

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Carboplatin Kabi 10 mg/ml
infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 10 mg karboplatiny.
Jedna 5 ml injekčná liekovka obsahuje 50 mg karboplatiny.
Jedna 15 ml injekčná liekovka obsahuje 150 mg karboplatiny.
Jedna 45 ml injekčná liekovka obsahuje 450 mg karboplatiny.
Jedna 60 ml injekčná liekovka obsahuje 600 mg karboplatiny.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát

Číry bezfarebný až svetložltý roztok bez viditeľných častíc.

pH: 5,0 až 7,0

Osmolalita: 200 - 300 mOsmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karboplatina je indikovaná na liečbu:

1. epitelálneho ovariálneho karcinómu v pokročilom štádiu ako:
 - liečba prvej voľby,
 - liečba druhej voľby, ak zlyhali iné spôsoby liečby.
2. malobunkového karcinómu pľúc.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie a podávanie:

Karboplatina sa má používať iba intravenózne. Odporúčaná dávka karboplatiny u doteraz neliečených dospelých pacientov s normálnou funkciou obličiek, t.j. klírens kreatinínu > 60 ml/min, je 400 mg/m² ako jednotlivá krátkodobá intravenózna dávka, ktorá sa podá infúziou počas 15 až 60 minút.

Na určenie dávky možno tiež použiť nižšie uvedený Calvertov vzorec:

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

Cieľová AUC	Plánovaná chemoterapia	Stav liečby pacienta
5 – 7 mg/ml x min	monoterapia karboplatinou	doteraz neliečený
4 – 6 mg/ml x min	monoterapia karboplatinou	už liečený
4 – 6 mg/ml x min	karboplatina plus cyklofosfamid	doteraz neliečený

Poznámka: Pomocou Calvertovho vzorca sa vypočíta celková dávka karboplatiny v mg, nie v mg/m². Calvertov vzorec sa nemá používať u pacientov, ktorým sa podávala predchádzajúca rozsiahla liečba**.

**Ak sa pacientom podala niektorá z nasledujúcich terapií, považujú sa za intenzívne liečených:

- mitomycín C,
- nitrózomocovina,
- kombinovaná liečba doxorubicín/cyklofosfamid/cisplatina,
- kombinovaná liečba 5 alebo viacerými liekmi,
- rádioterapia $\geq 4\ 500$ rad, zameraná na pole 20 x 20 cm alebo na viac ako jedno pole liečby.

Liečba karboplatinou sa má prerušiť v prípade, ak nádor neodpovedá na liečbu, ochorenie progreduje a/alebo sa vyskytnú nežiaduce účinky, ktoré nie sú tolerovateľné.

Liečba sa nemá opakovať skôr ako štyri týždne po predchádzajúcej liečbe karboplatinou, a/alebo kým počet neutrofilov nedosiahne minimálne 2 000 buniek/mm³ a počet krvných doštičiek minimálne 100 000 buniek/mm³.

Zníženie úvodnej dávky o 20 – 25 % sa odporúča u pacientov s rizikovými faktormi, ako je predchádzajúca myelosupresívna liečba a nízky výkonnostný stupeň (ECOG-Zubrod 2 – 4 alebo Karnofsky menej ako 80).

Na úpravu ďalšej dávky sa počas začiatkovej liečby karboplatinou odporúča každý týždeň stanoviť maximálny pokles hematologických parametrov vyšetrením krvného obrazu.

Injekčné ihly alebo intravenózne súpravy obsahujúce hliníkové časti, ktoré môžu prísť do kontaktu s karboplatinou, sa nemajú používať na prípravu a podávanie karboplatiny. Hliník reaguje s karboplatinou a spôsobuje tvorbu precipitátu a/alebo zníženie účinku.

Pri príprave a podávaní je potrebné dodržiavať bezpečnostné opatrenia na zaobchádzanie s nebezpečnými látkami. Prípravu musia vykonávať pracovníci, ktorí sú školení v oblasti bezpečného používania a používajú ochranné rukavice, masku na tvár a ochranné oblečenie.

Porucha funkcie obličiek:

Pacienti s hodnotami klírensu kreatinínu menej ako 60 ml/min majú zvýšené riziko závažnej myelosupresie.

Frekvencia závažnej leukopénie, neutropénie alebo trombocytopénie sa udržala na 25 % pri nasledujúcich odporúčaní na dávkovanie:

Východiskový klírens kreatinínu	Úvodná dávka (1. deň)
41 – 59 ml/min	250 mg/m ² i.v.
16 – 40 ml/min	200 mg/m ² i.v.

Dostupné nedostatočné údaje o použití karboplatiny u pacientov s klírensom kreatinínu 15 ml/min alebo nižším neumožňujú stanoviť odporúčanie pre liečbu.

Všetky z vyššie uvedených odporúčaní na dávkovanie sa vzťahujú na začiatočnú liečbu. Nasledujúce dávky sa majú upraviť podľa pacientovej tolerancie a akceptovateľnej hladiny myelosupresie.

Kombinovaná liečba:

Optimálne použitie karboplatiny v kombinácii s inými myelosupresívami si vyžaduje úpravu dávky podľa zvoleného režimu a harmonogramu liečby.

Starší pacienti:

U pacientov starších ako 65 rokov je potrebné na základe celkového zdravotného stavu a funkcie obličiek upraviť dávku karboplatiny už počas prvého a nasledujúcich liečebných cyklov.

Pediatrická populácia:

Nie sú dostupné dostatočné informácie na stanovenie odporúčania dávky u detí a dospievajúcich.

Spôsob podania

Karboplatina sa má použiť len intravenózne.

Liek sa musí pred infúziou zriediť. Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Pri príprave a podávaní je potrebné dodržiavať bezpečnostné opatrenia na zaobchádzanie s nebezpečnými látkami. Prípravu musia vykonávať pracovníci, ktorí sú školení v oblasti bezpečného používania a používajú ochranné rukavice, masku na tvár a ochranné oblečenie.

4.3 Kontraindikácie

Karboplatina je kontraindikovaná:

- u pacientov s precitlivosťou na karboplatinu alebo na iné látky obsahujúce platínu
- u pacientov so závažnou myelosupresiou
- u pacientov s krvácajúcimi nádormi
- u pacientov s preexistujúcim závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/ml), pokiaľ po zvážení lekárom a pacientom možné prínosy liečby neprevažujú nad rizikami.
- pri súbežnom použití s očkovacou látkou proti žltej zimnici (pozri časť 4.5)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia:

Karboplatina sa má podávať len pod dohľadom kvalifikovaného lekára, ktorý má skúsenosti s použitím protinádorovej liečby.

Pravidelne sa musia robiť vyšetrenia krvného obrazu ako aj funkčné vyšetrenia obličiek a pečene, a ak sa spozoruje nezvyčajný útlm kostnej drene, abnormálna funkcia obličiek a pečene, podávanie lieku sa má ukončiť.

Diagnostické a liečebné vybavenie na zvládnutie liečby a možných komplikácií má byť ľahko dostupné.

Hematologická toxicita

Za normálnych okolností sa infúzie karboplatiny nemajú opakovať častejšie ako v mesačných intervaloch.

Leukopénia, neutropénia a trombocytopénia sú závislé od dávky a obmedzujú dávku. Počas liečby karboplatinou a pri výskyte toxicity až do zotavenia sa majú vykonávať časté kontroly periférneho krvného obrazu. U pacientov dostávajúcich karboplatinu v monoterapii dochádza k maximálnemu poklesu v priemere na 21. deň a u pacientov dostávajúcich karboplatinu v kombinácii s inou chemoterapeutickou látkou na 15. deň.

Celkovo sa jednotlivé cykly infúzie karboplatiny nemajú opakovať kým sa počet leukocytov, neutrofilov a trombocytov nevráti na referenčné hodnoty. Liečba sa nemá opakovať 4 týždne po predchádzajúcej liečbe karboplatinou a/alebo kým počet neutrofilov nedosiahne minimálne 2 000 buniek/mm³ a počet trombocytov minimálne 100 000 buniek/mm³.

Anémia sa vyskytuje často a kumulatívne a zriedkavo si vyžaduje podanie transfúzie.

Hemolyticko-uremický syndróm (HUS)

Hemolyticko-uremický syndróm (HUS) je život ohrozujúci vedľajší účinok.

Karboplatina sa má vysadiť pri prvých prejavoch mikroangiopatickej hemolytickej anémie, ako sú náhly pokles hemoglobínu súčasne s trombocytopeniou, zvýšenie sérového bilirubínu, sérového kreatinínu, dusíka močoviny v krvi alebo LDH. Renálne zlyhanie nemusí byť reverzibilné ani po skončení liečby a môže byť potrebná dialýza

Závažnosť myelosupresie je zvýšená u pacientov s predchádzajúcou liečbou (najmä cisplatinou) a/alebo u pacientov so zlyhaním funkcie obličiek. V tejto skupine pacientov sa majú úvodné dávky karboplatiny primerane znížiť (pozri časť 4.2) a medzi jednotlivými cyklami sa majú starostlivo sledovať účinky častými kontrolami krvného obrazu.

Kombinovaná liečba karboplatinou spolu s inými myelosupresívnymi formami liečby sa musí naplánovať veľmi starostlivo, s ohľadom na dávku a čas podania, aby sa minimalizovali aditívne účinky.

U pacientov so závažnou myelosupresiou môže byť potrebná podporná transfúzna liečba.

Hematologická toxicita

U pacientov liečených karboplatinou bola hlásená hemolytická anémia s prítomnosťou sérologických protilátok vyvolaných užívaním lieku. Táto udalosť môže mať za následok úmrtie.

Niekoľko rokov po ukončení liečby karboplatinou a ďalšími antineoplastikami boli hlásené prípady akútnej promyelocytovej leukémie a myelodysplastického syndrómu (MDS) / akútnej myeloidnej leukémie (AML).

Myelosupresívne účinky sa môžu pridať k tým zo súbežnej chemoterapie. Pacienti so závažnou a pretrvávajúcou myelosupresiou majú vysoké riziko infekčných komplikácií, vrátane smrteľných (pozri časť 4.8.). Ak dôjde k niektorej z týchto príhod, dávkovanie karboplatiny sa má prerušiť a treba zvážiť úpravu dávky alebo prerušenie liečby.

Renálna a/alebo hepatálna insuficiencia

Pri liečbe karboplatinou môže dôjsť k poškodeniu funkcie obličiek a pečene. Veľmi vysoké dávky karboplatiny (≥ 5 -násobok jednotlivej odporúčanej dávky) mali za následok závažné abnormality funkcie pečene a/alebo obličiek. Nie je jasne určené, či môžu byť účinky na renálnu funkciu pozitívne ovplyvnené vhodným hydratačným programom. Zníženie dávky alebo prerušenie liečby je potrebné pri stredne závažnej až závažnej zmene funkcie obličiek alebo funkčných pečeneových testov (pozri časť 4.8).

U pacientov s poškodením funkcie obličiek je účinok karboplatiny na hematopoetický systém výraznejší a pôsobí dlhšie ako u pacientov s fyziologickou funkciou obličiek. V tejto rizikovej skupine sa musí liečba karboplatinou vykonať so zvláštnou opatnosťou (pozri časť 4.2).

Hoci neexistujú žiadne klinické dôkazy, odporúča sa nekombinovať karboplatinu s aminoglykozidmi alebo inými nefrotoickými látkami (pozri časť 4.5).

Poškodenie funkcie obličiek je pravdepodobnejšie u pacientov, ktorí mali nefrotoxicitu v dôsledku liečby cisplatinou.

Venookluzívne ochorenie pečene

Boli hlásené prípady venookluzívneho ochorenia pečene (syndróm obštrukcie pečenevých sínusoidov), niektoré s následkom úmrtia. Je nevyhnutné, aby boli u pacientov monitorované prejavy a príznaky abnormálnej funkcie pečene alebo portálovej hypertenzie, aj keď tie nemajú priamy súvis s metastázami v pečeni.

Alergické reakcie

Tak, ako pri iných liekoch obsahujúcich platínu sa alergické reakcie vyskytujú častejšie počas perfúzie a vyžadujú jej prerušenie a primeranú symptomatickú liečbu. Boli zaznamenané aj ďalšie alergické reakcie na karboplatinu napr. erytematózna vyrážka, horúčka bez zjavnej príčiny alebo pruritus. Zriedkavo sa vyskytla anafylaxia, angioedém a anafylaktické reakcie zahŕňajúce bronchospazmus, urtikáriu a edém tváre. Skrížené reakcie niekedy smrteľné, sa hlásili pre všetky zlúčeniny platiny (pozri časť 4.3 a časť 4.8).

Pacienti sa majú kvôli možným alergickým reakciám pozorne sledovať a liečiť vhodnou podpornou liečbou, zahŕňajúcou antihistaminiká, adrenalín a/alebo glukokortikoidy.

Častejší výskyt, väčšia závažnosť a toxicita sú pravdepodobnejšie u pacientov s rozsiahlou predchádzajúcou liečbou, u pacientov v celkovo zlom zdravotnom stave a u pacientov v pokročilom veku. Parametre funkcie obličiek sa majú zhodnotiť pred, počas a po liečbe karboplatinou.

Boli hlásené hypersenzitívne reakcie, ktoré progredovali na Kounisov syndróm (akútny alergický koronárny arteriospazmus, ktorý môže viesť k infarktu myokardu, pozri časť 4.8).

Neurotoxicita

Periférna neurologická toxicita obmedzená na parestéziu a zníženie hlbokých šľachových reflexov je všeobecne známa a mierna, ale u pacientov starších ako 65 rokov a/alebo u pacientov v minulosti liečených cisplatinou je jej frekvencia výskytu zvýšená. Sledovanie a neurologické vyšetrenia sa majú vykonávať v pravidelných intervaloch.

Poruchy zraku vrátane straty videnia sa hlásili po použití karboplatiny vo vyšších dávkach, ako sú odporúčané u pacientov s poškodením funkcie obličiek. Zrak sa celkovo obnoví alebo výrazne zlepší počas niekoľkých týždňov po ukončení podávania týchto vysokých dávok.

Syndróm reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (RPLS)

Prípady syndrómu reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (RPLS) boli hlásené u pacientov dostávajúcich karboplatinu súbežne s chemoterapiou. RPLS je zriedkavý, po prerušení liečby reverzibilný, rýchlo sa rozvíjajúci neurologický stav, ktorý môže zahŕňať záchvat, hypertenziu, bolesti hlavy, zmätenosť, slepotu, iné poruchy videnia a neurologické poruchy (pozri časť 4.8). Diagnóza RPLS si vyžaduje potvrdenie zobrazovacím vyšetrením mozgu, najlepšie magnetickou rezonanciou (MRI).

Ototoxicita

Počas liečby karboplatinou sa hlásili poruchy sluchu.

Ototoxicita u detí

Ototoxicita môže byť zjavnejšia u detí. U detských a dospievajúcich pacientov sa hlásili prípady straty sluchu s oneskoreným nástupom. V tejto populácii sa odporúča dlhodobé následné audiometrické sledovanie.

Syndróm nádorového rozpadu (TLS)

Po uvedení lieku na trh bol syndróm nádorového rozpadu (Tumor Lysis syndrome, TLS) hlásený u pacientov, ktorí užívali karboplatinu samotnú alebo v kombinácii s inými formami chemoterapie. Vysoko rizikovní pacienti, napríklad pacienti s vysokou proliferáčnou aktivitou, vysokou nádorovou

záťažou a vysokou citlivosťou na cytotoxické látky, musia byť neustále monitorovaní a musia byť u nich prijaté príslušné preventívne opatrenia.

Použitie u starších pacientov:

V štúdiách zahŕňajúcich kombinovanú liečbu s karboplatinou a cyklofosfamidom, bol vývoj závažnej trombocytopenie pravdepodobnejší u starších pacientov liečených karboplatinou, ako u mladších pacientov. Keďže funkcia obličiek je u starších pacientov často znížená, pri stanovení dávky sa má zväžiť funkcia obličiek (pozri časť 4.2).

Očkovanie vakcínami

Očkovanie živými alebo živými oslabenými vakcínami sa neodporúča u pacientov s imunitným systémom oslabeným chemoterapeutickými látkami vrátane karboplatiny a môže viesť k závažným alebo smrteľným infekciám. U pacientov dostávajúcich karboplatinu sa má vyhnúť očkovaniu živými vakcínami. Môžu sa podávať usmrtené alebo inaktivované vakcíny avšak odpoveď na takéto vakcíny môže byť znížená.

Ďalšie upozornenia:

Karcinogénny potenciál karboplatiny sa neskúmal, ale pri zlúčeninách s podobnými mechanizmami účinku a mutagenitou boli karcinogénne účinky zaznamenané (pozri časť 5.3).

Bezpečnosť a účinnosť karboplatiny nie je preukázaná pri podávaní deťom.

Karboplatina môže spôsobiť nauzeu a vracanie. Bolo zaznamenané, že premedikácia antiemetikami je pri znižovaní incidencie a intenzity týchto účinkov účinná.

Vybavenie obsahujúce hliník sa nemá používať pri príprave a podávaní karboplatiny (pozri časť 6.2). Hliník reaguje s karboplatinou, čo spôsobuje tvorbu zrazenín a/alebo zníženie účinku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pri kombinácii karboplatiny s inými myelosupresívami alebo radiačnou terapiou môže byť myelosupresívny účinok karboplatiny a/alebo iných zlúčenín výraznejší.

Pacienti súbežne liečení inými nefrotoxickými látkami sú náchylnejší na závažnú a predĺženú myelotoxicitu kvôli zníženému renálnemu klírensu karboplatiny.

Kontraindikované súbežné použitie

- Očkovacia látka proti žltej zimnici: riziko smrteľného generalizovaného vakcinačného ochorenia (pozri časť 4.3)

Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča

- Živé oslabené vakcíny (okrem očkovacej látky proti žltej zimnici): riziko systémovej, potenciálne smrteľnej choroby. Zvýšené riziko je u pacientov s imunitným systémom oslabeným základným ochorením. Ak je k dispozícii, použite inaktivovanú vakcínu (poliomyelitída).
- Fenytoín, fosfenytoín: riziko exacerbácie kŕčov následkom zníženej absorpcie fenytoínu v tráviacom trakte vyvolanej cytotoxickým liekom alebo riziko zvýšenej toxicity alebo straty účinnosti cytotoxického lieku následkom zvýšeného hepatálneho metabolizmu vyvolaného fenytoínom.

Súbežné použitie, ktoré sa má zväžiť

- Chelátotvorné látky – zníženie účinku karboplatiny
- Cyklosporín (a extrapoláciou takrolimu a sirolimu): nadmerná imunosupresia s rizikom lymfoproliferácie.

- Aminoglykozidy: Vzhľadom na kumulatívnu nefrotoxicitu a ototoxicitu sa má súbežné použitie karboplatiny s aminoglykozidovými antibiotikami zväziť, hlavne u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek.
- Slučkové diuretiká: Vzhľadom na kumulatívnu nefrotoxicitu a ototoxicitu sa má súbežné použitie karboplatiny so slučkovými diuretikami zväziť.
- Vzhľadom na zvýšené riziko trombózy v prípade nádorových ochorení je použitie antikoagulačnej liečby časté. Vysoká intraindividuálna variabilita stavu koagulácie počas ochorenia a možnosť interakcie medzi perorálnymi antikoagulanciami a protinádorovou chemoterapiou si vyžaduje zvýšenú frekvenciu monitorovania INR (International Normalised Ratio), pokiaľ sa rozhodne o liečbe pacienta perorálnymi antikoagulanciami. Opatrnosť a častejšie sledovanie INR sa odporúča pri súbežnom použití warfarínu a karboplatiny, keďže boli hlásené prípady zvýšenia INR.

Karboplatina môže interagovať s hliníkom a tvoriť čierny precipitát. Injekčné ihly, injekčné striekačky, katétre alebo infúzne súpravy obsahujúce hliníkové časti, ktoré môžu prísť do kontaktu s karboplatinou, sa nemajú používať na prípravu a podávanie karboplatiny.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Karboplatina môže spôsobiť poškodenie plodu ak sa podáva gravidnej žene. Embryotoxicita a teratogenita karboplatiny sa preukázala u potkanov, ktorí dostávali liek počas organogenézy. Nevykonali sa žiadne kontrolované štúdie u tehotných žien.

Ak sa tento liek používa počas tehotenstva alebo ak pacientka otehotnela v priebehu liečby týmto liekom, má byť oboznámená s možným rizikom pre plod. Ženy v reprodukčnom veku majú byť upozornené na to, aby predchádzali otehotneniu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa karboplatina vylučuje do ľudského mlieka.

Ak je liečba počas obdobia laktácie nevyhnutná, dojčenie sa má ukončiť.

Fertilita

Gonadálna supresia vedúca k amenoree a azospermii sa môže vyskytnúť u pacientov dostavajúcich antineoplastickú liečbu. Tieto účinky sa javia ako súvisiace s dávkou a dĺžkou liečby a môžu byť ireverzibilné. Kvôli bežne používaným kombináciám niekoľkých antineoplastík je komplikované predpokladať stupeň poškodenia testikulárnych a ovariálnych funkcií, pretože tieto kombinácie komplikujú hodnotenie účinkov jednotlivých látok.

Mužom v plodnom veku, ktorí sú liečení Carboplatin Kabi 10 mg/ml, sa neodporúča splodiť dieťa počas liečby a do 6 mesiacov po ukončení liečby a majú sa informovať o možnosti konzervácie spermií pred začiatkom liečby kvôli novej ireverzibilnej neplodnosti spôsobenej karboplatinou.

Ženy v reprodukčnom veku

Ženám v reprodukčnom veku sa má odporučiť, aby neotehotneli. Karboplatina sa nesmie používať u gravidných žien alebo u žien v reprodukčnom veku, ktoré môžu otehotnieť, pokiaľ potenciálne prínosy pre matku neprevýšia možné riziká pre plod. Ak sa liek použije počas gravidity, alebo ak pacientka počas liečby týmto liekom otehotnie, má byť informovaná o možnom riziku pre plod.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Karboplatina nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať

stroje. Karboplatina však môže spôsobiť nauzeu, vracanie, zmeny videnia a ototoxicitu, preto musia byť pacienti upozornení na možné účinky týchto udalostí na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Frekvencia hlásených nežiaducich reakcií je založená na kumulatívnej databáze 1 893 pacientov dostávajúcich karboplatinu v monoterapii a na skúsenostiach po uvedení lieku na trh.

Zoznam je uvedený podľa triedy orgánových systémov, preferovaných výrazov MedDRA a frekvencie s použitím nasledujúcich kategórií frekvencií:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

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

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	MedDRA výraz
Infekcie a nákazy	Časté	Infekcie*
	Neznáme	Pneumónia
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Menej časté	S liečbou súvisiace sekundárne malignity
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Trombocytopénia, neutropénia, leukopénia, anémia
	Časté	Hemorágia*
	Zriedkavé	Febrilná neutropénia
	Neznáme	Útlm kostnej drene, hemolyticko-uremický syndróm
Poruchy imunitného systému	Časté	Precitlivosť, reakcia anafylaktoidného typu
	Zriedkavé	Anafylaxia, anafylaktický šok, angioedém
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Hyperurikémia
	Zriedkavé	Anorexia, hyponatriémia
	Neznáme	Dehydratácia, Syndróm nádorového rozpadu
Poruchy nervového systému	Časté	Periférna neuropatia, parestézia, zníženie hlbokých šľachových reflexov, senzorká porucha, dyzegúzia
	Veľmi zriedkavé	Cievna mozgová príhoda*
	Neznáme	Syndróm reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (RPLS)
Poruchy oka	Časté	Porucha zraku, zriedkavé prípady straty videnia

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	MedDRA výraz
	Zriedkavé	Optická neuritída
Poruchy ucha a labyrintu	Veľmi časté	Subklinické zníženie ostrosti sluchu, spočívajúcej v strate sluchu vysokých frekvencií (4000-8000 Hz)
	Časté	Tinitus, Ototoxicita
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Kardiovaskulárna porucha*
	Veľmi zriedkavé	Zlyhanie srdca*
	Neznáme	Kounisov syndróm
Poruchy ciev	Veľmi zriedkavé	Embólia*, hypertenzia, hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Porucha dýchacej sústavy, intersticiálne pľúcne ochorenie, bronchospazmus
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Vracanie, nauzea, bolesť brucha
	Časté	Hnačka, zápcha, mukozitída
	Neznáme	Stomatitída, pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zriedkavé	Závažné poškodenie funkcie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Alopécia, porucha kože, urtikária, vyrážka, erytém, pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Porucha kostrovej sústavy
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Urogenitálna porucha
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Asténia
	Časté	Syndróm podobný chrípke
	Menej časté	horúčka a triaška bez dôkazu infekcie, nekróza v mieste injekcie, reakcia v mieste injekcie, extravazácia v mieste injekcie, erytém v mieste injekcie, nepokoj

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	MedDRA výraz
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi Časté	Znížený renálny klírens kreatinínu, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, abnormality pečenevých funkčných testov, znížená hladina sodíka v krvi, znížená hladina draslíka v krvi, znížená hladina vápnika v krvi, znížená hladina horčíka v krvi
	Časté	Zvýšený bilirubín v krvi, zvýšený kreatinín v krvi, zvýšená kyselina močová v krvi

*Smrteľné u < 1 %, smrteľné kardiovaskulárne príhody u < 1 % vrátane zlyhania srdca, embólie a cievnej mozgovej príhody.

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

Po podaní karboplatiny v monoterapii alebo v kombinovanej liečbe (nebola zistená príčinná súvislosť) sa hlásili sekundárne malignity (vrátane promyelocytovovej leukémie, ktorá sa objavila 6 rokov po monoterapii karboplatinou a predchádzajúcej rádioterapii).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Myelosupresia je toxicitou limitujúcou dávku karboplatiny. U pacientov s normálnymi východiskovými hodnotami sa trombocytopenia s počtom krvných doštičiek do 50 000/mm vyskytuje u 25 % pacientov, neutropénia s počtom granulocytov do 1 000/mm³ sa vyskytuje u 18 % pacientov a leukopénia s počtom bielych krviniek do 2 000/mm³ u 14 % pacientov. Maximálny pokles sa zvyčajne pozoruje na 21. deň.

Myelosupresia sa môže zhoršiť kombináciou karboplatiny s inými myelosupresívnymi zlúčeninami alebo formami liečby.

Myelosupresia je závažnejšia u pacientov s predchádzajúcou liečbou, hlavne u pacientov s predchádzajúcou liečbou cisplatinou a u pacientov s poškodenou funkciou obličiek. U pacientov so zlým zdravotným stavom sa vyskytla tiež zvýšená leukopénia a trombocytopenia. Tieto účinky, aj keď zvyčajne reverzibilné, vyústili do infekcií u 4 % pacientov dostávajúcich karboplatinu a do hemoragických komplikácií u 5 % pacientov. Tieto komplikácie viedli k úmrtiu u menej ako 1 % pacientov.

Anémia s hodnotami hemoglobínu do 8 g/dl sa pozorovala u 15 % pacientov s normálnymi východiskovými hodnotami. Výskyt anémie sa zvyšuje so zvyšujúcou expozíciou infúzie karboplatiny.

Poruchy imunitného systému

Alergické reakcie:

Reakcie anafylaktického typu, niekedy smrteľné sa môžu vyskytnúť najčastejšie niekoľko minút po podaní lieku: opuch tváre, dyspnoe, tachykardia, nízky krvný tlak, urtikária, anafylaktický šok a bronchospazmus (pozri časť 4.4).

Tieto reakcie sú podobné ako pri podávaní iných zlúčenín platiny a v prípade ich výskytu je potrebné poskytnúť vhodnú podpornú liečbu.

Poruchy metabolizmu a výživy

Elektrolyty:

Pokles sodíka v sére sa vyskytol u 29 % pacientov, pokles draslíka u 20 % pacientov, vápnika u 22 % pacientov a pokles horčíka v sére u 29 % pacientov. Hlásili sa hlavne prípady včasnej hyponatriémie. Straty elektrolytov sú malé a väčšinou bez akýchkoľvek klinických symptómov.

Neurologické účinky:

Periférna neuropatia (hlavne parestézie a zníženie hlbokých šľachových reflexov) sa po podaní karboplatiny vyskytla u 4 % pacientov. Zdá sa že zvýšené riziko je u pacientov starších ako 65 rokov a u pacientov v minulosti liečených cisplatinou, ako aj u tých, ktorí dostávali dlhodobú liečbu karboplatinou.

Klinicky signifikantné senzorické poruchy (napr. poruchy zraku a zmeny chuti) sa vyskytli u 1 % pacientov.

Celková frekvencia výskytu neurologických vedľajších účinkov sa zdá byť zvýšená u pacientov dostávajúcich kombinovanú liečbu s karboplatinou. Toto môže súvisieť s dlhšou kumulatívnou expozíciou.

Poruchy ucha a labyrintu

Ototoxicita:

Poruchy sluchu bez vplyvu na reč s poškodeniami rozsahu pri vysokej frekvencii (4 000 – 8 000 Hz) zistené z niekoľkých audiometrických vyšetrení s frekvenciou výskytu 15 %. Veľmi zriedkavo sa hlásili prípady hypoakúzie.

U pacientov s poškodeným sluchovým orgánom v súvislosti s predchádzajúcou liečbou cisplatinou sa niekedy vyskytla ďalšia exacerbácia počas liečby karboplatinou.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Vracanie sa vyskytuje u 65 % pacientov a u asi tretiny z týchto pacientov je závažné. Nauzea sa vyskytuje u ďalších 15 % pacientov. Zdá sa, že náchylnejší na vracanie sú pacienti, ktorí už boli liečení (najmä pacienti, ktorí už boli liečení cisplatinou). Nauzea a vracanie sa vo všeobecnosti vyskytnú s omeškaním 6 až 12 hodín po podaní karboplatiny.

Tieto účinky obvykle ustúpia do 24 hodín po liečbe a zvyčajne odpovedajú na antiemetiká (ktoré možno podávať preventívne). Vracanie je pravdepodobnejšie ak sa karboplatina podáva v kombinácii s inými emetogénnymi zlúčeninami.

Iné bolestivé gastrointestinálne poruchy sa vyskytli u 8 % pacientov, hnačka a zápcha u 6 % pacientov.

Poruchy pečene a žľových ciest

U pacientov s normálnymi východiskovými hodnotami boli pozorované zmeny pečeňových funkčných testov vrátane zvýšenia celkového bilirubínu u 5 % pacientov, SGOT u 15 % pacientov a alkalickéj fosfatázy u 24 % pacientov. Zmeny boli zvyčajne mierne až stredne závažné a u polovice pacientov reverzibilné. V obmedzených skupinách pacientov dostávajúcich veľmi vysoké dávky karboplatiny a autológnu transplantáciu kostnej drene sa vyskytli závažne zvýšené hodnoty funkčných pečeňových testov.

Zriedkavé: Po podaní vyššej ako odporúčenej dávky karboplatiny sa vyskytli prípady akútnej nekrózy pečene.

Poruchy obličiek a močových ciest

Pri podávaní zvyčajných dávok sa menej často vyvinula abnormálna funkcia obličiek aj napriek tomu, že sa karboplatina podávala bez hydratácie veľkým objemom tekutín a/alebo bez forsírovanej diurézy. Zvýšenie kreatinínu v sére sa vyskytlo u 6 % pacientov, zvýšenie nitrózomočoviny v krvi u 14 % pacientov a zvýšenie hladiny kyseliny močovej v krvi u 5 % pacientov. Tieto účinky sú zvyčajne

mierne a asi u polovice pacientov reverzibilné. U pacientov dostávajúcich karboplatinu sa klírens kreatinínu javí ako najcitlivejšie meradlo funkcie obličiek. Dvadsaťsedem percent pacientov s východiskovou hodnotou klírensu kreatinínu 60 ml/min alebo vyššou, zaznamenalo jeho zníženie počas liečby karboplatinou. Incidencia a závažnosť nefrotoxicity sa môže zvýšiť u pacientov, ktorí mali pred liečbou karboplatinou porušenú funkciu obličiek. Nie je jasne určené, či môžu byť účinky na renálnu funkciu pozitívne ovplyvnené vhodným hydratačným programom. Zníženie dávky alebo prerušenie liečby je potrebné pri miernej zmene funkcie obličiek (klírens kreatinínu 41 – 59 ml/min) alebo pri závažnej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu 21 – 40 ml/min). Karboplatina je kontraindikovaná u pacientov s klírensom kreatinínu 20 ml/min alebo nižším.

Ďalšie nežiaduce účinky:

Boli zaznamenané akútne sekundárne malignity po kombinovaných liečbach cytostatikami vrátane karboplatiny.

Zriedkavo sa pozorovali alopecia, horúčka a triaška, mukozitída, asténia, nepokoj ako aj dyzegúzia.

Hlásili sa ojedinelé prípady hemolyticko-uremického syndrómu.

Hlásili sa ojedinelé prípady kardiovaskulárnych príhod (zlyhávanie srdca, embólia), ako aj ojedinelé prípady cerebrálnych príhod.

Hlásili sa prípady hypertenzie.

Lokálne reakcie:

Hlásili sa reakcie v mieste podania injekcie (pálenie, bolesť, začervenanie, opuch, urtikária, nekróza v súvislosti s extravazáciou).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Symptómy predávkovania

Počas fázy I klinických skúšaní sa karboplatina podávala v dávkach do 1 600 mg/m² intravenózne v rámci jedného cyklu. Pri tomto dávkovaní sa pozorovali život ohrozujúce hematologické nežiaduce účinky s granulocytopeniou, trombocytopeniou a anémiou. Maximálny pokles hodnôt granulocytov, trombocytov a hemoglobínu sa pozoroval medzi 9. – 25. dňom (medián: 12. – 17. deň). Granulocyty dosiahli hodnoty $\geq 500/\mu\text{l}$ po 8 – 14 dňoch (medián: 11) a trombocyty $\geq 25\ 000/\mu\text{l}$ po 3 – 8 dňoch (medián: 7).

Vyskytli sa aj nasledujúce nehematologické nežiaduce účinky: poruchy funkcie obličiek s 50 % poklesom glomerulárnej filtrácie, neuropatia, ototoxicita, strata zraku, hyperbilirubinémia, mukozitída, hnačka, nauzea a vracanie s bolesťami hlavy, erytém a závažná infekcia. Vo väčšine prípadov boli poruchy sluchu prechodné a reverzibilné.

Liečba predávkovania

Neexistuje žiadne známe antidotum pri predávkovaní karboplatinou. Predpokladané komplikácie z predávkovania budú súvisieť s myelosupresiou a poškodením funkcie pečene a obličiek. Efektívnym spôsobom zvládnutia hematologických nežiaducich účinkov môže byť transplantácia kostnej drene a transfúzie (trombocyty, krv). Použitie vyšších ako odporúčaných dávok karboplatiny bolo spojené so stratou videnia (pozri časť 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, zlúčeniny platiny, ATC kód: L01XA02.

Karboplatina je antineoplastická látka. Jej účinok sa dokázal na niekoľkých líniách myších a ľudských buniek.

Karboplatina má účinok porovnateľný s cisplatinou na široké spektrum nádorov bez ohľadu na miesto implantácie.

Mechanizmus účinku

Techniky alkalického elúcie a štúdie väzby na DNA preukázali kvalitatívne podobné mechanizmy účinku karboplatiny a cisplatiny. Karboplatina, podobne ako cisplatina, vyvoláva zmeny v superhélixe DNA, ktoré zodpovedajú účinku skrátenia DNA.

Pediatrická populácia

Detskí a dospelujúci pacienti: bezpečnosť a účinnosť použitia u detí nebola stanovená (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Opakované dávkovanie počas štyroch za sebou nasledujúcich dní nespôsobilo kumuláciu platiny v plazme.

Biotransformácia

Po podaní karboplatiny je u ľudí konečný polčas eliminácie voľnej ultrafiltrovateľnej platiny približne 6 hodín a karboplatiny asi 1,5 hodiny. V začiatkovej fáze je najväčšia časť voľnej ultrafiltrovateľnej platiny prítomná ako karboplatina. Konečný polčas pre celkovú platinu v plazme je 24 hodín. Približne 87 % platiny v plazme sa viaže na bielkoviny do 24 hodín po podaní.

Eliminácia

Karboplatina sa vylučuje hlavne močom, pričom do 24 hodín sa vylúči asi 70 % podanej platiny. Najväčšia časť lieku sa vylúči počas prvých 6 hodín. Celkový telesný a renálny klírens voľnej ultrafiltrovateľnej platiny koreluje s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie, nie však tubulárnej sekrécie.

Bolo hlásené, že klírens karboplatiny sa u detských a dospelujúcich pacientov (pozri časť 4.2 a 4.4) mení 3- až 4-násobne. Údaje z literatúry naznačujú, že u dospelých pacientov môže funkcia obličiek prispieť ku zmenám klírnsu karboplatiny.

Linearita/nelinearita

Po podávaní karboplatiny existuje u ľudí lineárna závislosť medzi dávkou a koncentráciou celkovej a voľne ultrafiltrovateľnej platiny v plazme. Plocha pod krivkou závislosti koncentrácie celkovej platiny v plazme od času vykazuje tiež lineárnu závislosť od veľkosti dávky pri klírnsu kreatinínu ≥ 60 ml/min.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Preukázalo sa, že u potkanov je karboplatina embryotoxická a teratogénna. Je mutagénna *in vivo* a *in vitro*, a hoci sa neštudoval jej karcinogénny potenciál, zlúčeniny s podobným mechanizmom účinku a mutagenitou sú karcinogénne.

Štúdie toxicity preukázali, že extravazálne podanie karboplatiny spôsobuje nekrózu tkanív.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Karboplatina môže interagovať s hliníkom a tvoriť čierny precipitát. Injekčné ihly, injekčné striekačky, katétre alebo infúzne súpravy obsahujúce hliníkové časti, ktoré môžu prísť do kontaktu s karboplatinou, sa nemajú používať na prípravu a podávanie karboplatiny. Precipitácia môže viesť k zníženiu antineoplastickej aktivity.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené

2 roky

Po zriedení

Chemická a fyzikálna stabilita pred použitím, po zriedení v 5 % glukóze, bola preukázaná počas 96 hodín pri 2 °C až 8 °C a 96 hodín pri 20 °C až 25 °C.

Chemická a fyzikálna stabilita pred použitím, po zriedení v 0,9% chloride sodnom, bola preukázaná počas 24 hodín pri 2 °C až 8 °C a počas 8 hodín pri 20 °C až 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností by nemali prekročiť 24 hodín pri 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie vykonalo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorené injekčné liekovky: Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Po zriedení: Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

5 ml/15 ml/45 ml/60 ml infúzneho koncentráту v injekčnej liekovke z bezfarebného skla typu I (Ph. Eur.) s gumovou zátkou flurotec a každá veľkosť balenia má zelený/modrý/červený alebo žltý flip-off uzáver. Každá injekčná liekovka môže mať ochranné tesnenie a môže/nemusi byť zabalená v obale z plastu.

Veľkosť balenia:

1 injekčná liekovka

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek je len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

Pokyny na riedenie

Liek sa musí pred infúziou zriediť 5 % injekčným roztokom glukózy alebo 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného na koncentráciu od 0,5 mg/ml (500 mikrogramov/ml).

Roztok sa má pred podaním vizuálne skontrolovať či neobsahuje pevné častičky alebo zmenu sfarbenia. Roztok sa má použiť len ak je číry a bez viditeľných častíc.

Pokyny na bezpečné zaobchádzanie s cytostatikami:

1. Karboplatinu majú pripraviť na podanie len kvalifikovaní pracovníci, ktorí boli vyškolení v oblasti bezpečného používania chemoterapeutík.
2. Táto činnosť sa má vykonávať vo vyhradenom priestore.
3. Majú sa používať ochranné rukavice, maska na tvár a ochranné oblečenie.
4. Je potrebné postupovať opatrne, aby sa zabránilo náhodnému kontaktu lieku s očami. V prípade kontaktu s očami ich opláchnite vodou a/alebo fyziologickým roztokom.
5. Tehotné pracovníčky nemajú zaobchádzať s cytostatikami.
6. Likvidácii predmetov použitých na prípravu cytostatík (injekčné striekačky, injekčné ihly, atď.) sa má venovať náležitá pozornosť a postupovať opatrne. Zvyšný a biologický materiál sa môže zlikvidovať tak, že sa umiestni do polyetylénového vrecúška s dvojitým tesnením a spáli sa pri teplote 1 000 °C.
7. Pracovná plocha má byť pokrytá absorbujúcim jednorazovým papierom s vrstvou z plastu.
8. Na všetky injekčné striekačky a súpravy použité konektor luer-lock. Odporúča sa použiť hrubé injekčné ihly, aby sa minimalizoval tlak a možnosť tvorby aerosólov. Tvorbu aerosólov možno tiež znížiť použitím odvzdušňovacej ihly.

Kontaminácia

V prípade kontaktu Carboplatin Kabi s očami alebo pokožkou, opláchnite zasiahnuté miesto veľkým množstvom vody a/alebo fyziologického roztoku. Prechodný pocit pichania kože sa môže liečiť šetrným krémom. Pri zasiahnutí očí sa má vyhľadať pomoc lekára.

Likvidácia

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0165/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21.3.2012
Dátum posledného predĺženia lieku: 18.05.2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2022