

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Carboplatin Accord 10 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml koncentráta na infúzny roztok obsahuje 10 mg karboplatiny.

Každá 5 ml injekčná liekovka obsahuje 50 mg karboplatiny.

Každá 15 ml injekčná liekovka obsahuje 150 mg karboplatiny.

Každá 45 ml injekčná liekovka obsahuje 450 mg karboplatiny.

Každá 60 ml injekčná liekovka obsahuje 600 mg karboplatiny.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.

Číry, bezfarebný až mierne žltkastý roztok bez častíc.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Carboplatin Accord je indikovaný u dospelých na liečbu:

1. pokročilého ovariálneho karcinómu epitelového pôvodu ako:
 - a. liečba prvej línie
 - b. liečba druhej línie po zlyhaní inej liečby
2. malobunkového karcinómu pľúc.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Podávanie:

Odporúčaná dávka karboplatiny u doteraz neliečených dospelých pacientov s normálnou funkciou obličiek, t.j. klírens kreatinínu > 60 ml/min, je 400 mg/m² ako jednorazová krátkodobá i.v. dávka, podaná infúzne počas 15 až 60 minút. Alternatívne možno na výpočet dávky možno tiež použiť nižšie uvedenú Calvertovu rovnicu:

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

Dávka (mg) = cieľová AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]		
Cieľová AUC	Plánovaná chemoterapia	Stav liečby pacienta
5 – 7 mg/ml .min	monoterapia karboplatinou	doteraz neliečený
4 – 6 mg/ml .min	monoterapia karboplatinou	už liečený

4 – 6 mg/ml .min	karboplatina plus cyklofosamid	doteraz neliečený
------------------	--------------------------------	-------------------

Poznámka: Pomocou Calvertovej rovnice sa celková dávka karboplatiny vypočíta v mg, nie v mg/m².

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

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

Na úpravu dávky a naplánovanie liečby karboplatinou v budúcnosti sa počas úvodnej liečby odporúča každý týždeň zisťovať maximálny hematologický pokles pomocou krvného obrazu

Injekčné ihly alebo intravenózne súpravy obsahujúce hliníkové časti, ktoré môžu prísť do styku s injekciou karboplatiny, sa nemajú používať na prípravu alebo podávanie lieku. Hliník reaguje s injekciou karboplatiny, čo spôsobuje tvorbu zrazenín a/alebo stratu potencie.

Pri príprave a podávaní sa musia dodržiavať bezpečnostné opatrenia pre nebezpečné látky. Prípravu musia vykonávať pracovníci, ktorí boli školení o bezpečnom používaní a nosia ochranné rukavice, tvárovú masku a ochranný odev.

Porucha funkcie obličiek:

U pacientov s poruchou funkciou obličiek sa má dávka karboplatiny znížiť (pozri Calvertovu rovnicu) a sledovať najnižšie hodnoty hematologických parametrov a funkcia obličiek.

Pacienti s hodnotami klírensu kreatinínu menej ako 60 ml/min sú vystavení zvýšenému riziku závažnej myelosupresie. Časť výskytu závažnej leukopénie, neutropénie alebo trombocytopénie bola udržiavaná na úrovni približne 25 % pri nasledujúcich odporúčaniach dávkovania:

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

Neexistujú dostatočné údaje o použití injekcie karboplatiny u pacientov s kreatinínom 15 ml/min alebo nižším, aby sa umožnilo odporúčanie na liečbu.

Všetky vyššie uvedené odporúčania týkajúce sa dávkovania sa vzťahujú na počiatkový priebeh liečby. Následné dávkovanie sa má upraviť podľa tolerancie pacienta a na prijateľnú úroveň myelosupresie.

Kombinovaná liečba:

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

Staršia populácia:

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť karboplatiny u detí a dospievajúcich neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Nie sú k dispozícii dostatočné informácie na poskytnutie odporúčania dávkovania u pediatrických pacientov.

Spôsob podávania

Carboplatin Accord sa má podávať iba intravenóznou cestou. Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Karboplatina je kontraindikovaná:

- pri precitlivenosti na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- u pacientov so závažnou myelosupresiou
- u pacientov s preexistujúcou poruchou funkcie obličiek (s klírensom kreatinínu ≤ 30 ml za minútu), ak podľa úsudku lekára a pacienta neprevažujú možné prínosy liečby prípadné riziká
- u pacientov s krvácajúcimi nádormi
- pri súbežnom použití s očkovacou látkou proti žltej zimnici (pozri časť 4.5)
- u pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla závažná alergická reakcia na iné zlúčeniny obsahujúce platínu.

Úprava dávkovania môže umožniť použitie v prípade miernej poruchy funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Karboplatina sa má podávať len pod dohľadom kvalifikovaného lekára, ktorý má skúsenosti s používaním chemoterapeutík. Diagnostické a liečebné zariadenia majú byť ihneď pripravené na riadenie liečby a možné komplikácie.

Periférny krvný obraz, neurologické vyšetrenia, renálne a hepatálne funkcie je potrebné pozorne sledovať. Krvný obraz sa má vykonať pred začiatkom liečby karboplatinou a potom v týždenných intervaloch. Liečba sa má prerušiť, ak sa objaví abnormálna znížená aktivita v kostnej dreni alebo abnormálna funkcia obličiek alebo pečene.

Cykly s karboplatinou sa vo všeobecnosti nemajú opakovať častejšie ako každé 4 týždne, aby sa zaistil výskyt najnižšej hodnoty krvného obrazu a došlo k jeho obnove na uspokojivú úroveň.

Výskyt, závažnosť a predlžovanie toxicity je pravdepodobne väčšie u pacientov, ktorí boli predtým v rozsiahlej miere liečení liekom na svoju chorobu alebo cisplatinou, majú zlý zdravotný stav a sú vekovo starší. Parametre funkcie obličiek sa majú posúdiť pred liečbou, počas liečby a po liečbe karboplatinou.

Hematologická toxicita

Leukopénia, neutropénia a trombocytopénia sú závislé od dávky a obmedzenia dávky. Počas liečby karboplatinou je potrebné sledovať periférny krvný obraz. Ten bude sledovať toxicitu a pomôže určiť najnižšiu hodnotu (nadir) a obnovu hematologických parametrov a pomôže pri následných úpravách dávkovania. Medián dňa najnižšej hodnoty je 21. deň u pacientov, ktorí dostávajú karboplatínu v monoterapii, a 15. deň u pacientov, ktorí dostávajú karboplatínu v kombinácii s inými chemoterapeutickými látkami. Vo všeobecnosti sa jednorazové prerušované cykly karboplatiny nemajú opakovať, kým sa počet leukocytov, neutrofilov a krvných doštičiek nevráti do normálu. Najnižšie hodnoty krvných doštičiek sú zvyčajne pozorované medzi 14. a 21. dňom počiatočnej liečby. Ak hodnoty neutrofilov klesnú pod 2000 buniek/mm³ alebo krvné doštičky sú nižšie ako 100 000 buniek/mm³, potom je potrebné zvážiť odloženie liečby karboplatinou až do zjavnej obnovy

kostnej drene. Táto obnova zvyčajne trvá 5 až 6 týždňov. Pre následnú liečbu môžu byť potrebné transfúzie a odporúča sa zníženie dávky.

Pacienti so závažnou a pretrvávajúcou myelosupresiou sú vystavení vysokému riziku infekčných komplikácií vrátane fatálnych následkov (pozri časť 4.8). Ak nastane ktorákoľvek z týchto udalostí, podávanie karboplatiny sa má prerušiť a má sa zvážiť úprava dávky alebo ukončenie podávania lieku.

Myelosupresia v dôsledku liečby karboplatinou úzko súvisí s renálnym klírensom lieku. Preto u pacientov s abnormálnou funkciou obličiek alebo u pacientov súbežne liečených nefrotoxickými liekmi, môže byť myelosupresia, najmä trombocytopenia, závažnejšia a dlhšie trvajúca. Počiatočné dávky karboplatiny v týchto skupinách pacientov sa majú primerane znížiť (pozri časť 4.2) a účinky je potrebné dôkladne sledovať častým krvným obrazom medzi jednotlivými cyklami.

Myelosupresívne účinky môžu byť prídavné k účinkom súbežnej chemoterapie. Kombinovaná liečba s inými myelosupresívnymi liekmi si môže vyžadovať úpravu dávkovania/načasovania harmonogramov, aby sa minimalizovali prídavné účinky.

Anémia je častá a kumulatívna, zriedkavo si však vyžaduje transfúziu.

U pacientov liečených karboplatinou bola hlásená hemolytická anémia s prítomnosťou sérologických liekmi vyvolaných protilátok. Takýto prípad môže byť smrteľný.

Benígne, maligne a nešpecifikované novotvary (vrátane cýst a polypov)

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

Hemolyticko-uremický syndróm (HUS)

Hemolyticko-uremický syndróm (HUS) je život ohrozujúci vedľajší účinok. Karboplatina sa má prerušiť pri prvých prejavoch akýchkoľvek dôkazov o mikroangiopatickej hemolytickej anémii, ako je rýchlo klesajúci hemoglobín so sprievodnou trombocytopeniou, zvýšenie sérového bilirubínu, sérového kreatinínu, močovinového dusíka v krvi alebo LDH. Zlyhanie obličiek nemusí byť reverzibilné ani po ukončení liečby a môže byť potrebná dialýza.

Alergické reakcie

Tak ako pri iných liekoch na báze platiny, môžu sa objaviť alergické reakcie najčastejšie počas podávania a vyžadujú prerušenie infúzie. Pacienti musia byť pozorne sledovaní a v takýchto prípadoch sa musí začať aj vhodná symptomatická liečba (vrátane antihistaminík, adrenalínu a/alebo glukokortikoidov). Skrížené reakcie, niekedy smrteľné, boli hlásené pre všetky zlúčeniny platiny (pozri časti 4.3 a 4.8).

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

Renálna toxicita

Počas liečby karboplatinou môže dôjsť k zhoršeniu funkcie obličiek. Incidencia a závažnosť nefrotoxicity sa môže zvýšiť u pacientov, ktorí majú pred liečbou karboplatinou poruchu funkcie obličiek. Nie je jasné, či by vhodný hydratačný program mohol prekonať takýto účinok, ale v prípade závažnej zmeny vo funkcii obličiek je potrebné zníženie dávky alebo prerušenie liečby. Porucha funkcie obličiek je pravdepodobnejšie u pacientov, ktorí v minulosti mali nefrotoxicitu v dôsledku liečby cisplatinou.

Venookluzívne ochorenie pečene

Boli hlásené prípady hepatálnej venookluzívnej choroby (sínusový obštrukčný syndróm), z ktorých niektoré boli smrteľné. U pacientov je potrebné sledovať prejavy a príznaky abnormálnej funkcie pečene alebo portálnej hypertenzie, ktoré zjavne nevyplyvajú z pečeneových metastáz.

Syndróm z rozpadu nádoru (TLS)

Pri následných skúsenostiach v praxi bol u pacientov po použití samotnej karboplatiny alebo v kombinácii s inými chemoterapeutikami hlásený syndróm z rozpadu nádoru (TLS). Pacient s vysokým rizikom TLS, ako sú pacienti s vysokou proliferatívnou mierou, vysokým nádorovým zaťažením a vysokou citlivosťou na cytotoxické lieky, musí byť pozorne sledovaný a musia byť prijaté primerané opatrenia.

Neurotoxicita

Hoci periférna neurotoxicita je všeobecne bežná a mierna, obmedzená na parestéziu a zníženie osteotínových reflexov, jej frekvencia je zvýšená u pacientov starších ako 65 rokov a/alebo u pacientov už liečených cisplatinou. Sledovanie a neurologické vyšetrenia sa majú vykonávať v pravidelných intervaloch.

Po použití karboplatiny vo vyšších dávkach ako sú odporúčané u pacientov s poškodením funkcie obličiek, boli hlásené poruchy zraku vrátane straty videnia. Zrak sa celkovo obnoví úplne alebo výrazne zlepši počas niekoľkých týždňov po ukončení podávania týchto vysokých dávok.

Syndróm reverzibilnej posteriornej leukoencefalopatie (RPLS)

Prípady syndrómu reverzibilnej posteriornej 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 záchvaty, hypertenziu, bolesti hlavy, zmätenosť, slepotu a iné poruchy videnia a neurologické poruchy (pozri časť 4.8). Diagnóza RPLS je založená na potvrdení zobrazovacím vyšetrením mozgu, predovšetkým MRI (magnetická rezonancia).

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 je potrebné zvážiť funkciu obličiek.

Funkcie sluchu

Počas liečby karboplatinou boli hlásené poruchy sluchu. Ototoxicita môže byť u detí výraznejšia a je pravdepodobnejšia u pacientov, ktorí boli predtým liečení cisplatinou. Majú sa zvážiť audiogramy.

Prípady straty sluchu s oneskoreným nástupom boli hlásené u pediatrických pacientov. V tejto populácii sa odporúča dlhodobé následné audiometrické sledovanie.

Iné

Očkovanie živými alebo živými oslabenými očkovacími látkami u pacientov s imunitným systémom oslabeným chemoterapeutickými látkami vrátane karboplatiny môže viesť k závažným alebo smrteľným infekciám. U pacientov liečených karboplatinou sa má vyhnúť očkovaniu živými očkovacími látkami. Môžu sa podávať usmrtené alebo inaktivované očkovacie látky, odpoveď na

takéto vakcíny však môže byť znížená.

Pri príprave a podávaní karboplatiny sa nesmie používať vybavenie obsahujúce hliník (pozri časť 4.5).

Karcinogenita karboplatiny sa neskúmala, no boli hlásené karcinogénne vlastnosti zlúčenín s podobnými mechanizmami a mutagenitou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Karboplatina môže navzájom reagovať s hliníkom a tvoriť čierny precipitát. Injekčné ihly, injekčné striekačky, katetre alebo intravenózne súpravy obsahujúce hliníkové časti, ktoré môžu prísť do kontaktu s karboplatinou, sa nemajú používať na prípravu alebo podávanie lieku.

Vzhľadom na zvýšenie trombotického rizika v prípadoch nádorových ochorení je časté používanie antikoagulačnej liečby. Vysoká intraindividuálna variabilita koagulability počas ochorení a možnosť interakcie medzi perorálnymi antikoagulantmi a protinádorovou chemoterapiou si môže vyžadovať zvýšenie frekvencie monitorovania INR, ak je pacient liečený perorálnymi antikoagulantmi

Súbežné použitie je kontraindikované

Očkovacia látka proti žltej zimnici: riziko generalizovanej smrteľnej choroby (pozri časť 4.3).

Súbežné použitie sa neodporúča

- Živé oslabené očkovacie látky (okrem žltej zimnice): Riziko systémovej, potenciálne smrteľnej choroby. Zvýšené riziko je u pacientov s imunitným systémom oslabeným základným ochorením. Ak je k dispozícii, použite inaktivovanú očkovaciu látku (poliomyelitída).
- Fenytoín, fosfenytoín: Riziko exacerbácie kŕčov (vyplývajúce z poklesu tráviacej absorpcie fenytoínu cytotoxickým liekom), riziko zvýšenia toxicity alebo straty účinnosti cytotoxického lieku (v dôsledku zvýšeného hepatálneho metabolizmu fenytoínom).

Je potrebné zvážiť súbežné použitie

- Cyklosporín (a extrapoláciou takrolimu a sirolimu): Nadmerná imunosupresia s rizikom lymfoproliferácie.
- Súbežná liečba nefrotoxickými alebo ototoxickými liekmi, ako sú aminoglykozidy, vankomycín, kapreomycín a diuretiká, môže viesť k zvýšeniu alebo zhoršeniu toxicity, najmä u pacientov s renálnym zlyhaním, v dôsledku zmien renálneho klírensu indukovaných karboplatinou.
- Slučkové diuretiká: K súbežnému podávaniu karboplatiny so slučkovým diuretikom je potrebné pristupovať opatrne kvôli kumulatívnej nefrotoxickosti a ototoxickosti.

Kombinovaná liečba s inými myelosupresívnymi látkami môže vyžadovať zmeny dávkovania alebo opätovné naplánovanie dávok, aby sa minimalizovali prídavné myelosupresívne účinky.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Ženám v plodnom veku sa má odporučiť, aby sa počas liečby karboplatinou vyvarovali otehotneniu a aby používali účinnú metódu antikoncepcie počas liečby karboplatinou a minimálne 6 mesiacov po podaní poslednej dávky.

Mužom v pohlavne zrelom veku liečeným karboplatinou sa odporúča používať účinné antikoncepčné opatrenia a nesplodiť dieťa počas liečby a až 3 mesiace po jej ukončení.

Gravidita

Nevykonalí sa žiadne kontrolované štúdie u tehotných žien. Existuje podozrenie, že karboplatina spôsobuje závažné vrodené chyby poškodenia, ak sa podáva počas gravidity (pozri časť 5.3).

Muži aj ženy liečení karboplatinou majú byť informovaní o možnom riziku nežiaducich účinkov na reprodukciu (pozri časť 5.3). Karboplatina sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ si klinický stav ženy nevyžaduje liečbu karboplatinou.

Dojčenie

Karboplatina a jej aktívne metabolity boli identifikované v materskom mlieku liečených matiek. Vzhľadom na možnosť závažných nežiaducich reakcií u dojčiat sa má dojčenie prerušiť počas liečby a 1 mesiac po poslednej dávke alebo sa má prerušiť liečba so zohľadnením dôležitosti lieku pre matku.

Fertilita

Liečba karboplatinou môže ovplyvniť fertilitu mužov a žien. Muži aj ženy sa majú pred liečbou karboplatinou poradiť o zachovaní plodnosti.

Gonadálna supresia vedúca k amenoree alebo azospermii sa môže vyskytnúť u pacientov liečených antineoplastickou liečbou a pacienti užívajúci karboplatinu majú byť na tieto možnosti upozornení. Tieto účinky sa javia ako súvisiace s dávkou a dĺžkou liečby a môžu byť nezvratné. Kvôli bežne používaným kombináciám niekoľkých antineoplastík je komplikované predpokladať stupeň poškodenia testikulárnych alebo ovariálnych funkcií, čo sťažuje posúdenie účinkov jednotlivých látok.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Frekvencia hlásených nežiaducich reakcií je založená na kumulatívnej databáze u 1 893 pacientov, ktorí dostávali injekciu karboplatiny v monoterapii, a skúsenostiach po uvedení lieku na trh.

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

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

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

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

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

Neznáme (z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Termín MedDRA
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Neznáme	Liečba sekundárnej malignity
Infekcie a nákazy	Časté	Infekcie*
	Neznáme	Pneumónia

Poruchy krvi a lymfatického systému ^a	Veľmi časté	Trombocytopénia, neutropénia, leukopénia, anémia
	Časté	Hemorágia*
	Neznáme	Útlm kostnej drene, febrilná neutropénia, hemolyticko-uremický syndróm (HUS), hemolytická anémia ^a , **
Poruchy imunitného systému ^a	Časté	Precitlivenosť, reakcia anafylaktoidného typu
	Zriedkavé	Angioedém
Poruchy metabolizmu a výživy ^a	Neznáme	Dehydratácia, anorexia, syndróm z rozpadu nádoru, hyponatrémia
Poruchy nervového systému	Časté	Periférna neuropatia ^a , parestézia ^a , zníženie osteotínových reflexov ^a , senzorická porucha ^a , dysgeúzia
	Neznáme	Mozgovocievna príhoda* Syndróm reverzibilnej posteriornej leukoencefalopatie (RPLS) ^a , encefalopatia
Poruchy oka	Časté	Poruchy videnia (vrátane zriedkavých prípadov straty zraku) ^a
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Ototoxicita ^a
Poruchy srdca	Časté	Kardiovaskulárna porucha*,
	Neznáme	Zlyhanie srdca*, Kounisov Syndróm (vazospastická alergická angína)
Poruchy ciev	Neznáme	Embólia*, hypertenzia, hypotenzia,
Poruchy pečene a žlčových ciest	Neznáme	Venooklúzívne ochorenie** ^a
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Respiračné poruchy, intersticiálna choroba pľúc, bronchospazmus
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Vracanie, nauzea, bolesť brucha
	Časté	Hnačka, zápcha, porucha slizníc
	Neznáme	Stomatitída, pankreatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Alopecia, porucha kože

	Zriedkavé	Exfoliatívna dermatitída
	Neznáme	Žihľavka, vyrážka, erytém, svrbenie
Poruchy kostrového svalstva a spojivového tkaniva	Časté	Porucha kostrového svalstva
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Urogenitálna porucha
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania lieku	Časté	Asténia
	Neznáme	Nekróza v mieste vpichu injekcie, reakcia v mieste vpichu, extravazácia v mieste vpichu, erytém v mieste vpichu, malátnosť
	Časté	Zvýšený bilirubín v krvi, zvýšenie kreatinínu v krvi, zvýšenie hladiny kyseliny močovej v krvi
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Znížená hladina kreatinínu v krvi, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, abnormálna funkcia pečene, pokles obsahu sodíka v krvi, pokles obsahu draslíka v krvi, pokles obsahu vápnika v krvi, pokles obsahu horčíka v krvi.
	Časté	Zvýšený bilirubín v krvi, zvýšenie kreatinínu v krvi, zvýšenie hladiny kyseliny močovej v krvi

* Smrteľné u <1%, fatálne kardiovaskulárne príhody s <1 % zahŕňali srdcové zlyhanie, embóliu a kombinovanú cerebrovaskulárnu príhodu.

** Vráťane smrteľných príhod

^a Pozri časť 4.4

Poruchy krvného a lymfatického systému

Myelosupresia je toxicita limitujúca dávku karboplatiny. U pacientov s normálnymi východiskovými hodnotami sa u 25 % pacientov vyskytla trombocytopenia s počtom krvných doštičiek pod 50 000/mm³, neutropénia s počtom granulocytov pod 1 000/mm³ u 18 % pacientov a leukopénia s počtom krvných doštičiek pod 2 000/mm³ u 14 % pacientov. Najnižšia hodnota (nadir) sa zvyčajne vyskytuje 21. deň. Myelosupresia sa môže zhoršiť kombináciou injekcie karboplatiny s inými myelosupresívnymi zlúčeninami alebo formami liečby.

Myelotoxicita je závažnejšia u už liečených pacientov, najmä u pacientov, ktorí boli predtým liečení liekom cisplatina a u pacientov s poškodenou funkciou obličiek. U pacientov so zlým zdravotným stavom sa tiež vyskytla zvýšená leukopénia a trombocytopenia. Tieto účinky, aj keď zvyčajne vratné, vyústili do infekčných a hemoragických komplikácií u 4 % a 5 % pacientov, ktorí dostávali injekciu karboplatiny. Tieto komplikácie viedli k smrti u menej ako 1 % pacientov.

Anémia s hodnotami hemoglobínu menej ako 8 g/dl bola pozorovaná u 15 % pacientov s normálnymi východiskovými hodnotami. Výskyt anémie sa zvyšuje so zvyšujúcou sa expozíciou injekcie

karboplatiny.

Myelosupresia môže byť závažnejšia a dlhšie trvajúca u pacientov s poškodením funkcie obličiek, rozsiahlou predchádzajúcou liečbou, zlým zdravotným stavom a u pacientov starších ako 65 rokov.

Pri maximálnych tolerovaných dávkach karboplatiny podávaných v monoterapii sa u približne tretiny pacientov vyskytla trombocytopenia s najnižšou hodnotou krvných doštičiek menej ako $50 \times 10^9/l$. Najnižšia hodnota sa obvykle vyskytuje medzi 14. a 21. dňom s návratom k pôvodným hodnotám do 35 dní od začatia liečby.

U približne 20 % pacientov sa vyskytla aj leukopénia, avšak návrat k pôvodným hodnotám odo dňa najnižšej hodnoty (14. – 28. deň) môže prebiehať pomalšie a zvyčajne nastane do 42 dní od začatia liečby. Približne u pätiny pacientov sa vyskytla neutropénia s počtom granulocytov menej ako $1 \times 10^9/l$. Hodnoty hemoglobínu do 9,5 mg/100 ml bola pozorovaná u 48 % pacientov s normálnymi východiskovými hodnotami.

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

Boli hlásené sekundárne akútne malignity po cytostatických kombinovaných terapiách obsahujúcich karboplatinu.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Veľmi zriedkavé: Pľúcna fibróza, prejavujúca sa stiesnenosťou v hrudníku a dýchavičnosťou. Toto je potrebné zvážiť, ak je vylúčený pľúcny stav precitlivenosti (pozri všeobecné poruchy nižšie).

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Vracanie sa vyskytuje u 65 % pacientov, z ktorých jedna tretina je závažná. Nauzea sa vyskytuje pri ďalších 15 %. Zdá sa, že sa vracanie vyskytuje častejšie u pacientov, ktorí už boli liečení (najmä u pacientov, ktorí boli liečení cisplatinou). Nauzea a zvracanie sa vo všeobecnosti vyskytnú s omeškaním 6 až 12 hodín po podaní karboplatiny, sú ľahko kontrolované alebo sa im môže predchádzať antiemetikami a ustúpia do 24 hodín. Zvracanie je pravdepodobnejšie, keď sa injekcia karboplatiny podáva v kombinácii s inými emetogénnymi zlúčeninami.

Ostatné gastrointestinálne ťažkosti zodpovedali bolesti u 8 % pacientov, hnačke a zápche u 6 % pacientov. Boli hlásené aj kŕče.

Poruchy nervového systému

Periférna neuropatia (predovšetkým parestézia a zníženie osteotínových reflexov) sa vyskytla u 4 % pacientov, ktorým bola podaná injekcia karboplatiny. Pacienti starší ako 65 rokov a pacienti, ktorí boli v minulosti liečení cisplatinou, ako aj pacienti, ktorí dostávali dlhodobú liečbu injekciou karboplatiny, sú vystavení väčšiemu riziku.

Klinicky významné senzorické poruchy (t.j. poruchy zraku a zmeny chuti) sa vyskytli u 1 % pacientov.

Celková frekvencia neurologických vedľajších účinkov sa zdá byť zvýšená u pacientov užívajúcich injekciu karboplatiny v kombinácii s inými liekmi. Môže to súvisieť aj s dlhšou kumulatívnou expozíciou. Parastéza prítomná pred liečbou, najmä ak je spôsobená cisplatinou, môže počas liečby karboplatinou pretrvávať alebo sa zhoršovať (pozri časť 4.4).

Poruchy oka

Poruchy videnia, vrátane straty zraku, sú zvyčajne spojené s liečbou vysokými dávkami u pacientov s

poruchou funkcie obličiek.

Poruchy ucha a labyrintu

Veľmi časté: U 15 % pacientov sa vyskytol subklinický pokles ostrosti sluchu vo vysokofrekvenčnom rozsahu (4000 – 8000 Hz) zistený z audiogramu. Vyskytli sa veľmi zriedkavé prípady hypoakúzie.

Časté:

Tinnitus bol tiež často hlásený. Strata sluchu v dôsledku liečby cisplatinou môže spôsobiť pretrvávajúce alebo zhoršujúce sa príznaky. Pri vyšších ako odporúčaných dávkach, v kombinácii s inými ototoxickými látkami, boli u pediatrických pacientov pri podávaní karboplatiny hlásené klinicky významné straty sluchu.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Bola pozorovaná zmena funkcie pečene u pacientov s normálnymi východiskovými hodnotami vrátane zvýšenia celkového bilirubínu u 5 %, SGOT u 15 % a alkalickéj fosfatázy u 24 % pacientov. Tieto zmeny boli spravidla mierne a reverzibilné u približne jednej polovice pacientov.

V obmedzených skupinách pacientov, ktorí dostávali veľmi vysoké dávky injekcie karboplatiny a autológnu transplantáciu kostnej drene, sa vyskytli závažné zvýšené hodnoty funkčných pečeňových testov.

Prípady akútnej, fulminantnej nekrózy buniek pečene sa vyskytli po podaní vysokej dávky karboplatiny.

Veľmi časté: Hodnoty alkalickéj fosfatázy sa zvyšujú častejšie ako SGOT, SGPT alebo celkový bilirubín. Väčšina týchto abnormalít počas liečby spontánne ustúpi.

Zriedkavé: Po podaní vyšších dávok karboplatiny, ako je odporúčané, bola hlásená závažná hepatálna dysfunkcia (vrátane akútnej nekrózy pečene).

Poruchy obličiek a močových ciest

Pri podávaní zvyčajných dávok bol vývoj abnormálnej funkcie obličiek neobvyklý, a to aj napriek tomu, že injekcia karboplatiny sa podávala bez hydratácie veľkým objemom tekutín a/alebo forsírovanej diurézy. Zvýšenie kreatinínu v sére sa vyskytuje u 6 % pacientov, zvýšenie nitrózomočoviny v krvi u 14 % a kyseliny močovej u 5 % pacientov. Tieto zmeny sú spravidla mierne a reverzibilné u približne jednej polovice pacientov. Klírens kreatinínu sa ukázal ako najcitlivejším opatrením funkcie obličiek u pacientov, ktorí dostávajú injekciu karboplatiny. Dvadsaťsedem percent (27 %) pacientov, ktorí majú východiskovú hodnotu 60 ml/min alebo viac, zaznamenali zníženie klírensu kreatinínu počas injekčnej liečby karboplatinou. Zhoršenie funkcie obličiek je pravdepodobnejšie u pacientov, ktorí v minulosti mali nefrotoxickú reakciu v dôsledku liečby cisplatinou.

Veľmi časté: Toxicita obličiek zvyčajne nie je obmedzená dávkou u pacientov dostávajúcich karboplatinu ani nevyžaduje preventívne opatrenia, ako je hydratácia vysokým objemom tekutín alebo forsírovaná diuréza.

Časté: Porucha funkcie obličiek, ako je definované poklesom klírensu kreatinínu pod 60 ml/min.

Poruchy imunitného systému

V priebehu niekoľkých minút po vstreknutí lieku sa môžu vyskytnúť reakcie anafylaktického typu, niekedy smrteľné: edém tváre, dyspnoe, tachykardia, nízky krvný tlak, žihľavka, anafylaktický šok, bronchospazmus.

Bola hlásená tiež horúčka bez zjavnej príčiny.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Bola pozorovaná erytematózna vyrážka, horúčka a svrbenie. Tieto reakcie boli podobné ako reakcie pozorované po liečbe cisplatinou, avšak v niekoľkých prípadoch nebola prítomná skrížená reaktivita.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Zníženie sérového sodíka, draslíka, vápnika a horčíka sa vyskytuje u 29 %, 20 %, 22 % a 29 % pacientov. Boli hlásené najmä prípady skorej hyponatriémie. Straty elektrolytov sú malé a väčšinou trvajú bez akýchkoľvek klinických príznakov.

Poruchy srdca

Boli hlásené ojedinelé prípady kardiovaskulárnych príhod (zlyhávanie srdca, embólia), ako aj ojedinelé prípady cerebrovaskulárnych príhod.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania lieku

Boli hlásené reakcie v mieste vpichu (pálenie, bolesť, začervenanie, opuch, žihľavka, nekróza v súvislosti s extravazáciou).

Občas boli pozorované horúčka, zimnica a mukozitída.

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

Počas klinických skúšok nedošlo k predávkovaniu.

Symptómy:

Symptómy môžu zahŕňať myelosupresiu, poruchu funkcie obličiek, pečene a sluchu. Hlásenia o dávkach do 1 600 mg/m² udávajú pacienti, ktorí sa cítia mimoriadne zle, majú hnačku a rozvíja sa u nich alopecia. Použitie vyšších dávok karboplatiny ako odporúčaných bolo spojené so stratou videnia (pozri časť 4.4).

Liečba:

Pri predávkovaní karboplatinou neexistuje žiadna známa protilátka. Ak je to potrebné, pacient môže potrebovať podpornú liečbu súvisiacu s myelosupresiou, poruchou funkcie obličiek, pečene a sluchu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, zlúčeniny platiny
ATC kód: L01XA02

Karboplatina, podobne ako cisplatina, zasahuje do väzieb DNA a krížení väzieb v bunkách vystavených tomuto lieku. Reaktivita DNA korelovala s cytotoxicitou.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť použitia u detí a dospelých neboli stanovené.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Opakované dávkovanie počas štyroch za sebou nasledujúcich dní nevyvolalo akumuláciu platiny v plazme.

Absorpcia

Po 1-hodinovej infúzii ($20 - 520 \text{ mg/m}^2$) hladiny celkovej platiny a voľnej (ultrafiltrovateľnej) platiny v plazme klesajú bifázicky podľa kinetiky prvého radu. Pre voľnú platinu predstavuje počiatočná fáza (t alfa) polčas rozpadu približne 90 minút a neskoršia fáza (t beta) polčas rozpadu približne 6 hodín. Všetka voľná platina je vo forme karboplatiny počas prvých 4 hodín po podaní.

Distribúcia

Proteínová väzba karboplatiny dosahuje 85 – 89 % počas 24 hodín po podaní, hoci počas prvých 4 hodín je viazaných na proteíny iba do 29 % dávky. Pacienti so zlou funkciou obličiek si môžu vyžadovať úpravu dávkovania v dôsledku zmenenej farmakokinetiky karboplatiny.

Eliminácia

Karboplatina sa vylučuje hlavne glomerulárnou filtráciou v moči, do 24 hodín sa vylúči 65 % dávky. Väčšina lieku sa vylúči počas prvých 6 hodín. Približne 32 % danej dávky karboplatiny sa vylúči bezo zmeny.

Bolo hlásené, že klírens karboplatiny sa u pediatrických pacientov líši 3- až 4-násobne. Pokiaľ ide o dospelých pacientov, údaje z literatúry naznačujú, že fungovanie obličiek môže prispieť k zmene klírnsu karboplatiny.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Preukázalo sa, že u potkanov je karboplatina embryotoxická a teratogénna (pozri časť 4.6). Je mutagénna *in vivo* a *in vitro* a hoci karcinogénny potenciál karboplatiny nebol študovaný, boli hlásené zlúčeniny s podobnými mechanizmami účinku a mutagennosť, ktoré sú karcinogénne.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

voda na injekcie

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, striekačky, katétre alebo intravenózne súpravy obsahujúce hliníkové časti, ktoré môžu prísť do styku s karboplatinou, sa nemajú používať na prípravu alebo podávanie karboplatiny. Precipitácia môže viesť k zníženiu cytostatickej aktivity (pozri časť 4.5).

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené:

2 roky

Po zriedení

Počas použitia: Chemická a fyzikálna stabilita počas použitia bola preukázaná počas 24 hodín pri izbovej teplote a 30 hodín pri teplote 2 – 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred jeho použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností by nemalo trvať dlhšie ako 24 hodín pri 2 – 8 °C, okrem prípadov, keď sa zriedenie uskutočnilo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajúte v chladničke ani v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale (škatuli) na ochranu pred svetlom.

Podmienky chovávania zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Infúzia karboplatiny sa dodáva v 5 ml/15 ml/50 ml/100 ml injekčnej liekovke z bezfarebného skla typu I s obsahom 5 ml/15 ml/45 ml/60 ml koncentráta na roztok.

Injekčné liekovky sú uzavreté sivou chlórbutylovou alebo silikonizovanou gumovou zátkou s hliníkovým vyklápacím uzáverom.

1 sklenená injekčná liekovka v jednom monokartóne

5 ml injekčná liekovka s obsahom 50 mg karboplatiny, 10 mg/ml.

15 ml injekčná liekovka s obsahom 150 mg karboplatiny, 10 mg/ml.

50 ml injekčná liekovka s obsahom 450 mg karboplatiny, 10 mg/ml.

100 ml injekčná liekovka s obsahom 600 mg karboplatiny, 10 mg/ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a inú manipuláciu s liekom

Tento liek je určený len na jednorazové použitie.

Kontaminácia

V prípade kontaktu karboplatiny s očami alebo pokožkou, vypláchnite postihnutú oblasť množstvom vody alebo fyziologického roztoku. Na ošetrenie prechodného pichania pokožky možno ošetriť neutrálnym krémom. Pri zasiahnutí očí je potrebné vyhľadať lekársku pomoc.

Likvidácia

Nepoužitý liek alebo odpadový materiál musí byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

Riedenie

Liek sa pred infúziou musí zriediť 5 % (50 mg/ml) roztokom dextrózy alebo 0,9 % (9 mg/ml) roztokom chloridu sodného až na koncentráciu 0,5 mg/ml.

Pokyny na bezpečnú manipuláciu s cytostatikami:

1. Karboplatinu majú pripraviť na podanie len kvalifikovaní pracovníci, ktorý boli vyškolení v bezpečnom používaní chemoterapeutík.
2. Táto činnosť sa má vykonávať vo vyhradenom priestore.
3. Majú sa používať vhodné ochranné rukavice.
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. S cytotoxickým prípravkom by nemali manipulovať tehotné pracovníčky.

6. Likvidácii predmetov použitých na prípravu cytotoxických liekov (injekčné striekačky, injekčné ihly, atď.) sa má venovať náležitá pozornosť a musia byť prijaté bezpečnostné opatrenia. Zvyšný a biologický materiál sa môže zlikvidovať tak, že sa vloží polyetylénových vreciek s dvojitém tesnením a spáli pri teplote 1000 °C. Kvapalný odpad môže byť prepláchnutý veľkým množstvom vody.
7. Pracovná plocha má byť pokrytá jednorazovým absorpčným papierom s plastovou zadnou vrstvou.
8. Na všetky injekčné striekačky a súpravy použité konektor *luer lock*. Odporúča sa použiť hrubé injekčné ihly, aby sa znížil tlak a možnosť tvorby aerosólov. Tvorbu aerosólov možno tiež znížiť použitím odvzdušňovacej ihly.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Taśmowa 7
02-677 Varšava
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0595/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. augusta 2010
Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. novembra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2024