

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Carboplatin Accord 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 10 mg karboplatiny.

Jedna 5ml lahvička obsahuje 50 mg karboplatiny.
Jedna 15ml lahvička obsahuje 150 mg karboplatiny.
Jedna 45ml lahvička obsahuje 450 mg karboplatiny.
Jedna 60ml lahvička obsahuje 600 mg karboplatiny.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý až lehce nažloutlý roztok bez částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Carboplatin Accord je indikován u dospělých pacientů k léčbě:

1. pokročilého karcinomu vaječníku epitelového původu v:
 - (a) první linii léčby,
 - (b) sekundární linii léčby po selhání jiných terapií.
2. malobuněčného karcinomu plic.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování:

Doporučená dávka karboplatiny u dříve neléčených dospělých pacientů s normální funkcí ledvin, tzn. clearance kreatininu > 60 ml/min, je 400 mg/m^2 podávaných ve formě krátkodobé intravenózní infuze po dobu 15 až 60 minut. Alternativně je možné použít pro určení dávky níže uvedený výpočet podle Calverta:

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

Dávka (mg) = cílová hodnota AUC (mg/ml x min) x [hodnota GFR ml/min + 25]		
Cílová hodnota AUC	Plánovaná chemoterapie	Stav léčby pacienta

5-7 mg/ml .min	pouze karboplatina	dříve neléčený
4-6 mg/ml .min	pouze karboplatina	již léčený
4-6 mg/ml .min	karboplatina plus cyklofosfamid	dříve neléčený

Poznámka: Při použití Calvertova vzorce se celková dávka přípravku Carboplatin Accord vypočítává v mg, ne v mg/m².

Léčba se nesmí opakovat před uplynutím čtyř týdnů po předchozí terapii přípravkem Carboplatin Accord a/nebo dokud nebude počet neutrofilů minimálně 2 000 buněk/mm² a počet trombocytů minimálně 100 000 buněk/mm².

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

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

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

Bezpečnostní opatření pro nebezpečné látky musí být dodrženy při přípravě a podání přípravku. Příprava musí být provedena osobou vyškolenou v bezpečném používání, která bude mít ochranné rukavice, masku na obličej a ochranné oblečení.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin má být dávkování karboplatiny sníženo (viz Calvertův vzorec) a mají být sledovány nejnížší hodnoty hematologických parametrů a funkce ledvin.

Pacienti s hodnotami clearance kreatininu méně než 60 ml/min jsou vystaveni většímu nebezpečí vzniku závažné myelosuprese. Četnost závažné leukopenie, neutropenie nebo trombocytopenie byla udržována přibližně na 25 % při použití následujících doporučených dávek:

Základní clearance kreatininu	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 clearance kreatinu 15 ml/min nebo méně 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:

Pro optimální používání karboplatiny v kombinaci s jinými myelosupresivními látkami je třeba upravit dávkování podle režimu a zamýšleného časového plánu.

Starší populace:

U pacientů nad 65 let je nutná úprava dávky karboplatiny podle celkového zdravotního stavu v průběhu prvního a následujících léčebných cyklů.

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost karboplatiny u dětí a dospívajících nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Nejsou dostupné dostatečné informace pro doporučení dávkování u pediatrické populace.

Způsob podání

Carboplatin Accord se podává pouze intravenózní cestou. Pokyny k ředění léčivého přípravku před podáním, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Karboplatina je kontraindikována u:

- hypersenzitivity na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- pacientů s těžkou myelosupresí,
- pacientů s již existující těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 30 ml za minutu), vyjma případů, kdy podle posouzení lékaře a pacienta možný přínos léčby převažuje nad riziky,
- pacientů s krvácejícími nádory,
- souběžného použití s vakcínou proti žluté zimnici (viz bod 4.5),
- pacientů s anamnézou těžké alergické reakce na jiné sloučeniny obsahující platinu.

Úprava dávkování může umožnit použití v případě lehké poruchy funkce ledvin (viz bod 4.2).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Karboplatinu lze podávat pouze pod dozorem kvalifikovaného lékaře, který má zkušenosti s použitím chemoterapeutik. Je třeba mít k dispozici diagnostické a léčebné vybavení potřebné k vedení léčby a zvládání možných komplikací.

Je třeba pečlivě sledovat periferní krevní obraz, neurologické kontroly a testy renálních a jaterních funkcí. Krevní obraz je třeba provést před zahájením léčby karboplatinou a dále v týdenních intervalech. V případě, že je zjištěn abnormální útlum kostní dřeně nebo abnormální renální nebo jaterní funkce, léčbu je třeba přerušit.

Za normálních okolností se neopakuje podání karboplatiny častěji než každé 4 týdny, aby bylo zajištěno, že proběhl pokles krevního obrazu na minimum a došlo k jeho úpravě na uspokojivou hladinu.

Výskyt, závažnost a délka toxicity bude pravděpodobněji vyšší u pacientů, kterým byla již podávána extenzivní předchozí léčba jejich onemocnění tímto přípravkem nebo cisplatinou, kteří mají špatný stav tělesné výkonnosti a jsou vyššího věku. Před léčbou karboplatinou, v jejím průběhu a po ní je třeba hodnotit parametry renálních funkcí.

Hematologická toxicita

Leukopenie, neutropenie a trombocytopenie jsou závislé na dávce a dávku omezují. Během léčby karboplatinou je třeba monitorovat periferní krevní obraz. Je tak zajištěno monitorování toxicity a lze určit nejnižší hodnoty hematologických parametrů i jejich úpravu. Monitorování také umožňuje následné úpravy dávkování. Medián pro den, kdy je dosaženo nejnižších hodnot hematologických parametrů, je den 21 u pacientů, kterým je podávána pouze karboplatina a den 15 u pacientů, kterým je karboplatina podávána v kombinaci s jinými chemoterapeutiky. Obecně platí, že není možné jednotlivé intermitentní léčebné cykly karboplatinou opakovat do doby, než dojde k normalizaci počtu leukocytů, neutrofilů a trombocytů. Jestliže hladiny neutrofilů klesnou pod $2\,000$ buněk/mm³ nebo je počet trombocytů nižší než $100\,000$ buněk/mm³, je třeba zvážit odložení terapie karboplatinou do doby, než dojde k prokazatelné obnově funkce kostní dřeně. Tato obnova obvykle trvá 5 až 6 týdnů. Další léčba může vyžadovat transfuze a snížení dávek.

Pacienti se závažnou a perzistentní myelosupresí mají vyšší riziko infekčních komplikací, včetně fatálních následků (viz bod 4.8). Pokud se vyskytne jakákoli z těchto příhod, má být podávání karboplatiny přerušeno a mají být zváženy úpravy dávky nebo přerušování léčby.

Myelosuprese způsobená karboplatinou úzce souvisí s renální clearance přípravku. U pacientů s abnormální funkcí ledvin nebo pacientů, kteří souběžně podstupují terapii nefrotoxickými přípravky, může proto myelosuprese, obzvláště trombocytopenie, být závažnější a delší. Úvodní dávky karboplatiny u těchto skupin pacientů je třeba příslušným způsobem snížit (viz bod 4.2) a účinnost pečlivě sledovat prostřednictvím častých kontrol krevního obrazu mezi léčebnými cykly.

Myelosupresivní účinky mohou být aditivní k účinkům souběžné chemoterapie. V případě kombinované terapie s jinými myelosupresivními léky může být nutné upravit dávkování/načasování dávkovacích schémat, aby byly minimalizovány aditivní účinky.

Anemie je častá a kumulativní, avšak vzácně vyžaduje transfuzi.

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

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

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

Hemolyticko-uremický syndrom (HUS)

Hemolyticko-uremický syndrom (HUS) je život ohrožující nežádoucí účinek. Léčbu karboplatinou je třeba ukončit při prvních známkách prokazujících mikroangiopatickou hemolytickou anemii, jako je rychle klesající hladina hemoglobinu při současné trombocytopenii, nárůst hladin sérového bilirubinu, sérového kreatininu, dusíku močoviny v krvi či LDH. Selhání ledvin nemusí být při ukončení léčby reverzibilní a může být nezbytná dialýza.

Alergické reakce

Stejně jako u ostatních přípravků na bázi platiny se mohou, nejčastěji v průběhu podávání, objevit alergické reakce a může být nutné ukončit infuzi. V takových případech je nutné pacienty pečlivě sledovat a zahájit vhodnou symptomatickou léčbu (včetně antihistaminik, epinefrinu a/nebo glukokortikoidů). Zkřížené reakce, někdy fatální, byly hlášeny u všech sloučenin platiny (viz body 4.3 a 4.8).

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

Renální toxicita

Během léčby karboplatinou může dojít ke zhoršení funkce ledvin.

Incidence a závažnost nefrotoxicity se může zvýšit u pacientů, kteří mají před zahájením léčby karboplatinou poruchu funkce ledvin. Není jasné, zda by vhodný hydratační program mohl překonat takový účinek, ale snížení dávky nebo přerušování léčby je zapotřebí v případě závažné změny v testu funkce ledvin. Porucha funkce ledvin je pravděpodobnější u pacientů, u kterých se v minulosti objevila nefrotoxicita v důsledku léčby 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.

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.

Neurologická toxicita

Ačkoli je periferní neurologická toxicita obecně častá a mírná, omezená na parestezii a snížení šlachových reflexů, její frekvence je zvýšena u pacientů od 65 let věku a/nebo u pacientů v minulosti léčených cisplatinou. Je třeba v pravidelných intervalech provádět monitoraci a neurologická vyšetření.

Po použití karboplatiny v dávkách vyšších než doporučených pacientům s poruchou funkce ledvin byly hlášeny poruchy zraku, včetně ztráty zraku. Zdá se, že zrak se upravuje úplně nebo do značné míry do několika týdnů od ukončení podávání těchto vysokých dávek.

Syndrom zadní reverzibilní leukoencefalopatie (RPLS, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome)

U pacientů, kterým byla podávána karboplatina v kombinované chemoterapii, byly hlášeny případy syndromu zadní reverzibilní leukoencefalopatie (RPLS). RPLS je vzácný, po ukončení léčby reverzibilní, rychle se rozvíjející neurologický stav, který může zahrnovat epileptické záchvaty, hypertenzi, bolest hlavy, zmatenost, slepotu a jiné poruchy zraku a neurologické poruchy (viz bod 4.8). Diagnóza RPLS je potvrzena zobrazením mozku, nejlépe pomocí MRI (zobrazení magnetickou rezonancí).

Použití u starších pacientů

Ve studiích kombinované terapie s karboplatinou a cyklofosfamidem byla u starších pacientů léčených karboplatinou vyšší pravděpodobnost rozvoje těžké trombocytopenie než u mladších pacientů. Vzhledem k tomu, že jsou renální funkce u starších pacientů často sníženy, je třeba stav renálních funkcí brát v úvahu při stanovování dávkování.

Sluchové funkce

Během léčby karboplatinou byly hlášeny poruchy sluchu. Ototoxicita může být výraznější u dětí a pravděpodobnější je výskyt u pacientů v minulosti léčených cisplatinou. Je třeba vzít v úvahu audiogramy.

U pediatrických pacientů byly hlášeny případy ztráty sluchu se zpožděným nástupem. U této skupiny pacientů je doporučeno dlouhodobé audiometrické sledování.

Jiné

Podání živých nebo živých oslabených vakcín pacientům, kteří jsou imunokompromitováni chemoterapeutickými látkami včetně karboplatiny, může vést k těžkým nebo fatálním infekcím. U pacientů, kterým je podávána karboplatina, je třeba se vyhnout vakcinaci živou vakcínou. Usmrcené či inaktivované vakcíny mohou být podány, avšak odpověď na takové vakcíny může být snížena.

Během přípravy a podávání karboplatiny se nesmí používat nástroje obsahující hliník (viz bod 4.5).

Karcinogenita karboplatiny nebyla studována, ale byly hlášeny karcinogenní vlastnosti sloučenin s podobnými mechanismy a mutagenitou.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Karboplatina může reagovat s hliníkem za tvorby černého precipitátu. K přípravě nebo podávání karboplatiny se nesmí používat jehly, stříkačky, katetry nebo sety k i.v. podání s hliníkovými částmi, které mohou přijít do kontaktu s karboplatinou.

Vzhledem ke zvýšenému trombotickému riziku u nádorových onemocnění je časté použití antikoagulační léčby. Vysoká intraindividuální variabilita srážlivosti krve v průběhu onemocnění a možnost interakce mezi perorálními antikoagulancii a protinádorovou léčbou může vyžadovat častější monitorování INR u pacientů léčených perorálními antikoagulancii.

Souběžné použití je kontraindikováno

Vakcína proti žluté zimnici: riziko generalizovaného selhání organismu (viz bod 4.3).

Souběžné použití není doporučeno

- Živé oslabené vakcíny (s výjimkou žluté zimnice): riziko systémového, až fatálního onemocnění. Toto riziko je vyšší u pacientů, kteří již jsou imunokompromitováni základním onemocněním. Pokud existují, používejte inaktivované vakcíny (poliomyelitida).
- Fenytoin, fosfenytoin: riziko exacerpace konvulzí (jako výsledek sníženého vstřebávání fenytoinu v trávicím traktu způsobeného cytotoxickým přípravkem), riziko zvýšené toxicity nebo ztráta účinnosti cytotoxického přípravku (z důvodu zvýšeného jaterního metabolismu způsobeného fenytoinem).

Souběžné použití je třeba zvážit

- Cyklosporin (a extrapolací takrolimus a sirolimus): Nadměrná imunosuprese s rizikem lymfoproliferace.
- Souběžná léčba nefrotoxickými nebo ototoxickými přípravky, jako jsou aminoglykosidy, vankomycin, kapreomycin a diuretika, může zvláště u pacientů se selháním ledvin vést ke zvýšení nebo zhoršení toxicity způsobenými změnami v renální clearance vyvolanými karboplatinou.
- Kličková diuretika: K souběžnému použití karboplatiny s kličkovými diuretiky je vzhledem ke kumulativní nefrotoxicitě a ototoxicitě třeba přistupovat s opatrností.

V případě kombinované terapie s jinými myelosupresivními látkami může být nutné upravit dávky nebo změnit rozvrh dávek, aby byly minimalizovány aditivní myelosupresivní účinky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku mají být poučeny, aby během léčby karboplatinou zabránily otěhotnění a aby během léčby karboplatinou a po dobu nejméně 6 měsíců po poslední dávce používaly účinnou antikoncepci.

Mužům v pohlavně zralém věku léčeným karboplatinou se doporučuje používat účinnou antikoncepci a po dobu léčby a až 3 měsíce po ní nepočít dítě.

Těhotenství

Nebyly provedeny žádné kontrolované studie u těhotných žen. Existuje podezření, že karboplatina způsobuje vážné vrozené vady, pokud je podávána během těhotenství (viz. bod 5.3).

Muže i ženy používající karboplatinu je třeba informovat o potenciálním riziku nežádoucích účinků na reprodukci (viz bod 5.3). Karboplatina se nemá používat během těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu karboplatinou.

Kojení

Karboplatina a její aktivní metabolity byly identifikovány v mateřském mléce léčených matek. Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků u kojených dětí má být kojení přerušeno během

lěčby a po dobu 1 měsíce po poslední dávce nebo má být léčba přerušena, přičemž je třeba vzít v úvahu důležitost léku pro matku.

Fertilita

Léčba karboplatinou může ovlivnit mužskou a ženskou fertilitu. Muži i ženy se mají před léčbou karboplatinou poradit o zachování fertility.

U pacientů užívajících cytostatickou terapii se může objevit gonadální suprese vedoucí k amenorei a azoospermii a pacienti užívající karboplatinu mají být na tuto možnost upozorněni. Tyto účinky pravděpodobně závisí na dávce a délce trvání léčby a mohou být vratné. Predikce stupně poruchy funkce varlat či vaječníků je komplikována častým použitím kombinací několika cytostatik, takže je těžké zhodnotit účinky jednotlivých látek.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Karboplatina však může způsobovat nauzeu, zvracení, poruchy zraku a ototoxictu. Pacienty je proto třeba upozornit na možný vliv těchto nežádoucích účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence hlášených nežádoucích účinků vychází z kumulativních údajů získaných z databáze čítající 1893 pacientů, kterým byla podávána karboplatina injekčně v monoterapii a ze zkušeností získaných po uvedení přípravku na trh.

Seznam je sestaven dle tříd orgánových systémů, preferovaného termínu MedDRA a četnosti výskytu za použití následujících kategorií četnosti:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $\leq 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $\leq 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Termín MedDRA
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Není známo	S léčbou spojená sekundární malignita
Infekce a infestace	Časté	Infekce*
	Není známo	Pneumonie
Poruchy krve a lymfatického systému ^a	Velmi časté	Trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, anemie
	Časté	Hemoragie*
	Není známo	Selhání kostní dřeně, febrilní neutropenie, hemolyticko-uremický syndrom (HUS), hemolytická anemie ^a , **
Poruchy imunitního systému ^a	Časté	Hypersenzitivita, anafylaktoidní reakce
	Vzácné	Angioedém

Poruchy metabolismu a výživy ^a	Není známo	Dehydratace, anorexie, syndrom nádorového rozpadu, hyponatremie
Poruchy nervového systému	Časté	Periferní neuropatie ^a , parestezie ^a , snížení šlachových reflexů ^a , senzitivní poškození ^a , dysgeuzie
	Není známo	Cerebrovaskulární příhoda*, Syndrom zadní reverzibilní leukoencefalopatie (RPLS) ^a , encefalopatie
Poruchy oka	Časté	Poruchy zraku (včetně vzácných případů ztráty zraku) ^a
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Ototoxicita ^a
Srdeční poruchy	Časté	Kardiovaskulární porucha*
	Není známo	Selhání srdce*, Kounisův syndrom (vazospastická alergická angina)
Cévní poruchy	Není známo	Embolie*, hypertenze, hypotenze
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	Venookluzivní choroba ^{** a}
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Respirační porucha, intersticiální onemocnění plic, bronchospasmus
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Zvracení, nauzea, bolest břicha
	Časté	Průjem, konstipace, poškození sliznice
	Není známo	Stomatitida, pankreatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Alopecie, porucha kůže
	Vzácné	Exfoliativní dermatitida
	Není známo	Urtikarie, vyrážka, erytém, pruritus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Porucha svalové a kosterní soustavy
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Urogenitální porucha
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Astenie
	Není známo	Nekróza v místě vpichu injekce, reakce v místě vpichu injekce, extravazace v místě vpichu injekce, erytém v místě vpichu injekce, malátnost
Vyšetření	Velmi časté	Snížení renální clearance kreatininu, zvýšení hladiny močoviny v krvi, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy, abnormální výsledky testů jaterních funkcí, snížení

		hladiny sodíku v krvi, snížení hladiny draslíku v krvi, snížení hladiny vápníku v krvi, snížení hladiny hořčíku v krvi
	Časté	Zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi

* Fatální u < 1 %, fatální kardiovaskulární příhody u < 1 % zahrnovaly kombinaci selhání srdce, embolie a cévní mozkové příhody

** Včetně fatálních případů

^a Viz bod 4.4

Poruchy krve a lymfatického systému

Myelosuprese je dávkou limitující toxicita injekčně podávané karboplatiny. U pacientů s normálními výchozími hodnotami se trombocytopenie s počtem trombocytů nižším než 50 000/mm³ objevuje u 25 % pacientů, neutropenie s počtem granulocytů nižším než 1 000/mm³ u 18 % pacientů a leukopenie s počtem bílých krvinek nižším než 2 000/mm³ u 14 % pacientů. Nejnížší hodnota se obvykle objevuje ve 21. dni. Myelosuprese se může zhoršit při kombinované léčbě injekčně podané karboplatiny s jinými myelosupresivními sloučeninami nebo formami léčby.

Myeotoxicita je závažnější u dříve léčených pacientů, zvláště u pacientů dříve léčených cisplatinou a u pacientů s poruchou funkce ledvin. U pacientů ve špatném stavu tělesné výkonnosti se rovněž objevuje zvýšená leukopenie a trombocytopenie. Tyto účinky, přestože jsou obvykle reverzibilní, vedly k infekcím a hemoragickým komplikacím u 4 %, respektive 5 % pacientů, kterým byla podána injekce karboplatiny. Tyto komplikace vedly k úmrtí u méně než 1 % pacientů.

U 15 % pacientů s normálními výchozími hladinami byla zjištěna anemie s hodnotami hemoglobinu nižšími než 8 g/dl. Incidence anemie narůstá s narůstající expozicí injekcím karboplatiny.

Myelosuprese může být závažnější a rozsáhlejší u pacientů s poruchou funkce ledvin, rozsáhlou předchozí léčbou, špatným stavem tělesné výkonnosti a věkem nad 65 let.

Při maximálních tolerovaných dávkách karboplatiny podávané v monoterapii se u asi třetiny pacientů vyskytuje trombocytopenie s nejnižším počtem trombocytů méně než 50 x 10⁹/l. Nejnižší počet se obvykle vyskytuje ve dnech 14 až 21, s obnovením do 35 dnů od zahájení léčby.

Leukopenie se vyskytla také u přibližně 20 % pacientů, ale její obnova ode dne nejnižší hodnoty (den 14-28) může být pomalejší a obvykle se vyskytuje během 42 dnů od zahájení léčby. U přibližně jedné pětiny pacientů dochází k neutropenii s počtem granulocytů pod 1 x 10⁹/l. Hodnoty hemoglobinu pod 9,5 mg/100 ml byly pozorovány u 48 % pacientů s normálními výchozími hodnotami.

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

Byly hlášeny sekundární akutní malignity po cytostatické kombinované terapii obsahující karboplatinu.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: plicní fibróza, která se manifestovala tísní na hrudi a dušností. Je potřeba vzít plicní fibrózu v úvahu v situaci, kdy je vyloučen stav plicní hypersenzitivity (viz Celkové poruchy níže).

Gastrointestinální poruchy

Zvracení se objevuje u 65 % pacientů, přičemž u jedné třetiny je těžké. Nausea se objevuje u dalších 15 %. Dříve léčení pacienti (zvláště pacienti dříve léčení cisplatinou) mají pravděpodobně větší sklon ke zvracení. Nausea a zvracení se obvykle objevují se zpožděním 6 až 12 hodin po podání karboplatiny, dají se snadno zvládat antiemetiky, které také pomáhají s prevencí a mizí do 24 hodin. Zvracení je

pravděpodobnější v případech, kdy je injekce karboplatiny podána v kombinaci s jinými emetogenními sloučeninami.

Dalšími gastrointestinálními potížemi byly bolest u 8 % pacientů, průjem a konstipace u 6 % pacientů. Byly hlášeny také křeče.

Poruchy nervového systému

Periferní neuropatie (především parestzie a snížené šlachové reflexy) se objevily u 4 % pacientů, kterým byla podána injekce karboplatiny. Pacienti od 65 let věku a pacienti dříve léčení cisplatinou a pacienti na dlouhodobé léčbě injekcemi karboplatiny mají pravděpodobně vyšší riziko.

Klinicky významné senzorické poruchy (např. poruchy zraku a změny chuti) se objevily u 1 % pacientů.

Celková frekvence neurologických nežádoucích účinků je pravděpodobně vyšší u pacientů, kterým je podávána injekce karboplatiny v kombinaci. To může být také spojeno s delší kumulativní expozicí. Parestzie přítomná před léčbou, zvláště pokud je způsobená cisplatinou, během léčby karboplatinou může přetrvávat nebo se může zhoršit (viz bod 4.4).

Poruchy oka

Poruchy zraku, včetně ztráty zraku, jsou obvykle spojeny s vysokodávkovou terapií u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Poruchy ucha a labyrintu

Velmi časté: u 15 % pacientů se objevilo subklinické snížení sluchové ostrosti ve vysokofrekvenčních pásmech (4 000 – 8 000 Hz), které bylo zjištěno audiogramem. Byly hlášeny velmi vzácné případy hypoakuzie.

Časté: často byl hlášen také tinnitus. Ztráta sluchu jako výsledek terapie cisplatinou může způsobit trvalé nebo zhoršující se příznaky. Stejně jako u jiných ototoxických látek se u pediatrických pacientů, kterým byla podána karboplatina ve vyšších než doporučených dávkách, objevila klinicky významná ztráta sluchu.

Poruchy jater a žlučových cest

Byla pozorována změna jaterních funkcí u pacientů s normálními výchozími hodnotami, včetně zvýšení hladiny celkového bilirubinu u 5 %, SGOT u 15 % a alkalické fosfatázy u 24 % pacientů. Tyto změny byly obvykle mírné a vratné u přibližně poloviny pacientů.

U omezené skupiny pacientů, kterým byly podávány velmi vysoké dávky karboplatiny ve formě injekcí, a u kterých byla provedena autologní transplantace kostní dřeně, se objevilo závažné zvýšení výsledků jaterních testů.

Po podání vysokých dávek karboplatiny se objevily případy akutní fulminantní nekrózy jaterních buněk.

Velmi časté: hladina alkalické fosfatázy se zvyšuje častěji než SGOT, SGPT nebo celkového bilirubinu. Většina těchto odchylek spontánně ustupuje v průběhu léčby.

Vzácné: po podání vyšších dávek karboplatiny než je doporučeno byla hlášena vážná dysfunkce jater (včetně akutní nekrózy jater).

Poruchy ledvin a močových cest

Je-li podávána v obvyklých dávkách, je rozvoj abnormálních renálních funkcí méně častý, i když jsou injekce karboplatiny podávány bez hydratace velkými objemy tekutin a/nebo forsírované diurézy. Zvýšení hladiny sérového kreatininu se objevuje u 6 % pacientů, zvýšení hladiny dusíku močoviny v krvi u 14 % a kyseliny močové u 5 % pacientů. Tyto změny jsou obvykle mírné a vratné u přibližně poloviny pacientů. Bylo prokázáno, že clearance kreatininu je nejcitlivější ukazatel renálních funkcí u

pacientů, kterým je podávána injekčně karboplatina. Dvacet sedm procent (27 %) pacientů s výchozí hodnotou 60 ml/min nebo vyšší má během léčby injekčně podávanou karboplatinou sníženou clearance kreatininu. Porucha funkce ledvin je pravděpodobnější u pacientů, u kterých se v minulosti objevila nefrotoxická v důsledku léčby cisplatinou.

Velmi časté: renální toxicita obvykle není u pacientů léčených karboplatinou omezena na dávku, ani nevyžaduje preventivní opatření, jako je hydratace velkými objemy tekutin nebo forsírovaná diuréza.

Časté: porucha funkce ledvin, jak je definováno snížením clearance kreatininu pod 60 ml/min.

Poruchy imunitního systému

V řádu minut po podání injekce přípravku se mohou objevit reakce anafylaktického typu, někdy fatální: otok obličeje, dušnost, tachykardie, nízký krevní tlak, urtikarie, anafylaktický šok, bronchospasmus.

Byla rovněž hlášena febrilie bez zjevné příčiny.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Byla pozorována erytematózní vyrážka, febrilie a pruritus. Jednalo se o reakce podobné reakcím pozorovaným po léčbě cisplatinou, avšak u několika případů nebyla přítomna zkřížená reakce.

Vyšetření

Snížení sérového natria, kalia, kalcia a magnesia se objevuje u 29 %, 20 %, 22 %, respektive 29 % pacientů. Zvláště byly hlášeny případy časně hyponatremie. Ztráty elektrolytů jsou nízké a obvykle proběhnou bez jakýchkoli klinických příznaků.

Srdeční poruchy

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

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Byly hlášeny reakce v místě podání injekce (pálení, bolest, zčervenání, otok, urtikarie, nekróza v důsledku extravazace).

Výjimečně se objevila febrilie, zimnice a mukozitida.

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

Během klinických studií nedošlo k žádnému předávkování.

Příznaky

Příznaky mohou zahrnovat myelosupresi, poruchu funkce ledvin a jater a sluchových funkcí. Údaje o dávkách až do 1 600 mg/m² naznačují, že se pacienti cítí extrémně špatně s průjmem a rozvojem alopecie. Použití vyšších než doporučených dávek karboplatiny bylo spojeno se ztrátou zraku (viz bod 4.4).

Léčba

Není známo žádné antidotum při předávkování karboplatinou. Pacienti však mohou potřebovat podpůrnou léčbu související s myelosupresí, poruchou funkce ledvin a jater a poruchou sluchu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, platinová cytostatika, ATC kód: L01XA02

Karboplatina, podobně jako cisplatina, zasahuje do buněk, které jsou vystaveny působení léčivého přípravku a vytváří převážně meziřetězcové a vnitřetězcové můstky na DNA. Reaktivita DNA koreluje s cytotoxicitou.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u dětí a dospívajících nebyla stanovena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po podání karboplatiny u člověka existuje přímá souvislost mezi dávkou a plazmatickou koncentrací celkové a volné ultrafiltrabilní platiny. Plocha pod křivkou plazmatické koncentrace versus časová křivka pro celkovou platinu také ukazuje lineární vztah s dávkou při clearance kreatininu ≥ 60 ml/min.

Opakované dávkování během čtyř po sobě následujících dní nevyvolalo nahromadění platiny v plazmě.

Vstřebávání

Po podání jednododinové transfuze ($20\text{--}520$ mg/m²) dochází k bifázickému poklesu hladiny celkové platiny a volné (ultrafiltrovatelné) platiny v plazmě klesající podle kinetiky prvního řádu. U volné platiny je poločas počáteční fáze (t_{α}) přibližně 90 minut a poločas pozdější fáze (t_{β}) přibližně šest hodin. Během prvních čtyř hodin po podání je všechna volná platina ve formě karboplatiny.

Distribuce

Během 24 hodin po podání je navázáno na proteiny 85–89 % karboplatiny, ale během prvních čtyř hodin je navázáno pouze až 29 % dávky. Pacienti se špatnou funkcí ledvin mohou vyžadovat úpravu dávek v důsledku pozměněné farmakokinetiky karboplatiny.

Eliminace

Karboplatina se primárně vylučuje glomerulární filtrací do moči, kam přejde během 24 hodin asi 65 % podané dávky. Většina látky se vyloučí během prvních 6 hodin. Přibližně 32 % podané dávky karboplatiny se vyloučí v nezměněné podobě.

U pediatrických pacientů se clearance karboplatiny 3–4násobně liší. Stejně jako u dospělých pacientů údaje v literatuře naznačují, že renální funkce mohou přispívat ke kolísání clearance karboplatiny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U potkanů působila karboplatina embryotoxicky a teratogenně (viz. bod 4.6). Je mutagenní *in vivo* i *in vitro* a, i když nebyl kancerogenní potenciál karboplatiny studován, sloučeniny s podobnými mechanismy a mutagenitou byly hlášeny jako kancerogenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Karboplatina může reagovat s hliníkem a vytvořit černou sraženinu. Jehly, stříkačky, katétry nebo sety pro intravenózní aplikaci obsahující hliníkové části, které mohou přijít do kontaktu s karboplatinou, nesmí být pro přípravu a aplikaci používány. Sraženina může způsobit snížení účinnosti cytostatika (viz bod 4.5).

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené:

2 roky.

Po naředění:

Použití: Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při pokojové teplotě a na 30 hodin při teplotě 2-8 °C.

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před chladem a mrazem.

Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Carboplatin Accord se dodává v 5ml/15ml/50ml/100ml injekční lahvičce z jantarově hnědého skla třídy I, která obsahuje 5 ml/15 ml/45 ml/60 ml roztoku koncentráту. Injekční lahvičky jsou uzavřeny šedou chlorbutylovou nebo silikonovanou pryžovou zátkou a hliníkovým odtrhovacím uzávěrem.

1 injekční lahvička v krabici.

5ml lahvička obsahující 50 mg karboplatiny, 10 mg/ml.

15ml lahvička obsahující 150 mg karboplatiny, 10 mg/ml.

50ml lahvička obsahující 450 mg karboplatiny, 10 mg/ml.

100ml lahvička obsahující 600 mg karboplatiny, 10 mg/ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Určeno k jednorázovému podání.

Kontaminace

V případě kontaktu karboplatiny s kůží či očima omyjte postiženou oblast velkým množstvím vody nebo fyziologickým roztokem. Lze použít jemný krém k ošetření přechodného podráždění kůže. V případě zasažení očí vyhledejte lékařskou pomoc.

Likvidace

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

Ředění

Přípravek je nutno před intravenózním podáním naředit 5% (50mg/ml) roztokem glukózy nebo 0,9% (9mg/ml) roztokem chloridu sodného tak, aby se dosáhlo koncentrace 0,5 mg/ml.

Pokyny pro bezpečné zacházení s cytostatiky:

1. Karboplatinu musí k aplikaci připravit pouze profesionál, který byl proškolen o bezpečném zacházení s chemoterapeutickými látkami.
2. Přípravu nutno provést v prostoru k tomu určeném.
3. Nutno použít odpovídající ochranné rukavice.
4. Nutno učinit taková bezpečnostní opatření, aby se zabránilo náhodnému kontaktu léku s očima. V případě zasažení vypláchněte oči vodou nebo solným roztokem.
5. Cytotoxika nesmí připravovat těhotné ženy.
6. Při likvidaci předmětů (stříkačky, jehly atd.) použitých k rekonstituci cytotoxických přípravků je nutno dbát odpovídající opatrnosti a učinit odpovídající bezpečnostní opatření. Přebytný materiál a odpad lze zlikvidovat umístěním do dvojité uzavřených polyethylenových pytlů a spálením při 1 000 °C. Tekutý odpad lze spláchnout velkým množstvím vody.
7. Povrch pracovní plochy musí být pokryt savým papírem z rubu potaženým plastem.
8. Na všech stříkačkách a sadách použijte Luer-Lock nástavce. Doporučuje se použít jehly s velkým průměrem, aby se minimalizoval tlak a možnost tvorby aerosolu. Tvorbu aerosolu lze snížit také použitím odvětrávací jehly.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul. Taśmowa 7

02-677, Varšava

Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/292/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 3. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 8. 2. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 6. 2024