nøytropeni med granulocytall under 1 000/mm³ i 18 % av tilfellene og leukopeni med tellinger av hvite blodlegemer under 2 000/mm³ i 14 % av tilfellene. Nadirverdi opptrer vanligvis på dag 21. Myelosuppresjon kan bli forverret ved en kombinasjon av karboplatininjeksjon med andre myelosuppressive forbindelser eller behandlingsformer.

Myelotoksisitet er mer alvorlig hos tidligere behandlede pasienter, spesielt hos pasienter som tidligere er behandlet med cisplatin og hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med nedsatt almenntilstand har også opplevd økt tendens til leukopeni og trombocytopeni. Selv om de normalt er reversible, har disse effektene resultert i infeksjoner og hemoragiske komplikasjoner i respektive 4 % og 5 % av pasientene som mottok karboplatininjeksjon. Disse komplikasjonene har ført til dødsfall hos under 1 % av pasienter.

Anemi med hemoglobinverdier på under 8 g/dl har vært observert hos 15 % av pasientene med normale verdier ved baseline. Forekomsten av anemi er økt ved hyppigere eksponering for karboplatininjeksjon.

Myelosuppresjon kan være alvorligere og mer langvarig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, omfattende forbehandling, dårlig almenntilstand og alder over 65 år.

Ved maksimalt tolererte doser av karboplatin som monoterapi forekommer trombocytopeni med blodplatetelling ved nadirverdi på mindre enn 50 x 10⁹/l hos ca. en tredjedel av pasientene. Nadirverdi opptrer vanligvis mellom dag 14 og 21, med restitusjon innen 35 dager etter behandlingsstart.

Leukopeni har også forekommet hos ca. 20 % av pasienter, men restitusjon fra nadirverdi (dag 14-28) kan være langsommere og inntre vanligvis innen 42 dager etter behandlingsstart. Nøytropeni med granulocytall under 1 x 10⁹/l forekommer hos ca. en femtedel av pasienter. Hemoglobinverdier under 9,5 mg/100 ml er observert hos 48 % av pasienter med normale baselineverdier.

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)

Det er rapportert sekundære, akutte maligniteter etter kombinasjonsbehandling med cytostatika som inneholder karboplatin.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Svært sjeldne: Pulmonal fibrose uttrykt ved tetthet i brystet og dyspné. Dette bør tas i betraktning dersom pulmonal overfølsomhet utelukkes (se Generelle lidelser nedenfor).

Gastrointestinale sykdommer

Oppkast forekommer hos 65 % av pasientene, og en tredjedel av tilfellene er alvorlige. Kvalme forekommer hos ytterligere 15 %. Pasienter som har blitt behandlet tidligere (spesielt pasienter tidligere behandlet med cisplatin) ser ut til å være mer utsatt for oppkast. Kvalme og oppkast er vanligvis forsinket i inntil 6-12 dager etter administrering av karboplatin, det kan lett kontrolleres eller forebygges med antiemetika og forsvinner innen 24 timer. Oppkast er mer sannsynlig når karboplatininjeksjon gis i kombinasjon med andre emetogene forbindelser.

Andre gastrointestinale plager korresponderte med smerte hos 8 % av pasientene, og diaré og forstoppelse hos 6 % av pasientene. Det er også rapportert kramper.

Nevrologiske sykdommer

Perifer nevropati (i hovedsak parestesi og svekkede dype senereflekser) har forekommet hos 4 % av pasientene som fikk karboplatininjeksjon. Pasienter over 65 år og pasienter som har fått tidligere behandling med cisplatin, samt pasienter som får langtidsbehandling med karboplatininjeksjon later til å ha økt risiko.

Klinisk signifikante sensoriske forstyrrelser (dvs. synsforstyrrelser og smaksendringer) har forekommet hos 1 % av pasientene.

Den generelle frekvensen av nevrologiske bivirkninger later til å øke hos pasienter som får kombinasjonsbehandling med karboplatininjeksjon. Det kan også være forbundet med langsiktig, kumulativ eksponering. Parestesi som er til stede før behandling, spesielt hvis det forårsakes av cisplatin, kan vedvare eller forverres under karboplatinbehandling (se pkt. 4.4).

Øyesykdommer

Synsforstyrrelser, inklusive synstap, er vanligvis forbundet med høy dosering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Sykdommer i øre og labyrint

Svært vanlige:

Subklinisk hørselsnedsettelse, tap av hørsel i det høyfrekvente området (4000-8000 Hz) som registreres med audiogram, er rapportert hos 15 % av pasienter behandlet med karboplatin. Det er rapportert svært sjeldne tilfeller av hypoakusi.

Vanlige:

Tinnitus ble også rapportert som en vanlig bivirkning. Hørselstap som et resultat av cisplatinbehandling kan fremkalle vedvarende eller forverrede symptomer. Ved doser høyere enn de anbefalte, som med andre ototoksiske midler, er det rapportert klinisk signifikant hørselstap hos pediatriske pasienter ved administrasjon av karboplatin.

Sykdommer i lever og galleveier

Forandring av leverfunksjon hos pasienter med normale baseline verdier ble observert, inkludert økning av total bilirubin hos 5 %, ASAT hos 15 % og alkalisk fosfatase hos 24 % av pasientene. Disse forandringene var vanligvis milde og reversible hos omtrent halvparten av pasientene.

I en begrenset gruppe pasienter som fikk veldig høye doser med karboplatininjeksjon og autolog benmargstransplantasjon, har det forekommet alvorlig økning i leverfunksjonstester.

Tilfeller av akutt, fulminant levercellenekrose forekom etter administrering av høye karboplatindoser.

Svært vanlige: Nivåene av alkalisk fosfatase øker hyppigere enn SGOT, SGPT eller total bilirubin. Flertallet av disse avvikene går spontant tilbake til normale verdier i løpet av behandlingen.

Sjeldne: Alvorlig leversvikt (inkludert akutt hepatisk nekrose) er rapportert etter administrasjon av høyere doser med karboplatin enn anbefalt.

Sykdommer i nyrer og urinveier

Når karboplatin gis i normale doser har utvikling av unormal nyrefunksjon vært uvanlig, til tross for at injeksjonene med karboplatin administreres uten hydrering med stort væskevolum og/ eller tvungen diurese. Økning i serum kreatinin forekommer hos 6 % av pasientene, økning av ureanitrogen i blodet hos 14 % og av urinsyrenivå hos 5 % av pasientene. Dette er vanligvis mildt og reversibelt hos ca. halvparten av pasientene. Kreatininclearance har vist seg å være det mest sensitive mål på nyrefunksjonen hos pasienter som mottar injeksjoner med karboplatin. Tjuesju prosent (27 %) av pasientene med baseline verdi på 60 ml/minutt eller høyere, opplever en reduksjon i kreatininclearance i løpet av behandlingen med karboplatininjeksjon. Nedsatt nyrefunksjon er mer sannsynlig hos pasienter som tidligere har opplevd nefrotoksisitet som følge av cisplatinbehandling.

Svært vanlige: Renal toksisitet er normalt ikke dosebegrensende hos pasienter som får karboplatin, og det krever heller ikke preventive tiltak som for eksempel hydrering med stort væskevolum eller tvungen diurese.

Vanlige: Nedsatt nyrefunksjon, definert som en reduksjon av kreatininclearance til under 60 ml/min.

Forstyrrelser i immunsystemet

Anafylaktiske reaksjoner, i noen tilfeller fatale, kan forekomme som regel i løpet av minutter etter injeksjon av produktet: ansiktsødem, dyspne, takykardi, hypotensjon, urtikaria, anafylaktisk sjokk, bronkospasme.

Det er også rapportert feber uten noen tilsynelatende årsak.

Sykdommer i hud og underhud

Erytematøst utslett, feber og pruritus har vært observert. Disse reaksjonene lignet reaksjoner etter cisplatinbehandling, men i noen tilfeller var det ingen kryssreaktivitet.

Undersøkelser

Reduksjon av natrium, kalium, kalsium og magnesium i serum forekommer hos respektivt 29 %, 20 %, 22 % og 29 % av pasientene. Spesielt har det vært observert tilfeller med hyponatremi. Elektrolytttapet er lite og forekommer som regel uten kliniske symptomer.

Hjertesykdommer

Det er rapportert isolerte tilfeller av kardiovaskulære hendelser (hjertesvikt, emboli) samt isolerte tilfeller av cerebrovaskulære sykdommer.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

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

Det har blitt observert feber, frysninger og mukositt.

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 forekom ingen overdosering under klinisk utprøving.

Symptomer

Symptomer kan inkludere myelosuppresjon, nedsatt nyre-, lever- og hørselsfunksjon. Rapporter om dosering på opptil 1600 mg/m² indikerer at pasienter følte seg svært syke med utviklende diaré og alopeci. Bruk av høyere doser av karboplatin enn anbefalt har vært forbundet med synstap (se pkt. 4.4).

Behandling

Det finnes intet kjent antidot mot overdosering av karboplatin. Om nødvendig, kan pasienten imidlertid behøve støttende behandling i forbindelse med myelosuppresjon og nedsatt nyre-, lever- og hørselsfunksjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastisk middel, platinaforbindelser
ATC-kode: L01X A02

Karboplatin, i likhet med cisplatin, induserer endringer i superheliks-konformasjonen i DNA-kjeden i celler som er eksponert for legemidlet. DNA-reaktivitet har blitt korrelert med cytotoxisitet.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter administrasjon av karboplatin hos mennesker er det et lineært forhold mellom dose og plasmakonsentrasjon av totalt og fritt platina (ultrafiltrerbart). Arealet under kurven for plasmakonsentrasjon mot tidskurven for total platina viser også et lineært forhold med dosen når kreatininclearance er ≥ 60 ml/min.

Gjentatte doser i fire påfølgende dager førte ikke til en akkumulasjon av platina i plasma.

Absorpsjon

Etter en 1-times infusjon (20–520 mg/m²), reduseres plasmanivåene av totalt platina og fritt (ultrafiltrerbart) platina bifasisk etter første orden-kinetikk. For fritt platina er halveringstiden i den innledende fasen (t-alfa) ca. 90 minutter, og i den senere fasen (t-beta) ca. 6 timer. Alt fritt platina finnes i form av karboplatin de første 4 timene etter administrasjonen.

Distribusjon

Proteinbinding av karboplatin når 85–89 % innen 24 timer etter administrasjon selv om kun 29 % av dosen er proteinbundet i løpet av de første 4 timene. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan kreve en dosejustering på grunn av endret farmakokinetikk av karboplatin.

Eliminasjon

Karboplatin utskilles primært ved glomerulær filtrasjon i urin. 65 % av en dose gjenvinnes innen 24 timer. Det meste av legemidlet skilles ut i løpet av de første 6 timene. Ca. 32 % av en administrert dose med karboplatin utskilles uendret.

Det er rapportert at clearance av karboplatin har 3-4 gangers variasjon hos pediatriske pasienter. Litteraturen antyder at nyrefunksjon, på samme måte som for voksne pasienter, kan bidra til variasjonen i karboplatin-clearance.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karboplatin er vist å være embryotoksisk og teratogent hos rotter (se pkt. 4.6). Det er mutagent *in vivo* og *in vitro*, og selv om karsinogent potensial av karboplatin ikke er undersøkt, er forbindelser med lignende virkningsmekanisme og mutagenisitet rapportert å være karsinogene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

Karboplatin kan interagere med aluminium og danne en sort utfelling. Kanyler, sprøyter, katetre eller intravenøst utstyr som inneholder aluminiumsdeler som kan komme i kontakt med karboplatin skal ikke brukes til tilberedning eller administrering av karboplatin. Utfelling kan føre til en reduksjon av antineoplastisk aktivitet (se pkt. 4.5).

6.3 Holdbarhet

Uåpnet:

2 år

Etter fortynning

Ved bruk: Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er vist i 24 timer ved romtemperatur og 30 timer ved 2-8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er det brukerens ansvar å sørge for riktig oppbevaringstid og oppbevaringsforhold før bruk. Oppbevaringstiden skal normalt ikke overstige 24 timer ved 2-8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Oppbevaringsbetingelser for fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Carboplatin Accord konsentrat til infusjonsvæske leveres i 5 ml/ 15 ml/ 50 ml type I gulbrune hetteglass som inneholder henholdsvis 5 ml/ 15 ml/ 45 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Hetteglassene er lukket med en grå gummipropp av klorbutyl/ silikonisert gummipropp og avrivbar aluminiumsforsegling.

1 hetteglass i eske

5 ml hetteglass, inneholder 50 mg karboplatin, 10 mg/ml.

15 ml hetteglass, inneholder 150 mg karboplatin, 10 mg/ml.

50 ml hetteglass, inneholder 450 mg karboplatin, 10 mg/ml.

100 ml hetteglass, inneholder 600 mg karboplatin, 10 mg/ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dette produktet er kun til engangsbruk.

Kontaminasjon

Hvis karboplatin kommer i kontakt med øyne eller hud skal det berørte området skylles med rikelige mengder vann eller fysiologisk saltvann. En lindrende krem kan brukes til å behandle forbigående stikking i huden. Medisinsk hjelp bør søkes dersom øynene er berørt.

Kassering

Eventuelt ubrukt legemiddel eller avfall skal kasseres i henhold til gjeldende forskrifter for håndtering av cytostatika.

Fortynning

Dette produktet skal fortynnes før infusjon enten med en 5 % (50 mg/ml) glukoseløsning eller en 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridløsning, til konsentrater så lave som 0,5 mg/ml.

Retningslinjer for sikker håndtering av antineoplastiske midler:

- 1 Karboplatin skal kun tilberedes for administrasjon av helsepersonell som har fått opplæring i sikker bruk av kjemoterapeutika.
- 2 Dette skal gjøres på et spesielt angitt område.
- 3 Det skal brukes adekvate vernehansker.
- 4 Det skal tas forholdsregler for å unngå at legemidlet kommer i kontakt med øyne. Ved eventuell kontakt med øyne skal det vaskes med vann og/eller saltløsning.
- 5 Cytostatika skal ikke håndteres av gravide.
- 6 Det skal tas adekvate forholdsregler ved avfallshåndtering av utstyr (sprøyter, kanyler osv.) som brukes til rekonstitusjon av cytostatika. Eventuelt overflødig stoff og kroppsavfall kasseres ved å plasseres i doble, forseglede plastposer og brennes ved en temperatur på 1000 °C. Flytende avfall kan skylles bort med store mengder vann.

- 7 Benken skal tildekkes med absorberende papir, plastbelagt på den ene siden, til engangsbruk.
- 8 Bruk Luer-Lock på alle sprøyter og slangesett. Det anbefales å bruke kanyler med stor indre diameter for å minimere trykket og mulig dannelse av aerosoler. Sistnevnte kan også reduseres ved bruk av luftekanyler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

07-4965

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

29.07.2009 / 10.11.2013

10. OPPDATERINGSDATO

12.08.2024