

1. LEGEMIDLETS NAVN

Carboplatin Fresenius Kabi 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Ett 5 ml hetteglass inneholder 50 mg karboplatin.

Ett 15 ml hetteglass inneholder 150 mg karboplatin.

Ett 45 ml hetteglass inneholder 450 mg karboplatin.

Ett 60 ml hetteglass inneholder 600 mg karboplatin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

En klar, fargeløs til lys gul oppløsning uten synlige partikler.

pH: 5,0 – 7,0

Osmolalitet: 200 - 300 mOsm/ kg

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Carboplatin Fresenius Kabi er indisert for behandling av:

1. avansert ovariekarsinom av epitelial opprinnelse som:
 - Førstelinjebehandling
 - Andrelinjebehandling hvis annen behandling har mislyktes
2. småcellet lungekarsinom

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering og administrasjonsmåte

Karboplatin skal bare gis som intravenøs infusjon. Anbefalt dose av Carboplatin Fresenius Kabi hos tidligere ubehandlede voksne med normal nyrefunksjon, dvs. kreatininclearance > 60 ml/min, er 400 mg/m² gitt som én enkelt korttids intravenøs infusjon i løpet av 15 til 60 minutter. Alternativt kan Calverts formel som er angitt nedenfor, brukes til å bestemme dosen:

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

Målverdi AUC	Planlagt kjemoterapi	Pasientens behandlingsstatus
5 - 7 mg/ml x min	Karboplatin monoterapi	Tidligere ubehandlet
4 - 6 mg/ml x min	Karboplatin monoterapi	Tidligere behandlet
4 - 6 mg/ml x min	Karboplatin + cyklofosamid	Tidligere ubehandlet

Merk: Med Calverts formel blir den totale dosen karboplatin beregnet i mg, ikke mg/m². Calverts formel bør ikke brukes til doseberegning hos pasienter som tidligere har vært gjennom omfattende forbehandling**.

**Pasientene regnes som omfattende forbehandlet hvis de er blitt behandlet med noe av følgende:

- Mitomycin C
- Nitrogenurea
- Kombinasjonsbehandling med doksorubicin/cyklofosfamid/cisplatin
- Kombinasjonsbehandling med 5 eller flere midler mot kreft
- Strålebehandling ≥ 4500 rad, fokusert på et 20 x 20 cm felt eller på mer enn ett strålefelt

Behandlingen med karboplatin skal seponeres hvis tumoren ikke responderer på behandlingen, ved progressiv sykdom og/eller ved ikke-tolererbare bivirkninger.

Behandlingen bør ikke gjentas før fire uker etter forrige kur med karboplatin og/eller før antall nøytrofile granulocytter er minst 2 000 celler /mm³ og platetallet er minst 100 000 celler/mm³.

Startdosen bør reduseres med 20-25 % hos pasienter med risikofaktorer som tidligere myelosuppressiv behandling og lavt funksjonsnivå (ECOG-Zubrod-indeks 2-4 eller Karnofsky- indeks under 80).

Bestemmelse av hematologisk nadir ved ukentlig blodcelletelling under de første behandlingene med karboplatin er anbefalt for videre dosejusteringer.

Kanyler eller i.v.-sett som inneholder aluminiumdeler som kan komme i kontakt med karboplatininjeksjonen, skal ikke brukes ved tilberedning eller administrasjon. Aluminium reagerer med karboplatininjeksjonen og fører til dannelse av bunnfall og/eller tap av effekt.

Forholdsregler for farlige substanser må overholdes ved tilberedning og administrasjon. Tilberedning må utføres av personell som er opplært i trygg håndtering, og det må benyttes beskyttelseshansker, ansiktsmaske og beskyttelsesklær.

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med kreatininclearance under 60 ml/min har økt risiko for alvorlig myelosuppresjon. Frekvensen av alvorlig leukopeni, nøytropeni eller trombocytopeni har blitt holdt på omtrent 25 % med følgende doseanbefalinger:

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

Det finnes ikke tilstrekkelige data ved bruk av karboplatin hos pasienter med kreatininclearance ≤ 15 ml/min til å gi anbefalinger for behandlingen.

Alle anbefalte doseringer gitt ovenfor gjelder innledende behandling. Etterfølgende doser bør justeres i henhold til pasientens toleranse og akseptabelt nivå av myelosuppresjon.

Kombinasjonsbehandling

Optimal bruk av karboplatin i kombinasjon med andre myelosuppressive midler krever dosejusteringer iht. regime og plan som skal følges.

Eldre pasienter

For pasienter som er eldre enn 65 år gamle kan dosejustering være nødvendig i løpet av den første og de etterfølgende behandlingskurer, avhengig av pasientens fysiske tilstand og nyrefunksjon.

Pediatrisk populasjon

Det finnes ikke tilstrekkelig informasjon tilgjengelig til å anbefale dosering til barn.

Administrasjonsmåte

Carboplatin Fresenius Kabi skal kun benyttes til intravenøs administrasjon.

Legemidlet må fortynnes før infusjon. For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Forhåndsregler for farlige substanser må følges under tilberedning og administrering. Tilberedning må utføres av trenet personell, og det må brukes beskyttelseshansker, ansiktsmaske og beskyttelsesklær.

4.3 Kontraindikasjoner

Carboplatin Fresenius Kabi er kontraindisert hos pasienter ved:

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor andre platinaforbindelser
- alvorlig myelosuppresjon
- blødende tumorer
- eksisterende alvorlig nedsatt nyrefunksjon (med kreatininclearance < 30 ml/min), dersom ikke lege og pasient vurderer at fordelene ved behandling er større enn risikoen.
- Samtidig bruk av gulfebervaksine (se pkt 4.5)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler:

Karboplatin bør bare administreres under veiledning av en kvalifisert lege med erfaring i bruk av antineoplastiske midler.

Monitorering av blodet samt kontroll av nyre- og leverfunksjon må utføres regelmessig, og legemidlet skal seponeres dersom unormal benmargssuppresjon eller unormal nyre- eller leverfunksjon observeres.

Diagnostiske og behandlingsmessige fasiliteter skal være tilgjengelige for rask håndtering av behandling og eventuelle komplikasjoner.

Hematologisk toksisitet

Karboplatinkurer bør ikke gjentas oftere enn én gang i måneden under normale omstendigheter. Leukopeni, nøytropeni og trombocytopeni er doseavhengig og dosebegrensende. Blodcelletellinger i perifert blod bør utføres jevnlig under injeksjonsbehandling med karboplatin, og i tilfeller av toksisitet, inntil gjenoppretting er nådd. Median nadir er dag 21 hos pasienter som mottar karboplatin-injeksjoner som monoterapi, og dag 15 hos pasienter som får karboplatin-injeksjoner i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske midler.

Generelt skal ikke enkelte regelmessige kurer med karboplatin gjentas før leukocyt-, nøytrofil- og platetallet er tilbake til normalt nivå. Behandlingen skal ikke gjentas før det har gått 4 uker siden forrige injeksjon med karboplatin og /eller før nøytrofiltallet er minst 2000 celler/mm³ og platetallet er minst 100 000 celler/mm³.

Anemi er hyppig og kumulativ og krever i sjeldne tilfeller transfusjon.

Hemolytisk-uremisk syndrom (HUS)

Hemolytisk-uremisk syndrom (HUS) er en livstruende bivirkning. Carboplatin bør seponeres ved første tegn som kan tyde på mikroangiopatisk hemolytisk anemi, som for eksempel raskt fallende hemoglobin med samtidig trombocytopeni, forhøyelse av serumbilirubin, serumkreatinin, ureanitrogen

i blodet eller LDH. Det kan være at nyresvikt ikke er reversibel ved seponering av behandlingen, og dialyse kan være nødvendig.

Alvorlighetsgraden av myelosuppresjon øker hos pasienter som er behandlet tidligere (spesielt med cisplatin) og/ eller har unormal nyrefunksjon. Initial dosering av injeksjoner med karboplatin hos disse pasientgruppene bør reduseres tilsvarende (se pkt 4.2), og effektene bør vurderes nøye ved hjelp av hyppige blodcelletellinger mellom kurene.

Kombinasjonsbehandling med karboplatin-injeksjoner og andre myelosuppressive midler må planlegges svært nøye med hensyn til dosering og timing for å minimere additive effekter.

Støttende behandling med transfusjoner kan være nødvendig hos pasienter som opplever alvorlig myelosuppresjon.

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

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

Myelosuppressive effekter kan komme i tillegg for de som også behandles med kjemoterapi. Pasienter med alvorlig og vedvarende myelosuppresjon har høy risiko for infeksjose komplikasjoner, inkludert dødelige utfall (se avsnitt 4.8.). Hvis noen av disse hendelsene oppstår, bør karboplatindoseringen avbrytes, og doseendring eller seponering vurderes.

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

Nedsatt nyre- og leverfunksjon kan oppstå ved behandling med karboplatin. Svært høye doser karboplatin (≥ 5 ganger anbefalt dose i monoterapi) har resultert i alvorlige forstyrrelser i lever- og/eller nyrefunksjonen. Det er ikke klarlagt om en adekvat hydreringsplan kan hindre en slik effekt på nyrefunksjonen. Dosereduksjon eller seponering av behandlingen er nødvendig ved moderat eller alvorlig endring i lever- eller nyrefunksjonstester (se pkt. 4.8).

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er effekten av karboplatin på det hematopoetiske system mer uttalt og mer vedvarende enn hos pasienter med normal nyrefunksjon. I denne risikogruppen må behandling med karboplatin utøves med spesiell forsiktighet (se pkt. 4.2). Selv om det ikke er registrert kliniske bevis for kombinert nefrotoksisitet, anbefales det å ikke kombinere karboplatin med aminoglykosider eller andre nefrotoksiske forbindelser (se pkt. 4.5).

Nedsatt nyrefunksjon er mer sannsynlig hos pasienter som tidligere har opplevd nefrotoksisitet etter behandling med cisplatin.

Venookklusiv leversykdom

Tilfeller av hepatisk venookklusiv sykdom (sinusoidalt obstruksjonssyndrom) har blitt rapportert, og noen av disse var dødelige. Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på unormal leverfunksjon eller portal hypertensjon, som åpenbart ikke stammer fra levermetastaser.

Allergiske reaksjoner

Som med andre platinaforbindelser, kan det oppstå allergiske reaksjoner, oftest i løpet av perfusjon, og kan gjøre det nødvendig å avslutte perfusjonen og gi adekvat symptomatisk behandling. Sporadiske allergiske reaksjoner på karboplatin har vært rapportert, f.eks. erytematøst utslett, feber uten åpenbar årsak eller pruritus. I sjeldne tilfeller har det forekommet anafylaksi, angioødem og anafylaktoide reaksjoner, inkludert bronkospasme, urtikaria og ansiktsødem. Kryssreaksjoner, noen ganger fatale, har blitt rapportert med alle platinaforbindelser (se pkt 4.3 og 4.8).

Pasienter bør observeres nøye for mulige allergiske reaksjoner og gis støttende behandling, inkludert antihistaminer, adrenalin og/eller glukokortikoider.

Insidensen og alvorlighetsgraden av toksisiteten kan øke dersom pasienten tidligere har fått omfattende behandling for sykdommen sin, hvis de har dårlig almenntilstand og har høy alder. Nyrefunksjonsparametere bør vurderes før, under og etter behandling med karboplatin.

Det har vært rapporter om overfølsomhetsreaksjoner som utviklet seg til Kounis syndrom (akutt allergisk koronar arteriospasme som kan resultere i myokardinfarkt, se pkt. 4.8).

Nevrotoksisitet

Selv om perifer nevrotoksisitet generelt er vanlig og mild, begrenset til parestesi og reduserte dype senereflekser, øker frekvensen hos pasienter som er eldre enn 65 år og/ eller hos pasienter som tidligere er behandlet med cisplatin. Nevrologisk undersøkelse bør foretas regelmessig.

Synsforstyrrelser, inkludert tap av synsskarphet, har blitt rapportert etter injeksjoner med karboplatin ved doser som er høyere enn anbefalt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Synet ser ut til å hele totalt eller i stor grad innen noen uker etter at man har sluttet med disse høye dosene.

Posterior reversibelt leukoencefalopati-syndrom (PRES)

Tilfeller av posterior reversibelt leukoencefalopati-syndrom (PRES) har blitt rapportert hos pasienter som fikk karboplatin i kombinasjonskjemoterapi. PRES er en sjelden, raskt utviklende nevrologisk tilstand, som er reversibel etter seponering av behandling og som kan omfatte anfall, hypertensjon, hodepine, forvirring, blindhet og andre syns- og nevrologiske forstyrrelser (se avsnitt 4.8). Diagnose av PRES stadfestes basert på bilder av hjernen, fortrinnsvis MR (magnetresonanstomografi).

Ototoksisitet

Hørselsdefekter har blitt rapportert under behandling med karboplatin.

Ototoksisitet hos barn

Ototoksisitet kan være uttalt hos barn. Tilfeller av forsinket hørselstap har vært rapportert i pediatrike pasienter. En lang-tids audiometrisk oppfølging i denne pasientgruppen er anbefalt.

Tumorlysesyndrom (TLS)

I erfaring etter markedsføring har tumorlysesyndrom (TLS) blitt rapportert hos pasienter etter bruk av karboplatin alene eller i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler.

Pasienter med høy risiko for TLS, slik som pasienter med høy proliferasjonsrate, høy tumorvekstbelastning og høy sensitivitet overfor cytotoxiske legemidler, skal overvåkes nøye, og det må tas egnede forholdsregler.

Geriatrisk bruk

I studier med kombinasjonsbehandling med karboplatin og cyklofosamid, var det større sannsynlighet for å utvikle alvorlig trombocytopeni hos eldre enn hos yngre pasienter. Ettersom nyrefunksjonen ofte reduseres hos eldre, skal nyrefunksjonen tas i betraktning ved fastsetting av dose (se pkt 4.2).

Vaksinering

Administrering av levende eller levende, svekkede vaksiner hos pasienter som har nedsatt immunforsvar pga kjemoterapeutika inkludert karboplatin, kan resultere i alvorlige eller fatale infeksjoner. Vaksinasjon med levende vaksiner bør unngås hos pasienter som behandles med karboplatin. Drepte eller inaktiverte vaksiner kan administreres, men responsen på vaksinen kan imidlertid være redusert.

Andre

Det karsinogene potensialet for karboplatin er ikke undersøkt, men forbindelser med lignende virkningsmekanismer og mutagenitet er rapportert å være karsinogene (se pkt. 5.3). Sikkerhet og effekt av karboplatinadministrasjon hos barn er ikke dokumentert.

Karboplatin kan fremkalle kvalme og oppkast. Det er rapportert at premedisinering med antiemetika er nyttig for å redusere insidensen og intensiteten av disse effektene.

Utstyr som inneholder aluminium, skal ikke brukes ved tilberedning og administrering av karboplatin (se pkt. 6.2). Aluminium reagerer med karboplatin og fører til utfelling og/ eller tap av effekt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kombinasjonsbehandling med andre myelosuppressive midler eller stråling kan forsterke de myelosuppressive effektene av karboplatin og/eller de andre midlene.

Pasienter som behandles samtidig med andre nefrotoksiske midler, har større risiko for å oppleve alvorligere og mer langvarig myelotoksisitet som følge av nedsatt renal clearance av karboplatin.

Samtidig bruk kontraindisert

- Vaksine mot gulfeber: risiko for fatal sykdom (se pkt. 4.3)

Samtidig bruk ikke anbefalt

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

Samtidig bruk bør vurderes:

- Chelaterende midler – reduserer effekten av karboplatin
- Cyklosporin (og ved ekstrapolering takrolimus og sirolimus): overdreven immunsuppresjon med risiko for lymfoproliferasjon.
- Aminoglykosider: Samtidig bruk av karboplatin og aminoglykosid antibiotika bør tas med i vurderingen pga kumulativ nevrotoksisitet og ototoksisitet, spesielt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.
- Loop diuretika: Samtidig bruk av karboplatin sammen med loop diuretika bør tas med i vurderingen pga kumulativ nevrotoksisitet og ototoksisitet.
- Pga økt risiko for trombose i tilfelle tumorsykdommer, er bruk av antikoagulant behandling vanlig. Den høye intra-individuelle variasjonen av evnen til koagulering i løpet av sykdom, og den eventuelle reaksjonen mellom orale antikoagulanter og kjemoterapibehandling mot kreft, krever at hyppigheten av kontroll av INR målinger økes hvis det bestemmes at pasienten skal behandles med VKA. Det må utvises forsiktighet og mer frekvent INR måling når warfarin og karboplatin gis samtidig, da tilfeller med forhøyet INR har blitt rapportert.

Karboplatin kan interagere med aluminium og danne en svart utfelling. Nåler, sprøyter, katetre eller intravenøse administrasjonssett som inneholder aluminiumsdele som kan komme i kontakt med karboplatin, skal ikke brukes ved administrering av legemidlet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Injeksjoner med karboplatin kan føre til skade på fosteret dersom det administreres til gravide kvinner. Injeksjoner med karboplatin har vist seg å være embryotoksiske og teratogene i rotter som mottar legemidlet i organogenesen. Ingen kontrollerte studier er utført med gravide kvinner.

Dersom dette legemidlet brukes under graviditet, eller hvis pasienten blir gravid under behandling med dette legemidlet, bør pasienten informeres om den potensielle risikoen for fosteret. Fertile kvinner bør frarådes å bli gravide.

Amming

Det er ikke kjent om karboplatin går over i morsmelk.

Dersom det blir nødvendig med behandling i ammeperioden, skal ammingen opphøre.

Fertilitet

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

Menn i seksuell moden alder som behandles med karboplatin, anbefales ikke å bli far under og opptil seks måneder etter behandlingen. På grunn av muligheten for irreversibel infertilitet etter behandling med karboplatin bør det før behandling gis veiledning om konservering av sæd.

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder skal frarådes til å bli gravide. Karboplatin skal ikke brukes av gravide eller av kvinner i fertil alder som kan bli gravide med mindre de potensielle fordelene for moren oppveier den mulige risikoen for fosteret. Dersom legemidlet brukes under graviditet, eller hvis pasienten blir gravid under behandling med legemidlet, skal pasienten informeres om den potensielle risikoen for fosteret.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

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

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

- Svært vanlige ($\geq 1/10$)
- Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)
- Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)
- Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Organklasser	Frekvens	MedDRA terminologi
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	Vanlige	Infeksjoner*
	Ikke kjent	Lungebetennelse
<i>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</i>	Mindre vanlige	Behandlingsrelatert sekundære maligniteter
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Svært vanlige	Trombocytopeni, nøytropeni, leukopeni, anemi
	Vanlige	Blødninger
	Sjeldne	Febril nøytropeni
	Ikke kjent	Benmargssykdom, hemolytisk-uremisk syndrom
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Vanlige	Hypersensitivitet, anafylaktoide reaksjoner
	Sjeldne	Anafylaksi, anafylaktisk sjokk, angioødem
<i>Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Svært vanlige	Hyperurikemi
	Sjeldne	Hyponatremi, anoreksi
	Ikke kjent	Dehydrering, Tumorlysesyndrom
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Vanlige	Perifer nevropati, parestesi og reduserte dype senereflekser, sensoriske forstyrrelser, dysgeusi
	Svært sjeldne	Cerebrovaskulær skade*
	Ikke kjent	Posterior reversibelt leukoencefalopati-syndrom (PRES)
<i>Øyesykdommer</i>	Vanlige	Synsforstyrrelser, sjeldne tilfeller av tap av synsevne
	Sjeldne	Optisk nevritt
<i>Sykdommer i øre og labyrinth</i>	Svært vanlige	Subklinisk nedsatt hørselsskarphet som består av hørselstap i høyfrekvensområdet (4000–8000 Hz)
	Vanlige	Tinnitus, ototoksisitet
<i>Hjertesykdommer</i>	Vanlige	Kardiovaskulær sykdom*
	Svært sjeldne	Hjertesvikt*
	Ikke kjent	Kounis syndrom
<i>Karsykdommer</i>	Svært sjeldne	Emboli*, hypertensjon, hypotensjon
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	Vanlige	Respiratorisk forstyrrelse, interstitiell lungesykdom, bronkospasmer
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Svært vanlige	Oppkast, kvalme, magesmerter
	Vanlige	Diare, forstoppelse, sykdom i mucosa
	Ikke kjent	Stomatitt, pankreatitt
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	Sjeldne	Alvorlig leverdysfunksjon
<i>Hud og underhudssykdommer</i>	Vanlige	Alopesi, hudsykdom, urtikaria, erytematøst utslett, pruritus
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	Vanlige	Sykdom i muskler og skjelett
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	Vanlige	Urogenital sykdom
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Svært vanlige	Asteni
	Vanlige	Influensalignende syndrom
	Mindre vanlige	Feber og frysninger uten tegn på infeksjon, nekrose, reaksjoner, ekstravasasjon og erytem på administrasjonsstedet, malaise
<i>Undersøkelser</i>	Svært vanlige	Redusert kreatininclearance, økning av urea, alkalisk fosfatase og aspartat-aminotransferase

		(ASAT) i blodet, unormal levertestfunksjon, redusert nivå av natrium, redusert nivå av kalium, kalsium og magnesium i blodet.
	Vanlige	Økt nivå av bilirubin, kreatinin og urinsyre i blodet

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

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

Sekundære maligniteter (inkludert promyelocytisk leukemi som oppsto 6 år etter monoterapi med karboplatin og forutgående strålebehandling) har blitt rapportert etter administrering av karboplatin i monoterapi eller som kombinasjonsbehandling (årsakssammenhengen er ikke kartlagt).

Hematologiske

Myelosuppresjon er den dosebegrensende bivirkningen ved injeksjoner med karboplatin. Hos pasienter med normale baselineverdier, opptrer trombocytopeni med platetall under 50 000/mm³ i 25 % av tilfellene, nøytropeni med granulocytall under 1 000/mm³ i 18 % av tilfellene og leukopeni med tellinger av hvite blodlegemer under 2 000/mm³ i 14 % av tilfellene. Nadir opptrer vanligvis på dag 21.

Myelosuppresjon kan også bli forverret hos pasienter som samtidig får behandling med andre midler eller behandlingsformer som er myelosuppressive.

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

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

Forstyrrelser i immunsystemet

Allergiske reaksjoner:

Anafylaktiske reaksjoner, i noen tilfeller fatale, kan forekomme som regel i løpet av minutter etter injeksjon av produktet; ansiktsødem, dyspne, takykardi, hypotensjon, urtikaria, anafylaktisk sjokk, bronkospasme (se pkt 4.4).

Disse reaksjonene ligner de som er observert etter administrering av andre platinaforbindelser, og bør behandles med egnet støttende behandling.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Elektrolytter:

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

Nevrologiske:

Perifer nevropati (hovedsakelig parestesier og reduksjon av dype senereflekser) har forekommet hos 4% av pasientene som fikk injeksjoner med karboplatin. Pasienter som er eldre enn 65 år og pasienter som tidligere er behandlet med cisplatin, i tillegg til de som mottar forlenget behandling med karboplatin, ser ut til å ha økt risiko.

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

Den totale frekvensen av nevrologiske bivirkninger ser ut til å øke hos pasienter som mottar karboplatin-injeksjoner i kombinasjonsterapi. Dette kan også henge sammen med lenger kumulativ eksponering.

Sykdommer i øre og labyrint

Ototoksisitet: Hørselstap utenfor talefrekvensområdet med svekking i det høye frekvensområdet (4000-8000 Hz) ble funnet med en frekvens på 15 % i en serie audiometriske undersøkelser. Veldig sjeldne tilfeller av hypoakusi har blitt rapportert.

Hos pasienter som tidligere er blitt behandlet med cisplatin og har utviklet hørselstap i forbindelse med slik behandling, kan hørselstapet noen ganger bli forverret under behandling med karboplatin.

Gastrointestinale sykdommer

Oppkast forekommer hos 65 % av pasientene, og en tredjedel av tilfellene er alvorlige. Kvalme forekommer hos ytterligere 15 %. Pasienter som har blitt behandlet tidligere (spesielt pasienter tidligere behandlet med cisplatin) ser ut til å være mer utsatt for oppkast.

Kvalme og oppkast er vanligvis forsinket i inntil 6-12 dager etter administrering av karboplatin

Dette forsvinner vanligvis i løpet av 24 timer etter behandling og responderer vanligvis på eller kan forebygges ved bruk av antiemetika. Oppkast er mer sannsynlig når injeksjoner med karboplatin gis i kombinasjon med andre stoffer som forårsaker oppkast.

Andre gastrointestinale plager korresponderte med smerte hos 8% av pasientene, og diaré og forstoppelse hos 6 % av pasientene.

Sykdommer i lever og galleveier

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

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

Sjeldne: Det er rapportert om tilfeller av akutt, fulminant levercellenekrose etter administrering av høye karboplatindoser.

Sykdommer i nyre og urinveier

Når karboplatin gis i normale doser er utvikling av unormal nyrefunksjon uvanlig, til tross for at injeksjonene med karboplatin administreres uten hydrering og/ eller tvungen diurese. Økning i serum kreatinin forekommer hos 6 % av pasientene, økning av ureanitrogen i blodet hos 14 % og av urinsyrenivå hos 5 % av pasientene. Dette er vanligvis mildt og reversibelt hos ca. halvparten av pasientene. Kreatininclearance har vist seg å være det mest sensitive mål på nyrefunksjonen hos pasienter som mottar injeksjoner med karboplatin. Tjuesju prosent (27 %) av pasientene med baseline verdi på 60 ml/ minutt eller høyere, opplever en reduksjon i kreatininclearance i løpet av behandlingen med karboplatin-injeksjoner. Insidensen og alvorlighetsgraden av nefrotoksisitet kan øke hos pasienter som har nedsatt nyrefunksjon før behandling med karboplatin. Det er ikke klart om et egnet hydreringsprogram kan forebygge en slik effekt, men det kreves dosereduksjon eller seponering av behandlingen ved moderate endringer i nyrefunksjon (kreatininclearance på 41–59 ml/min) eller

alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance på 21–40 ml/min). Karboplatin er kontraindisert hos pasienter med en kreatininclearance på 20 ml/min eller under.

Andre uønskede effekter:

Det er rapportert sekundære akutte maligniteter etter cytostatiske kombinasjonsbehandlinger med karboplatin.

Alopesi, feber og frysninger, mukositt, asteni, ubehag i tillegg til dysgeusi har vært observert i noen tilfeller.

Isolerte tilfeller av hemolytisk-uremisk syndrom har blitt rapportert.

Isolerte tilfeller av kardiovaskulære hendelser (hjertesvikt, emboli), samt isolerte tilfeller av cerebrovaskulære skader har blitt rapportert.

Tilfeller av hypertensjon har blitt rapportert.

Lokale reaksjoner:

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering

Karboplatin ble administrert i fase 1-studier i doser opptil 1600 mg/m² i.v. per kur. Ved denne doseringen ble det observert livstruende hematologiske bivirkninger med granulocytopeni, trombocytopeni og anemi. Nadirverdier av granulocytter, trombocytter og hemoglobin ble observert mellom dag 9-25 (median: dag 12-17). Granulocyttallet hadde nådd verdier på $\geq 500/\mu\text{l}$ etter 8-14 dager (median: 11) og platetallet var $\geq 25\,000/\mu\text{l}$ etter 3-8 dager (median: 7).

Følgende ikke-hematologiske bivirkninger oppstod også: forstyrrelser i nyrefunksjonen med en halvering i glomerulær filtrasjonshastighet, nevropati, ototoksitet, synstap, hyperbilirubinemi, mukositt, diaré, kvalme og oppkast med hodepine, erytem og alvorlig infeksjon. I de fleste tilfellene var hørselsforstyrrelser forbigående og reversible.

Behandling av overdosering

Det finnes ingen kjente antidot mot karboplatinoverdosering. Antatte komplikasjoner ved overdosering er relatert til myelosuppresjon og nedsatt lever- og nyrefunksjon og hørsel. Beinmargstransplantasjon og transfusjon (blodplater, blod) kan være effektive tiltak for å håndtere hematologiske bivirkninger. Bruk av høyere doser med karboplatininjeksjon enn anbefalt har vært forbundet med synstap (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, platinaforbindelser.
ATC-kode: L01X A02

Karboplatin er et antineoplastisk middel. Det er påvist at det har effekt hos en rekke mus- og humane cellelinjer.

Karboplatin viser tilsvarende effekt som cisplatin mot en lang rekke ulike tumorer, uavhengig av deres lokalisasjon.

Virkningsmekanisme

Alkaliske elusjonsteknikker og studier av DNA-binding viser kvalitativt like virkningsmekanismer hos karboplatin og cisplatin. Karboplatin, i likhet med cisplatin, induserer endringer i superheliks-konformasjonen i DNA-kjeden, og dette er konsistent med en "DNA-forkortende effekt".

Pediatrik populasjon

Barn: Sikkerhet og effekt hos barn er ikke fastslått (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

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

Biotransformasjon

Etter administrasjon av karboplatin er de rapporterte verdiene for terminal eliminasjonshalveringstid for fritt ultrafiltrerbart platina og karboplatin i mennesker henholdsvis ca. 6 timer og 1,5 time. Under første fase finnes mesteparten av fritt, ultrafiltrerbart platina i form av karboplatin. Terminal halveringstid for totalt plasmaplatina er 24 timer. Rundt 87 % av plasmaplatina er proteinbundet innen 24 timer etter administrasjon.

Eliminasjon

Karboplatin utskilles primært i urinen, og ca. 70 % av totalt administrert platina gjenvinnes innen 24 timer. Det meste av legemidlet utskilles i løpet av de første 6 timene. Total kropps- og nyreclearance av fritt, ultrafiltrerbart platina er korrelert med den glomerulære filtrasjonshastigheten, men ikke med tubulær sekresjon.

Det er rapportert at karboplatinclearance har variert med det 3- til 4-dobbelte hos barn (se pkt. 4.2 og 4.4). Når det gjelder voksne pasienter, indikerer faglitteraturen at nyrefunksjonen kan bidra til variasjonen i karboplatinclearance.

Linearitet/ikke-linearitet

Ved administrasjon av karboplatin i mennesker er det lineære sammenhenger mellom dose og plasmakonsentrasjoner av totalt og fritt ultrafiltrerbart platina. Området under plasmakonsentrasjonen versus tidskurven for totalt platina viser også et lineært forhold med dosen når kreatininclearance er ≥ 60 ml/min.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er vist at karboplatin er embryotoksisk og teratogent i rotte. Det er mutagent *in vivo* og *in vitro*, og selv om karsinogent potensial for karboplatin ikke er undersøkt, er forbindelser med lignende virkningsmekanismer og mutagenisitet rapportert å være karsinogene.

Toksisitetsstudier har vist at ekstravasal administrasjon av karboplatin fører til vevsnekrose.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

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

Karboplatin kan reagere med aluminium og danne en svart utfelling. Sprøyter, sprøytespisser, katetre eller i.v. administreringssett som inneholder aluminiumsdeler som kan komme i kontakt med karboplatin, skal ikke brukes ved tilberedning eller administrering av legemidlet. Utfelling kan føre til at den antineoplastiske aktiviteten reduseres.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet:

2 år

Etter fortynning:

Kjemisk og fysikalsk stabilitet ved bruk er vist etter fortynning i glukose 50 mg/ml (5 %) i 96 timer ved 2-8 °C og ved 20-25 °C.

Kjemisk og fysikalsk stabilitet ved bruk er vist etter fortynning i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) i 24 timer ved 2-8 °C og i 8 timer ved 20-25 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og -betingelser før bruk brukerens ansvar, og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 - 8 °C, med mindre fortynning har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Uåpnet hetteglass: Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Etter fortynning: Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml/15 ml/45 ml/60 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i fargeløst Ph Eur type I hetteglass med klorobutyl eller bromobutyl gummipropp med grønn/blå/rød og gul aluminiums flip-off forsegling for hver presentasjon. Hvert hetteglass kan ha beskyttende plastfolie og kan være pakket i en plastbeholder.

Pakningsstørrelse:

1 hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dette legemidlet er kun til engangsbruk. Ubrukt oppløsning skal kasseres.

Dette legemidlet skal fortynnes før infusjon med glukose infusjonsvæske, oppløsning (5 %) eller natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning (0,9 %), til konsentrasjoner ned til 0,5 mg/ml (500 mikrogram/ ml).

Oppløsningen må undersøkes for synlige partikler og misfarging før administrasjon. Oppløsningen skal bare brukes hvis den er klar og fri for partikler.

Instrukser for sikker håndtering av antineoplastiske midler:

1. Carboplatin Fresenius Kabi skal kun klargjøres til administrasjon av medisinsk personell som er opplært i sikker håndtering av kjemoterapeutiske midler.
2. Tilberedningen skal foregå i dertil egnet område.
3. Det skal benyttes engangshansker, ansiktsmaske og verneklær.
4. Tiltak må gjøres for å unngå at legemidlet kommer i kontakt med øynene ved et uhell. I tilfelle kontakt med øynene skal det vaskes med vann og/ eller saltløsning.
5. Tilberedning av cytotoksiske midler skal ikke utføres av gravide.
6. Tilstrekkelige forsiktighetsregler skal følges ved kassering av utstyr (kanyler, nåler osv.) som benyttes ved rekonstituering av cytotoksiske midler. Overskytende materiale og avfall skal kasseres ved plassering i doble, forseglede polyetylenposer til forbrenning ved en temperatur på 1000 °C.
7. Arbeidsoverflaten skal dekkles med engangspapir med absorberende forside og plastovertrukket bakside.
8. Velg kanyler og sett med Luer-Lock konnektor. Nåler med stor diameter anbefales for å redusere trykket og mulig dannelse av aerosoler. Det siste kan også reduseres ved å benytte en luftkanyle.

Kontaminering

Dersom Carboplatin Fresenius Kabi kommer i kontakt med øyne eller hud, skyll området med rikelige mengder vann eller fysiologisk saltvann. En lindrende krem kan brukes for å behandle forbigående stikking i huden. Medisinsk hjelp bør oppsøkes dersom øynene er berørt.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav..

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Norge AS
Postboks 430
NO-1753

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr: 10-8046

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06.02.2012
Dato for siste fornyelse: 26.01.2017

10. OPPDATERINGSDATO

24.01.2024