

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Carboplatin Kabi 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 10 mg karboplatiny.

Jedna 5ml injekční lahvička obsahuje 50 mg karboplatiny.

Jedna 15ml injekční lahvička obsahuje 150 mg karboplatiny.

Jedna 45ml injekční lahvička obsahuje 450 mg karboplatiny.

Jedna 60ml injekční lahvička obsahuje 600 mg karboplatiny.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok bez viditelných částic.

pH 5,0-7,0

Osmolalita: 200-300 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karboplatina je indikována k léčbě:

1. pokročilého ovariálního karcinomu epiteliálního původu:
 - buď jako léčba první volby
 - nebo jako léčba druhé volby v případě, že jiné typy léčby selhaly
2. malobuněčný karcinom plic

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování a podání

Karboplatina je určena pouze pro intravenózní podání. Doporučené dávkování karboplatiny u dříve neléčených dospělých pacientů s normální funkcí ledvin, tj. clearance kreatininu > 60 ml/min, je 400 mg/m^2 v podobě krátké jednorázové intravenózní dávky podané infuzí trvající 15 až 60 minut.

Alternativně lze k určení dávky použít níže uvedenou Calvertovu rovnici:

Dávka (mg) = cílová hodnota AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]

| Cílová hodnota AUC | Plánovaná chemoterapie | Předchozí léčba pacienta |
|--------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| 5-7 mg/ml/min | monoterapie karboplatinou | dříve neléčený |
| 4-6 mg/ml/min | monoterapie karboplatinou | dříve léčený |
| 4-6 mg/ml/min | léčba karboplatinou + cyklofosfamidem | dříve neléčený |

Poznámka: Jestliže je celková dávka karboplatiny vypočítaná pomocí Calvertovy rovnice, výsledek je vyjádřen v mg, nikoli v mg/m². Calvertova rovnice se nemá používat u pacientů, kteří podstoupili extenzivní premedikaci**.

**Pacienti jsou považováni za silně předléčené, jestliže jim bylo podáno cokoli z následujícího:

- mitomycin C
- nitrosourea
- kombinovaná terapie doxorubicinem /cyklofosfamidem /cisplatinou,
- kombinovaná terapie 5 nebo více přípravky
- radioterapie ≥ 4500 rad zaměřená na oblast o ploše 20 x 20 cm nebo na více než jednu oblast.

Léčba karboplatinou má být přerušena v případě nereagujícího nádoru, progresivního onemocnění a/nebo výskytu netolerovatelných nežádoucích účinků.

Léčba nemá být opakována dříve než za čtyři týdny po předchozím cyklu léčby karboplatinou a/nebo ne dříve, než počet neutrofilů dosáhne nejméně 2000 buněk/mm³ a počet trombocytů nejméně 100 000 buněk/mm³.

Doporučuje se snížit počáteční dávkování o 20-25 % u pacientů, kteří vykazují rizikové faktory jako například předcházející myelosupresivní léčbu a nízké hodnoty stavu tělesné výkonnosti (ECOG-Zubrod 2-4 nebo Karnofsky index menší než 80).

Pro následné úpravy dávkování se doporučuje, aby byla stanovena nejnižší hodnota hematologických hodnot, a to vyšetřením krevního obrazu jednou týdně během prvních cyklů léčby karboplatinou.

Jehly a intravenózní soupravy obsahující hliníkové části, které mohou přijít do kontaktu s karboplatinovou injekcí, nemají být používány k přípravě ani podávání přípravku. Hliník reaguje s karboplatinovou injekcí tak, že způsobuje tvorbu sraženiny a/nebo ztrátu účinnosti.

Bezpečnostní opatření vůči nebezpečným látkám musí být dodržena při přípravě a podání přípravku. Příprava musí být provedena osobou vyškolenou v bezpečnosti užívání, která bude mít ochranné rukavice, masku na obličej a ochranný oděv.

Porucha funkce ledvin

Pacienti s hodnotami clearance kreatininu nižšími než 60 ml/min vykazují zvýšené riziko závažné myelosuprese.

Četnost závažné leukopenie, neutropenie nebo trombocytopenie byla přibližně 25 % při dodržování následujících dávkovacích doporučení:

| Základní kreatininová clearance | Počáteční dávka (den 1) |
|---------------------------------|------------------------------------|
| 41-59 ml/min | 250 mg/m ² intravenózně |
| 16-40 ml/min | 200 mg/m ² intravenózně |

Vzhledem k nedostatečným údajům o použití karboplatiny u pacientů s kreatininovou clearance 15 ml/min nebo nižší nelze těmto pacientům léčbu doporučit.

Všechna výše uvedená dávkovací doporučení se vztahují k počátečnímu cyklu léčby. Následné dávkování musí být upraveno podle pacientovy tolerance a podle přijatelné míry myelosuprese.

Kombinovaná terapie

Optimální použití karboplatiny v kombinaci s jinými myelosupresivními přípravky vyžaduje úpravu dávkování podle režimu a časového rozvrhu léčby.

Starší pacienti

U pacientů starších 65 let je nutné upravit dávkování karboplatiny s ohledem na zdravotní stav pacienta a na stav renálních funkcí v průběhu prvního cyklu léčby a v průběhu následujících cyklů léčby.

Pediatrická populace

Nejsou dostupné dostatečné informace pro doporučení dávkování u pediatrické populace.

Způsob podání

Přípravek Carboplatin Kabi Vám bude podán pouze formou intravenózní infuze.

Léčivý přípravek musí být před infuzí naředěn. Instrukce pro naředění léčivého přípravku před jeho podáním viz bod 6.6.

Při přípravě a podání tohoto léčivého přípravku musí být dodržena bezpečnostní opatření pro zacházení s nebezpečnými látkami. Příprava léčivého přípravku musí být provedena osobami vyškolenými o bezpečném zacházení s těmito látkami a musí používat ochranné rukavice, masku na obličej a ochranný oděv.

4.3 Kontraindikace

Karboplatina je kontraindikována u pacientů:

- s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo jiné sloučeniny obsahující platinu
- se závažnou myelosupresí
- s krvácivými nádory
- s již existující těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min), vyjma případů, když lékař předpokládá, že možný přínos léčby převáží nad rizikem
- současně užívajících vakcíny proti žluté zimnici (viz bod 4.5)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Karboplatinu lze podávat pouze pod dohledem kvalifikovaného lékaře se zkušenostmi s antineoplastickou léčbou.

Krevní obraz a stejně tak i testy na renální a jaterní funkce se musí pravidelně sledovat a podávání přípravku se musí ukončit, jestliže se objeví abnormální deprese kostní dřeně nebo abnormální renální nebo jaterní funkce.

Diagnostické a léčebné nástroje a zařízení musí být okamžitě k dispozici k zajištění léčby a možných komplikací.

Hematologická toxicita

U pacientů léčených karboplatinou byly hlášeny případy hemolytické anémie s přítomností sérových protilátek indukovaných lékem. Tyto případy mohou být fatální.

Za normálních okolností nemají být cykly léčby infuzně podávané karboplatiny opakovány častěji než jednou měsíčně. Výskyt leukopenie, neutropenie a trombocytopenie závisí na použité dávce přípravku a dávka je rovněž jimi limitována. Při léčbě karboplatinou musí být pravidelně prováděny rozbor periferní krve a v případě, že dojde k toxicitě, je nutné je provádět až do doby, kdy dojde k požadovanému zlepšení. Nadír se dostaví přibližně 21. den u pacientů užívajících karboplatinu v monoterapii, nebo 15. den u pacientů užívajících karboplatinu v kombinaci s jinými chemoterapeutickými látkami.

Obecně se jednotlivé střídavé cykly léčby karboplatinou nesmí opakovat do doby, dokud se počty leukocytů, neutrofilů a trombocytů nevrátí k normálním hodnotám. Léčba karboplatinou se smí opakovat nejdříve za 4 týdny po předchozím cyklu léčby karboplatinou a/nebo až tehdy, je-li počet neutrofilů alespoň 2000 buněk/mm³ a počet trombocytů je alespoň 100 000 buněk/mm³

Často dochází ke vzniku anémie, která je kumulativní a velmi vzácně vyžaduje transfuzi.

Hemolyticko-uremický syndrom (HUS)

Hemolyticko-uremický syndrom (HUS) je život ohrožující nežádoucí účinek. Podávání karboplatiny má být přerušeno při prvních známkách výskytu mikroangiopatické hemolytické anémie, jako je prudký pokles hemoglobinu souběžně s trombocytopenií, elevace sérového bilirubinu, sérového kreatininu, močovinového dusíku v krvi nebo LDH. Renální selhání nemusí být po ukončení léčby reverzibilní a může být vyžadována dialýza.

Závažnost myelosuprese je zvýšena u již dříve léčených pacientů (obzvláště cisplatinou) a /nebo s poškozením funkce ledvin. Počáteční dávkování karboplatiny u této skupiny pacientů musí být přiměřeně sníženo (viz bod 4.2) a nežádoucí účinky musí být mezi jednotlivými cykly léčby pečlivě sledovány pravidelným stanovením krevního obrazu. Kombinovaná léčba karboplatinou s jinými myelosupresivními typy léčby musí být velmi pečlivě naplánována s ohledem na dávkování a načasování, za účelem minimalizování aditivních nežádoucích účinků.

U pacientů se závažnou myelosupresí může být vyžadována podpůrná léčba podáváním transfuzí.

Několik let po léčbě karboplatinou a jinou protinádorovou terapií byly hlášeny případy akutní promyelocytární leukemie a myelodysplastického syndromu (MDS) / akutní myeloidní leukemie (AML).

Myelosupresivní účinky mohou být aditivní k účinkům souběžné chemoterapie. Pacientům s těžkou a perzistentní myelosupresí hrozí vysoké riziko infekčních komplikací včetně těch fatálních (viz bod 4.8). Dojde-li k výskytu některé z těchto příhod, je nutné dávkování karboplatiny přerušit a zvážit úpravu dávky nebo přerušeni léčby.

Porucha funkce jater a/nebo ledvin

Při léčbě karboplatinou může dojít k poškození renálních a jaterních funkcí.

Velmi vysoké dávky karboplatiny (≥ 5 krát vyšší než doporučená dávka při monoterapii) vedly k závažným abnormalitám funkce ledvin a/nebo jater. Není jasné, zda může vhodný hydratační program překonat účinky karboplatiny na funkci ledvin. V případě výskytu středně těžké až těžké poruchy funkce ledvin a jater musí být dávka karboplatiny snížena nebo léčba přerušena (viz bod 4.8).

U pacientů s poruchou funkce ledvin je účinek karboplatiny na hematopoetický systém výraznější a déle trvající než u pacientů s normální funkcí ledvin. U této rizikové skupiny je nutné dbát zvláštní opatrnosti při léčbě karboplatinou (viz bod 4.2). Ačkoli neexistuje žádný klinický důkaz o kumulativní nefrotoxicitě, nedoporučuje se kombinovat karboplatinu s aminoglykosidy nebo jinými nefrotoxicými látkami (viz bod 4.5).

Poruchy renálních funkcí jsou častější u pacientů, u kterých již dříve došlo k nefrotoxicitě v důsledku terapie cisplatinou.

Venookluzivní jaterní onemocnění

Byly hlášeny případy venookluzivního jaterního onemocnění (syndrom obstrukce jaterních sinusů), z nichž některé byly fatální. Pacienti mají být sledováni s ohledem na známky a příznaky abnormálních funkcí jater nebo portální hypertenze, které zjevně nejsou výsledkem jaterních metastáz.

Alergické reakce

Alergické reakce, které se stejně jako u jiných léčivých přípravků obsahujících platinu mohou objevit nejčastěji v průběhu podávání infuze, vyžadují přerušeni perfuze a vhodnou symptomatickou léčbu. Byly hlášeny alergické reakce na karboplatinu, např. erytematózní vyrážka, horečka bez zjevné příčiny nebo svědění. Vzácněji došlo k anafylaxi, angioedému a anafylaktoidním reakcím včetně bronchospasmu, kopřivky a otoku obličeje. Zkřížené reakce, v některých případech fatální, byly hlášeny u všech sloučenin obsahujících platinu (viz body 4.3 a 4.8).

Pacienti musejí být pečlivě sledováni pro možnost výskytu alergických reakcí a léčeni vhodnou podpůrnou léčbou, včetně antihistaminik, adrenalinu a/nebo glukokortikoidy.

Je pravděpodobné, že výskyt a závažnost toxicity bude větší u pacientů, kteří byli před léčbou extenzivně léčeni, jsou oslabení a jsou věkově starší. Před započítím léčby karboplatinou, v jejím průběhu a po ukončení léčby karboplatinou je nutné vyhodnocení renálních parametrů pacienta.

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce, které progredovaly do Kounisova syndromu (akutní alergický koronární arteriospasmus, který může vést k infarktu myokardu, viz bod 4.8).

Neurotoxicita

Ačkoli je periferní neurotoxicita obecně častá a mírná a je omezená na parestézie a na snížení hlubokých šlachových reflexů, její frekvence je snížena u pacientů starších 65 let a/nebo u pacientů dříve léčených cisplatinou. Je nutné provádět pravidelná neurologická vyšetření.

U pacientů s renální insuficiencí bylo referováno o poruchách vidění, včetně ztráty zraku po podání injekcí karboplatiny ve vyšších dávkách, než které jsou doporučeny. Zrak se celkově vrátil nebo se signifikantně zlepšil během několika týdnů, kdy vyšší dávky přestaly být podávány.

Zadní reverzibilní leukoencefalopatický syndrom (RPLS)

U pacientů, kterým byla podána karboplatina v rámci kombinované chemoterapie, byly hlášeny případy zadního reverzibilního leukoencefalopatického syndromu (RPLS). RPLS je vzácný, po přerušení léčby reverzibilní, rychle se rozvíjející neurologický stav, který může zahrnovat epileptické záchvaty, hypertenzi, bolest hlavy, zmatenost, slepotu a další zrakové a neurologické poruchy (viz bod 4.8). Diagnóza RPLS se potvrzuje zobrazovacím vyšetřením mozku, ideálně pomocí MRI (magnetické rezonance).

Ototoxicita

V průběhu léčby karboplatinou byly hlášeny poruchy sluchu.

Ototoxicita u dětí

Ototoxicita může být výraznější u dětí. U pediatrických pacientů byly hlášeny případy ztráty sluchu s opožděným nástupem. Doporučuje se následně dlouhodobé sledování této skupiny pacientů audiometrickým vyšetřením.

Syndrom nádorového rozpadu (TLS, tumour lysis syndrome)

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy syndromu nádorového rozpadu (TLS) u pacientů po použití karboplatiny samostatně nebo v kombinaci s jinými chemoterapeutickými přípravky. Pacienti s vysokým rizikem TLS, například pacienti s vysokou mírou proliferace, vysokým nádorovým zatížením a vysokou citlivostí na cytotoxické látky, mají být pečlivě sledováni a je třeba přijmout vhodná opatření.

Použití v geriatrici

Ve studiích kombinované léčby karboplatinou a cyklofosfamidem se u starších pacientů léčených karboplatinou vyskytla závažná trombocytopenie mnohem častěji než u mladších pacientů.

Vzhledem k tomu, že je funkce ledvin u starších pacientů často snížena, musí být při stanovení dávkování vzata v úvahu renální funkce pacienta (viz bod 4.2).

Vakcinace

Podávání živých nebo živých atenuovaných vakcín pacientům s oslabeným imunitním systémem z důvodu podávání protinádorových látek včetně karboplatiny může vést ke vzniku závažných až fatálních infekcí. Pacientům, kterým je podávána karboplatina, se nesmí podávat živé vakcíny. Usmrcené nebo inaktivované vakcíny mohou být podány, avšak odpověď na tyto vakcíny může být snížena.

Jiné

Karcinogenní potenciál karboplatiny nebyl studován, ale přípravky s podobným mechanismem působení a podobnou mutagenitou byly zaznamenány jako karcinogenní (viz bod 5.3).

Bezpečnost a účinnost podané karboplatiny u dětí nejsou prokázány.

Karboplatina může způsobit nevolnost a zvracení. Premedikace antiemetiky byla označena jako užitečná při snižování výskytu a intenzity těchto účinků.

V průběhu přípravy a podávání karboplatiny se nesmí používat nástroje/zařízení obsahující hliník (viz bod 6.2). Hliník reaguje s roztokem karboplatiny za vzniku precipitátu a/nebo způsobuje oslabení účinku karboplatiny.

Během léčby a nejméně 6 měsíců po ní má být přijata vhodná opatření k zabránění otěhotnění. Muži mají rovněž přijmout antikoncepční opatření během léčby a nejméně 3 měsíce po ní, protože chromozomy v lidských spermích mohou být zničeny v důsledku mutagenního potenciálu karboplatiny.

Pokud si přejete mít dítě, doporučuje se před zahájením léčby konzultace ohledně konzervace spermatu. Těhotné ženy se mají vyhnout manipulaci s karboplatinou.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při kombinaci karboplatiny s jinými myelosupresivními sloučeninami nebo s radioterapií může být myelosupresivní účinek karboplatiny a/nebo těchto jiných přípravků výraznější.

U pacientů, kteří podstupují současnou léčbu jinými nefrotoxickými přípravky, se pravděpodobně vyskytne závažnější a déle trvající myelotoxicita způsobená sníženou renální clearancí karboplatiny.

Současné používání je kontraindikováno

- Vakcína proti žluté zimnici: riziko smrtelného systémového vakcinačního onemocnění (viz bod 4.3).

Není doporučeno souběžné užívání

- Živých oslabených vakcín (kromě vakcín proti žluté zimnici): riziko systémového onemocnění, které může být fatální. Toto riziko je zvýšené u osob, s již oslabenou funkcí imunitního systému z důvodu jejich onemocnění.
Použijte inaktivovanou vakcínu, pokud existuje (poliomyelitida).
- Při současném podání karboplatiny s fenytoinem nebo fosfenytoinem vzniká riziko zhoršení křečí, které jsou výsledkem snížené digestivní absorpce, což je způsobeno cytotoxickým přípravkem, nebo vzniká riziko zvýšené toxicity nebo ztráty účinnosti cytostatik v důsledku zvýšeného jaterního metabolismu, což je způsobeno fenytoinem.

Je třeba zvážit souběžné užívání

- Chelatačních činidel - snižujících účinek karboplatiny
- Cyklosporinů (a také takrolimů a sirolimů): Nadměrná imunosuprese s rizikem lymfoproliferace
- Aminoglykosidů: Současné užívání karboplatiny s aminoglykosidovými antibiotiky musí být vzato v úvahu z důvodu kumulativní nefrotoxicity a ototoxicity obzvláště u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin.
- Kličková („loop“) diuretika: Současné užívání karboplatiny s kličkovými diuretiky musí být vzato v úvahu z důvodu kumulativní nefrotoxicity a ototoxicity.
- Z důvodu zvýšeného rizika trombózy u pacientů s nádorovým onemocněním bývá často indikována antikoagulační léčba. Z důvodu velké individuální variability mezi pacienty, co se týče schopnosti koagulace v průběhu onemocnění a interakce mezi orálními antikoagulancii a protirakovinnými chemoterapeutiky, je v případě potřeby léčit pacienta antagonisty vitamínu K (VKA), nezbytné zvýšit frekvenci kontrol INR. Při současném podávání karboplatiny s warfarinem je doporučena opatrnost a velmi časté kontroly INR, jelikož byly hlášeny případy zvýšené hladiny INR.

Karboplatina může interagovat s hliníkem za tvorby černé sraženiny.

Karboplatina nesmí být připravována ani podávána pomocí jehel, injekčních stříkaček, katetrů nebo setů pro i.v. podání obsahujících hliník, u kterého hrozí, že přijde do kontaktu s karboplatinou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Karboplatina, pokud je podána těhotným ženám, může způsobit fatální poškození. Ukázalo se, že karboplatina podávaná potkanům v průběhu organogeneze působila embryotoxicky a teratogenně. Kontrolní studie u těhotných žen nebyly provedeny.

Používá-li se tento léčivý přípravek v průběhu těhotenství, nebo pokud pacientka otěhotní během léčby tímto léčivým přípravkem, je nutné ji informovat o možném riziku pro plod. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 6 měsíců po ní používat účinnou antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda karboplatina přechází do mateřského mléka.

Pokud je nezbytné podstoupit léčbu během laktace, musí být kojení přerušeno.

Fertilita

Gonádová suprese způsobující amenorrheu nebo azospermii může vzniknout u pacientů, kteří podstupují protinádorovou léčbu. Zdá se, že tyto účinky souvisejí s dávkou a délkou terapie a mohou být nevratné. Předběžný odhad stupně poškození funkce varlat a vaječníků je komplikován z toho důvodu, že jsou běžně používány kombinace několika různých protinádorových látek, což ztěžuje zhodnocení účinku jednotlivé látky.

Karboplatina je genotoxická. Mužům v pohlavně zralém věku, kteří jsou léčeni karboplatinou, je doporučováno, aby v průběhu léčby a nejméně 3 měsíce po ukončení léčby nezplodili potomka a aby se informovali u lékaře na možnost konzervace spermatu před zahájením léčby karboplatinou, protože existuje možné riziko trvalé neplodnosti způsobené léčbou karboplatinou.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí být upozorněny, aby zabránily otěhotnění. Karboplatina se nesmí používat u těhotných žen a u žen ve fertilním věku, které mohou otěhotnět, jestliže potenciální přínos léčby pro matku nepřevažuje možná rizika pro plod. Jestliže je lék používán v průběhu těhotenství, nebo jestliže pacientka během léčby tímto lékem otěhotní, musí být pacientka obeznámena o možném riziku pro plod.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie účinků na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

Nicméně karboplatina může vyvolávat nauzeu, zvracení, poruchy zraku a ototoxicitu; z toho důvodu musejí být pacienti varováni před těmito možnými účinky karboplatiny na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Četnosti výskytu hlášených nežádoucích účinků jsou založeny na kumulativních údajích získaných z databáze čítající 1893 pacientů užívajících karboplatinu v monoterapii a na postmarketingových údajích.

Seznam je seřazen podle tříd orgánových systémů, klasifikace MedDRA a četností výskytu s využitím následujících kategorií četností:

Velmi časté ($\geq 1/10$).

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $\leq 1/100$).

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $\leq 1/1000$).

Velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

| Třídy orgánových systémů | Četnost | Nežádoucí účinky |
|---|----------------|---|
| Infekce a infestace | Časté | infekce* |
| | Není známo | pneumonie |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) | Méně časté | léčba související se sekundárními malignitami |
| Poruchy krve a lymfatického systému | Velmi časté | trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, anémie |
| | Časté | krvácení* |
| | Vzácné | febrilní neutropie |
| | Není známo | hemolyticko-uremický syndrom, selhání kostní dřeně |
| Poruchy imunitního systému | Časté | hypersensitivita, anafylaktoidní reakce |
| | Vzácné | anafylaxe, anafylaktický šok, angioedém |
| Poruchy metabolismu a výživy | Velmi časté | hyperurikemie |
| | Vzácné | hyponatremie, anorexie |
| | Není známo | dehydratace, syndrom nádorového rozpadu |
| Poruchy nervového systému | Časté | periferní neuropatie, parestezie, snížení hlubokých šlachových reflexů, senzitivní poškození, dysgeuzie |
| | Velmi vzácné | cévní mozková příhoda* |
| | Není známo | zadní reverzibilní leukoencefalopatický syndrom (RPLS) |
| Poruchy oka | Časté | poruchy zraku, ve vzácných případech ztráta zraku |
| | Vzácné | optická neuritida |
| Poruchy ucha a labyrintu | Velmi časté | subklinický pokles sluchu, skládající se z vysokofrekvenční (4000-8000 Hz) ztráty sluchu |
| | Časté | tinnitus, ototoxicita |
| Srdeční poruchy | Časté | kardiovaskulární poruchy* |
| | Velmi vzácné | srdeční selhání* |
| | Není známo | Kounisův syndrom |
| Cévní poruchy | Velmi vzácné | embolie*, hypertenze, hypotenze |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Časté | respirační poruchy, intersticiální plicní onemocnění, bronchospasmus |
| Gastrointestinální poruchy | Velmi časté | zvracení, nauzea, bolest břicha |
| | Časté | průjem, zácpa, poškození sliznice |
| | Není známo | stomatitida, pankreatitida |
| Poruchy jater a žlučových cest | Vzácné | těžká dysfunkce jater |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | Časté | alopecie, poruchy kůže, kopřivka, erytematózní vyrážka, pruritus |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | Časté | muskuloskeletární porucha |
| Poruchy ledvin a močových | Časté | urogenitální poruchy |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Velmi časté | astenie |
| | Časté | flu-like syndrom |
| | Méně časté | horečka a zimnice bez známek infekce, nekróza v místě podání, reakce v místě podání, extravazace v místě podání, erytém v místě podání, malátnost |

| | | |
|-----------|-------------|--|
| Vyšetření | Velmi časté | snížená renální clearance kreatininu, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, zvýšená aspartátaminotransferáza, abnormální výsledky jaterních funkčních testů, snížené množství sodných iontů v krvi, snížené množství draselných iontů v krvi, snížené množství vápenatých iontů v krvi, snížené množství hořečnatých iontů v krvi |
| | Časté | zvýšené množství bilirubinu v krvi, zvýšené množství kreatininu v krvi, zvýšené množství kyseliny močové v krvi |

* Fatální u < 1 %, fatální kardiovaskulární příhody u < 1 % zahrnující srdečního selhání, embolie, a kombinované cévní mozkové příhody

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

Sekundární maligní nádory (včetně promyelocytární leukémie, která se objevuje 6 let po podávání karboplatiny v monoterapii a následném ozáření) byly hlášeny po podávání karboplatiny v monoterapii nebo v kombinované terapii (příčinná souvislost dosud nebyla doložena).

Hematologie

Myelosuprese představuje toxicitu omezující dávku karboplatiny. U pacientů s normálními základními hodnotami nastala trombocytopenie s počtem krevních destiček pod 50000/mm³ u 25 % pacientů, neutropenie s počtem granulocytů pod 1000/mm³ u 18 % pacientů a leukopenie s počtem bílých krvinek (WBC, white blood cells) pod 2000/mm³ u 14 % pacientů. Nadir se obvykle objeví 21. den.

Myelosupresi může zhoršit léčba kombinující karboplatinu s jinými myelosupresivními sloučeninami nebo s jinými typy léčby.

Myelotoxicita může být závažnější u již dříve léčených pacientů, obzvláště u pacientů v minulosti léčených cisplatinou a u pacientů s poruchou funkce ledvin. U pacientů ve špatném zdravotním stavu se rovněž vyskytla zvýšená leukopenie a trombocytopenie. Tyto nežádoucí účinky, které byly reverzibilní, vedly ke vzniku infekcí u 4 % pacientů a k hemoragickým komplikacím u 5 % pacientů léčených karboplatinou. Tyto komplikace vedly k úmrtí u méně než 1 % pacientů.

U 15 % pacientů s normálními základními hodnotami hemoglobinu byla pozorována anémie s hodnotami hemoglobinu nižšími než 8 g/dl. Výskyt anémie je zvýšen při vyšší expozici karboplatině.

Poruchy imunitního systému

Alergické reakce

Reakce anafylaktického typu, které jsou někdy fatální, se mohou nejčastěji vyskytnout několik minut po podání přípravku: orofaciální edém, dyspnoe, tachykardie, nízký krevní tlak, kopřivka, anafylaktický šok, bronchospasmus (viz bod 4.4).

Tyto reakce jsou podobné reakcím pozorovaným po podání jiných platinu obsahujících přípravků a měly by vymizet po vhodné terapii.

Poruchy metabolismu a výživy

Elektrolyty

Pokles sérového sodíku, draslíku, vápníku a hořčíku se vyskytl u 29 %, 20 %, 22 % a 29 % pacientů, resp. Zejména byly hlášeny případy časně hyponatrémie. Ztráty elektrolytů jsou minimální a většinou nejsou doprovázeny klinickými příznaky.

Neurologické příznaky

Periferní neuropatie (převážně parestézie a snížené hluboké šlachové reflexy) se vyskytla u 4 % pacientů, kterým byla podána karboplatina. Zvýšené riziko hrozí pacientům starším 65 let a pacientům již dříve léčeným cisplatinou a rovněž také pacientům, kteří jsou dlouhodobě léčeni karboplatinou.

U 1 % pacientů se vyskytly klinicky významné senzorycké poruchy (tj. poruchy zraku a změny chuti).

Celková četnost výskytu neurologických nežádoucích účinků se zdá být zvýšená u pacientů léčených karboplatinou v rámci kombinované léčby. To může také souviset s delší kumulativní dobou expozice.

Poruchy ucha a labyrintu

Ototoxicita: Poruchy sluchu na vysokých frekvencích (4000-8000 Hz) byly zjištěny v rámci mnoha audiometrických vyšetření s četností výskytu 15 %.

Vzácně byly hlášeny případy hypoakuzie.

U pacientů s poškozeným sluchovým orgánem v důsledku předchozí léčby cisplatinou dochází někdy k dalšímu zhoršení sluchové funkce v průběhu léčby karboplatinou.

Gastrointestinální poruchy

Ke zvracení dochází u 60 % pacientů, přičemž u jedné třetiny z nich je zvracení závažné. K nauzece dochází u dalších 15 % pacientů. Zdá se, že již dříve léčení pacienti (obzvláště pacienti již dříve léčení cisplatinou) jsou více náchylní ke zvracení. Nauzea a zvracení se obecně dostavují opožděně do 6 až 12 hodin po podání karboplatiny.

Tyto nežádoucí účinky obvykle odezní během 24 hodin po léčbě a obvykle je lze léčit antiemetickými přípravky, jejichž podáváním je také možné jejich výskytu předejít. Ke zvracení dochází častěji, jestliže je karboplatina podána v kombinaci s jinými emetogenními látkami.

V rámci jiných gastrointestinálních nežádoucích účinků byla u 8 % pacientů hlášena bolest a u 6 % pacientů průjem a zácpa.

Poruchy jater a žlučových cest

U pacientů s normálními základními hodnotami byly pozorovány změny jaterní funkce, které zahrnovaly zvýšené hladiny celkového bilirubinu o 5 %, AST (SGOT) o 15 % a alkalické fosfatázy o 24 %. Tyto změny byly obecně mírné a reverzibilní u přibližně jedné poloviny pacientů. U omezeného počtu pacientů, kterým byla podávána karboplatina ve velmi vysokých dávkách, a u kterých byla provedena autologní transplantace kostní dřeně, byly hodnoty jaterních funkčních testů závažně zvýšené.

Vzácné: Po podání vysokých dávek karboplatiny byla hlášena akutní fulminantní nekróza jater.

Poruchy ledvin a močových cest

Při podání obvyklých dávek byly abnormální renální funkce pozorovány méně často, navzdory tomu, že byla karboplatina podána bez objemové hydratace pacienta a /nebo bez nucené diurézy. Ke zvýšení hladin sérového kreatininu došlo u 6 % pacientů, ke zvýšení hladin močovinitového dusíku v krvi u 14 % pacientů a ke zvýšení hladin kyseliny močové u 5 % pacientů. Tyto nežádoucí účinky jsou obvykle mírné a reverzibilní u přibližně jedné poloviny pacientů. Ukázalo se, že u pacientů léčených karboplatinou je kreatininová clearance nejcitlivějším ukazatelem renální funkce. U dvaceti sedmi procent (27 %) pacientů se základními hodnotami 60 ml/min nebo vyššími, došlo v průběhu léčby karboplatinou ke snížení kreatininové clearance. Výskyt a závažnost nefrotoxicity se může zvýšit u pacientů, kteří měli funkci ledvin porušenou před léčbou karboplatinou. Není jasné, zda může vhodný hydratační program překonat tento účinek, ale v případě středně těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu 41 až 59 ml/min) nebo v případě těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu 21 až 40 ml/min) je nutné snížení dávky nebo přerušování léčby. Karboplatina je kontraindikována u pacientů s clearance kreatininu na nebo pod 20 ml/min.

Další nežádoucí účinky

Byly hlášeny sekundární akutní malignity po cytostatických kombinovaných terapiích, které obsahují karboplatinu.

Byl hlášen občasný výskyt alopecie, horečky, zimnice, mukozitidy, astenie, malátnosti a rovněž dysgeuzie.

Byly hlášeny ojedinělé případy hemolyticko-uremického syndromu.

Byly hlášeny ojedinělé případy kardiovaskulárních příhod (srdeční nedostatečnost, embolie) a cerebrovaskulárních příhod.

Byly hlášeny případy hypertenze.

Lokální reakce

Byly hlášeny reakce v místě vpichu (pálení, bolest, zrudnutí, otok, kopřivka, nekróza ve spojitosti s extravazací).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování

Během studií fáze I byla karboplatina podávána intravenózně v dávkách až do 1600 mg/m² na jeden léčebný cyklus. Při tomto dávkování byly pozorovány život ohrožující hematologické nežádoucí účinky s granulocytopenií, trombocytopenií a anémií. Nejnižší hodnoty (nadiry) počtu granulocytů, trombocytů a hladiny hemoglobinu byly pozorovány mezi dny 9-25 (medián: dny 12-17). Počet granulocytů dosáhl hodnot $\geq 500/\mu\text{l}$ po 8-14 dnech (medián: 11), a počet trombocytů dosáhl hodnot $\geq 25000/\mu\text{l}$ po 3-8 dnech (medián: 7). Vyskytly se také následující nehematologické nežádoucí účinky: Poruchy renální funkce s 50 % poklesem rychlosti glomerulární filtrace, neuropatie, ototoxicita, ztráta zraku, hyperbilirubinémie, mukozitida, průjem, nauzea a zvracení s bolestí hlavy, erytém a závažná infekce. Poruchy sluchu byly ve většině případů přechodné a reverzibilní.

Léčba předávkování

Není známo žádné antidotum proti předávkování karboplatinou. Očekávané komplikace při předávkování budou pravděpodobně spojeny s myelosupresí, jakož i s poškozením funkce jater, ledvin a sluchu. Účinnými opatřeními pro zvládnutí hematologických nežádoucích účinků mohou být transplantace kostní dřeně a transfuze (trombocytů, krve). Použití vyšších, než doporučených dávek karboplatiny injekcí bylo spojeno se ztrátou zraku (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, platinová cytostatika.

ATC kód: L01XA02.

Karboplatina je antineoplastikum. Její aktivita byla prokázána proti několika buněčným liniím myších a lidských buněk.

Karboplatina vykazuje srovnatelnou aktivitu s cisplatinou vůči velké řadě nádorů bez ohledu na místo implantace.

Mechanismus účinku

Techniky alkalické eluce a studie vazby molekul na DNA prokázaly kvalitativně podobný způsob působení karboplatiny a cisplatiny. Karboplatina stejně jako cisplatinu indukuje změny v konformaci dvoušroubovice DNA, což je v souladu s „efektem zkracování DNA“ ("DNA shortening effect").

Pediatrická populace

Pediatrickí pacienti: Bezpečnost a účinnost karboplatiny u dětí nebyla stanovena (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Opakované podávání během čtyř po sobě následujících dnů nevedlo ke kumulaci platiny v plazmě.

Biotransformace

Po podání karboplatiny jsou hodnoty terminálních poločasů eliminace volné ultrafiltrabilní platiny a karboplatiny u lidí přibližně 6 hodin, resp. 1,5 hodiny. Během počáteční fáze je většina volné ultrafiltrabilní platiny přítomná ve formě karboplatiny. Terminální poločas celkové plazmatické platiny je 24 hodin. Přibližně 87 % plazmatické platiny se naváže na proteiny během 24 hodin po podání.

Eliminace

Karboplatina je primárně vylučována močí, přibližně 70 % podané platiny se během 24 hodin vyloučí močí. Většina léčivé látky je vyloučena během prvních 6 hodin.

Celková tělesná a renální clearance volné ultrafiltrabilní platiny koreluje s rychlostí glomerulární filtrace, nikoli však s tubulární sekrecí.

Bylo hlášeno, že clearance karboplatiny se u pediatrických pacientů liší 3-násobně až 4-čtyřnásobně (viz body 4.2 a 4.4). Údaje z literatury naznačují, že u dospělých pacientů může renální funkce přispívat k různorodé clearanci karboplatiny.

Linearita/nelinearita

Pro podávání karboplatiny u lidí existuje lineární vztah mezi dávkou a plazmatickými koncentracemi celkové a volné ultrafiltrabilní platiny.

Při clearance kreatinu ≥ 60 ml/min vykazuje plocha pod křivkou (AUC) plazmatické koncentrace versus koncentrace v čase u celkové platiny také lineární vztah.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Karboplatina byla prokázána jako embryotoxická a teratogenní u potkanů. Karboplatina je mutagenní *in vivo* a *in vitro*, a přestože nebyl kancerogenní potenciál karboplatiny studován, sloučeniny, které mají podobné mechanismy působení a podobnou mutagenicitu, byly hlášeny jako kancerogenní. Studie toxicity prokázaly, že extravazální podání karboplatiny způsobuje nekrózu tkáně.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky s výjimkou přípravků uvedených v bodě 6.6.

Karboplatina může interagovat s hliníkem za tvorby černého precipitátu.

Karboplatina nesmí být připravována ani podávána pomocí jehel, injekčních stříkaček, katetrů nebo setů pro intravenózní podání obsahujících hliník, u kterého hrozí, že přijde do kontaktu s karboplatinou. Sraženina může způsobit snížení antienoplastické aktivity.

6.3 Doba použitelnosti

Před otevřením

2 roky

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po naředění roztokem 5% glukózy po dobu 96 hodin při 2 °C až 8 °C a 20 °C až 25 °C.

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po naředění roztokem 0,9% chloridu sodného po dobu 24 hodin při 2 °C až 8 °C a po dobu 8 hodin při 20 °C až 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně tato doba nemá být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Neotevřená injekční lahvička: Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po naředění: Podmínky uchování naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5 ml/15 ml/45 ml/60 ml koncentráty pro infuzní roztok v bezbarvých skleněných injekčních lahvičkách Ph. Eur. typu I s chlorbutylovou nebo brombutylovou pryžovou zátkou a se zeleným/modrým/červeným a žlutým hliníkovým odtrhovacím krytem pro každou velikost balení. Každá injekční lahvička může být zatavená v plastové fólii a může/nemusí být zabalená v plastovém obalu.

Velikost balení:

1 injekční lahvička 5 ml/50 mg nebo 15 ml/150 mg nebo 45 ml/450 mg nebo 60 ml/600 mg.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Instrukce pro naředění přípravku

Přípravek musí být před zahájením infuze naředěn injekčním roztokem 5% glukózy nebo injekčním roztokem 0,9% chloridu sodného, aby se dosáhlo koncentrace až 0,5 mg/ml (500 µg/ml).

Před podáním musí být roztok vizuálně zkontrolován, zda v něm nejsou přítomny částice nebo zda nezměnil barvu. Roztok může být použit pouze v případě, že je čirý a prostý částic.

Návod pro bezpečné zacházení s cytostatiky

1. Karboplatina smí být připravena k podání pouze odborníky, kteří byli proškoleni o bezpečném zacházení s cytostatiky.
2. Přípravu je nutno provést v prostoru k tomu určeném.
3. Nutností je použití odpovídajících ochranných rukavic, masky na obličej a ochranného oděvu.
4. Je nutné učinit taková bezpečnostní opatření, aby se zabránilo náhodnému kontaktu přípravku s očima. V případě zasažení očí propláchněte oči vodou a/nebo fyziologickým roztokem.
5. Cytostatika nesmí být připravována těhotnými ženami.
6. Při likvidaci předmětů (injekční stříkačky, jehly atd.) použitých k rekonstituci cytostatik je nutno dbát přísné opatrnosti a učinit odpovídající bezpečnostní opatření. Použitý přebytečný materiál a odpad lze zlikvidovat umístěním do dvojité uzavřené polyethylenové pytlů a spálením při teplotě 1000 °C.
7. Povrch pracovní plochy musí být pokryt jednorázovým, savým papírem s plastovou podložkou.
8. Použijte Luer-Lock nástavce na všech injekčních stříkačkách a setech. Je doporučeno použití jehel o velkém průměru, aby se minimalizoval tlak a možná tvorba aerosolu. Tvorbu aerosolu lze také snížit použitím odvzdušňovacích jehel.

Kontaminace

V případě kontaktu karboplatiny s pokožkou nebo očima, omyjte postiženou oblast velkým množstvím vody nebo fyziologického roztoku. Jemný krém může být použit k léčbě přechodného pálení pokožky. Pokud jsou postiženy oči, požádejte lékaře o radu.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi s.r.o., Na Strži 1702/65, Nusle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44/296/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. 5. 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 29.11.2017

9. DATUM REVIZE TEXTU

26. 6. 2024