

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Carboplatin Actavis 10 mg/ml innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af þykkni inniheldur 10 mg af karbóplatíni.

Hvert 5 ml hettuglas inniheldur 50 mg af karbóplatíni.

Hvert 15 ml hettuglas inniheldur 150 mg af karbóplatíni.

Hvert 45 ml hettuglas inniheldur 450 mg af karbóplatíni.

Hvert 60 ml hettuglas inniheldur 600 mg af karbóplatíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tær, litlaus til gulleit lausn, laus við agnir.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Carboplatin Actavis er ætlað til meðferðar við

1. Langt gengnu krabbameini í eggjastokkum sem upprunnið er í þekju sem:

(a) fyrsti meðferðarvalkostur

(b) annar meðferðarvalkostur, þegar önnur meðferð hefur brugðist

2. Smáfrumukrabbameini í lungum

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Carboplatin Actavis hjá fullorðnum sjúklingum, með eðlilega nýrnastarfsemi, þ.e. kreatínínúthreinsun > 60 ml/mín. sem ekki hafa fengið meðferð áður, er 400 mg/m² sem stakur skammtímaskammtur í bláæð, gefinn með innrennsli á 15 til 60 mínútum. Annars má nota Calvert formúluna sem sýnd er hér á eftir til að ákvarða skammtinn:

Skammtur (mg) = æskilegt AUC (mg/ml x mín.) x [GFR ml/mín. + 25]

Æskilegt AUC	Áætluð krabbameinslyfjameðferð	Meðferðarstaða sjúklings
5-7 mg/ml x mín.	eingöngu karbóplatín	hefur ekki fengið meðferð áður
4-6 mg/ml x mín.	eingöngu karbóplatín	hefur fengið meðferð áður
4-6 mg/ml x mín.	karbóplatín og cýklófosfamíð	hefur ekki fengið meðferð áður

Athugið: Heildarskammtur samkvæmt Calvert formúlunni er reiknaður í mg, ekki mg/m².
Ekki á að nota Calvert-formúluna hjá sjúklingum sem hafa fengið öfluga meðferð áður.

Sjúklingar teljast hafa fengið öfluga meðferð ef þeir hafa fengið eitthvert eftirtalinna lyfja:

- Mítómýcín C
- Nítrósóþvagefni
- Samsetta meðferð með doxórúbícíni/cýklófosfamíði/cisplatíni
- Samsetta meðferð með 5 eða fleiri lyfjum
- Geislameðferð ≥ 4500 rad á 20 x 20 cm flöt eða á meira en einn meðferðarflöt.

Hætta skal meðferð með karbóplatíni ef æxli svarar ekki meðferðinni, framgangur verður á sjúkdómnum og/eða óbærilegar aukaverkanir koma fram.

Ekki skal endurtaka meðferð fyrir en fjórum vikum eftir fyrri Carboplatin Actavis meðferðarlotu og/eða þar til fjöldi daufkyrninga er a.m.k. 2.000 frumur/mm³ og blóðflagnafjöldi er a.m.k. 100.000 frumur/mm³.

Ráðlagt er að lækka upphafsskammtinn um 20-25% hjá þeim sjúklingum með áhættuþætti svo sem fyrri beinmergsbælandi meðferð og lélegt almennt ástand (low performance status) (ECOG-Zubrod 2-4 eða Karnofsky undir 80).

Mælt er með ákvörðun lággilda blóðmyndar (haematological nadir) með vikulegum blóðtalningum meðan á upphafsmeðferðarlotum með Carboplatin Actavis stendur fyrir skammtaaðlögun í síðari meðferðarlotum.

Ekki skal nota nálar eða innrennslisbúnað sem inniheldur hluta úr áli sem geta komist í snertingu við karbóplatín við blöndun eða lyfjagjöf. Ál hvarfast við karbóplatín og veldur útfellingu og/eða skerðir áhrif.

Fylgja skal öryggisreglum um meðferð hættulegra efna við blöndun og lyfjagjöf.

Aðeins starfsfólk sem hlotið hefur þjálfun í öruggri notkun skal framkvæma blöndunina og nota hlífðarhanska, andlitsgrímur og hlífðarfatnað.

Skert nýrnastarfsemi

Sjúklingar með kreatínínúthreinsun minni en 60 ml/mín. eiga frekar á hættu að fá alvarlega beinmergsbælingu. Með eftirfarandi skammtaráðleggingum hefur tíðni alvarlegrar hvítkornafæðar, daufkyrningafæðar eða blóðflagnafæðar haldist um 25%:

Upphafsskammtur miðað við kreatínínúthreinsun í upphafi (dagur 1)

41-59 ml/mín. 250 mg/m² í bláæð.

16-40 ml/mín. 200 mg/m² í bláæð.

Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um notkun karbóplatín hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun sem er 15 ml/mín. eða minni til að hægt sé að gefa ráðleggingar varðandi meðferð.

Allar ofangreindar ráðleggingar varðandi skömmtun eiga við um fyrstu meðferðarlotu. Síðari skammta skal aðlaga samkvæmt þoli sjúklingsins og ásættanlegri beinmergsbælingu.

Samsett meðferð

Kjörnotkun Carboplatin Actavis samhliða öðrum beinmergsbælandi lyfjum krefst skammtaaðlögunar í samræmi við þá meðferðaráætlun sem nota á.

Börn

Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til að hægt sé að gefa ráðleggingar varðandi skömmtun hjá börnum.

Aldraðir

Hjá sjúklingum sem eru eldri en 65 ára er nauðsynlegt að aðlaga karbóplatínskammtinn miðað við almennt ástand sjúklingsins í fyrstu og síðari meðferðarlotum.

Lyfjagjöf

Carboplatin Actavis skal eingöngu notað í bláæð.

Lyfið verður að þynna fyrir innrennsli. Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna í kafla 6.1.
- Alvarleg beinmergsbæling.
- Blæðandi æxli.
- Alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≤ 30 ml/mín.) nema að mati læknisins og sjúklingsins hugsanlegur ávinningur af meðferðinni vegi þyngra en áhættan.
- Samhliðanotkun bóluefnis gegn gulusótt (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Karbóplatin skal aðeins notað af læknum með reynslu af notkun krabbameinslyfja. Reglulega skal framkvæma blóðtalningar auk prófa á nýrna- og lifrarástarfsemi og hætta skal notkun lyfsins ef óeðlileg beinmergsbæling eða óeðlileg nýrna- eða lifrarástarfsemi kemur fram.

Eiturverkanir í blóði

Hvítkornafæð, daufkyrningafæð og blóðflagnafæð eru skammtaháðar og skammtatakmarkandi. Hafa skal títt eftirlit með talningum á útæðablóði meðan á meðferð með karbóplatin stendur og ef eiturverkanir koma fram, þar til bata er náð. Miðgildi lággildis er dagur 21 hjá sjúklingum sem fá karbóplatin eitt sér og dagur 15 hjá sjúklingum sem fá karbóplatin ásamt öðrum krabbameinslyfjum. Almenn skal ekki endurtaka stakar meðferðarlotur með hléum af karbóplatin fyrir en fjöldi hvítkorna, daufkyrninga og blóðflagna er orðinn eðlilegur aftur.

Meðferð skal ekki endurtaka fyrir en 4 vikum eftir fyrri meðferðarlotu með karbóplatin og/eða fyrir en fjöldi daufkyrninga er a.m.k. 2.000 frumur/mm³ og fjöldi blóðflagna a.m.k. 100.000 frumur/mm³.

Greint hefur verið frá rauðalosblóðleysi ásamt lyfjatengdum mótefnum í sermi hjá sjúklingum í meðferð með karbóplatin. Þessi tilvik geta verið banvæn.

Blóðlýsu-þvageitrunarheilkenni (haemolytic uremic syndrome (HUS))

Blóðlýsu-þvageitrunarheilkenni er lífshættuleg aukaverkun. Notkun karbóplatíns skal hætt við fyrstu merki um smáæðakvilla með blóðlýsublóðleysi (microangiopathic haemolytic anaemia), svo sem skyndilega lækun blóðrauða samhliða blóðflagnafæð, hækkun bilírúbíns í sermi, kreatíníns í sermi, köfnunarefni úr þvagefni í blóði eða LDH. Ekki er víst að nýrnabilun gangi til baka þegar meðferð er hætt og skilun gæti verið nauðsynleg.

Blóðleysi er algengt og eykst smám saman, örskjaldan er þörf á blóðgjöf. Beinmergsbæling er alvarlegri hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð (sérstaklega með cisplatin) og/eða sem hafa skerta nýrnastarfsemi. Lækka skal upphafsskammta af karbóplatin hjá þessum hópum sjúklinga á viðeigandi hátt (sjá kafla 4.2) og hafa nákvæmt eftirlit með áhrifunum með tíðum blóðtalningum á milli lota. Samsetta meðferð með karbóplatin og annarri beinmergsbælandi meðferð þarf að skipuleggja vandlega hvað varðar skömmtun og tímasetningu til að lágmarka samlegðaráhrif. Stuðningsmeðferð með blóðgjöf gæti verið nauðsynleg hjá sjúklingum með alvarlega beinmergsbælingu.

Beinmergsbælandi áhrif geta bæst við slík áhrif samhliða krabbameinslyfjameðferðar. Sjúklingum með alvarlega og viðvarandi beinmergsbælingu er mjög hætt við fylgikvillum tengdum sýkingum, m.a. banvænum (sjá kafla 4.8). Í slíkum tilvikum skal gera hlé á skömmtun karbóplatíns og íhuga að breyta skömmtum eða að hætta meðferð.

Tilfelli um brátt formerglingahvítblæði og mergmismisvöxt (MDS)/brátt kyrningahvítblæði (AML) hafa komið fram mörgum árum eftir að meðferð með carbóplatin og öðrum æxlishefjandi lyfjum lauk.

Afturkræft baklægt hvítheilameinsheilkenni (Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS))

Greint hefur verið frá tilfellum afturkræfs baklægs hvítheilameinsheilkennis (RPLS) hjá sjúklingum sem fá karbóplatín í samsettri krabbameinslyfjameðferð. RPLS er mjög sjaldgæft, afturkræft, ástand af taugafræðilegum toga sem þróast hratt og getur haft í för með sér flog, háþrýsting, höfuðverk, rugl, blindu og aðrar truflanir á sjón og taugakerfi (sjá kafla 4.8). Sjúkdómsgreiningin RPLS grundvallast á staðfestingu með myndgreiningarrannsókn á heila, helst með segulómun.

Ofnæmisviðbrögð

Eins og á við um önnur platínulyf geta ofnæmisviðbrögð, sem oftast koma fram meðan á innrennsli stendur valdið því að nauðsynlegt verður að hætta innrennslinu og veita viðeigandi meðferð gegn einkennum. Sjaldan hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum við karbóplatíni, t.d. roðapotsútbrotum, hita án greinilegrar skýringar eða kláða. Mjög sjaldan hafa bráðaofnæmi, ofnæmisbjúgur (angio-oedema) og ópolsviðbrögð þ.m.t. berkjukrampi, ofsakláði og bjúgur í andliti komið fram. Þessi viðbrögð eru svipuð þeim sem koma fram eftir gjöf annarra lyfja sem innihalda platínu og geta komið fram á nokkrum mínútum. Tíðni ofnæmisviðbragða gæti aukist vegna fyrri útsetningar fyrir platínumeðferð. Ofnæmisviðbrögð hafa hinsvegar komið fram við fyrstu útsetningu fyrir karbóplatíni. Fylgjast skal vandlega með hugsanlegum ofnæmisviðbrögðum hjá sjúklingum og beita viðeigandi stuðningsmeðferð, þ.m.t. andhistamínnum, adrenalíni og/eða barksterum. Greint hefur verið frá víxlviðbrögðum, stundum lífshættulegum, við notkun allra platínusambanda (sjá kafla 4.8). Fram hafa komið tilkynningar um ofnæmisviðbrögð sem þróuðust í Kounis heilkenni (bráðan ofnæmis slagæðarkrampa í kransæðum sem getur leitt til hjartadreps, sjá kafla 4.8).

Eiturverkanir á nýru og lifrarsarfsemi

Skerðing á nýrna- og lifrarsarfsemi getur komið fram með karbóplatíni. Mjög háir skammtar af karbóplatíni (≥ 5 sinnum ráðlagður skammtur af einu lyfi) hafa valdið alvarlegum frávikum í lifrar- og/eða nýrnastarfsemi. Ekki er ljóst hvort viðeigandi áætlun um vökvagjöf gæti vegið gegn áhrifunum á nýrnastarfsemi. Nauðsynlegt er að lækka skammta eða að hætta meðferð ef miðlungs miklar eða alvarlegar breytingar koma fram á nýrna- eða lifrarprófum. (Sjá kafla 4.8).

Tíðni og alvarleiki nýrnaskemmda getur aukist hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi fyrir meðferð með karbóplatíni. Skerðing á nýrnastarfsemi er einnig líklegri hjá sjúklingum sem hafa áður orðið fyrir nýrnaskemmdum vegna meðferðar með cisplatíni. Hjá þessum áhættuhópi skal gæta sérstakrar varúðar við meðferð með karbóplatíni (sjá kafla 4.2). Ekki er ráðlagt að nota karbóplatín ásamt amínóglýkósíðum eða öðrum lyfjum með eiturverkanir á nýru, þó klínískum niðurstöðum um samleggjandi áhrif lyfjanna á nýrnaskemmdir hafi ekki hafi verið safnað saman (sjá kafla 4.5).

Bláæðateppusjúkdómur í lifur

Tilfelli bláæðateppusjúkdóms í lifur (sinusoidal obstruction syndrome) hafa komið fram sem sum hver voru banvæn. Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. einkenna um óeðlilega lifrarsarfsemi eða portæðarháþrýstings, sem ekki er augljós afleiðing af meinvörpum í lifur.

Eiturverkanir á taugar

Framkvæma skal reglulega taugafræðilegt mat og mæla heyrn, einkum hjá sjúklingum sem fá háa skammta af karbóplatíni. Meiri líkur eru á eiturverkunum á taugar, svo sem náladofa, skertum viðbrögðum í djúplægum sinum og eiturverkunum á heyrn, hjá sjúklingum eldri en 65 ára og sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með öðrum platínulyfjum eða öðrum lyfjum sem hafa eiturverkanir á heyrn.

Greint hefur verið frá sjóntruflunum, þ.m.t. sjóntapi, eftir notkun karbóplatín í skömmtum sem eru hærri en þeir sem ráðlagðir eru, hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Sjón virðist batna alveg eða að verulegu leyti innan viku etir að notkun þessara háu skammta er hætt.

Æxlisrofsheilkeni (TLS)

Komið hefur fram æxlisrofsheilkeni (tumour lysis syndrome; TLS) eftir markaðssetningu lyfsins hjá sjúklingum í kjölfar notkunar karbóplatíns eingöngu eða samhliða öðrum frumuskemmandi lyfjum. Sjúklingar í mikilli hættu á að fá æxlisrofsheilkeni (TLS), s.s. sjúklingar með hátt frumufjölgunarhlutfall, háa æxlisbyrði og mikið næmni fyrir frumudrepani lyfjum, skulu vera undir nánu eftirliti og viðeigandi varúðar gætt.

Notkun hjá öldruðum

Í rannsóknum með samsettri meðferð með karbóplatíni og cýklófosfamíði, var líklegra að alvarleg blóðflagnafæð kæmi fram hjá öldruðum sjúklingum sem fengu meðferð með karbóplatíni en yngri sjúklingum.

Vegna þess að nýrnastarfsemi er oft skert hjá öldruðum skal hafa nýrnastarfsemi í huga við ákvörðun skammta (sjá kafla 4.2).

Eiturverkanir á heyrn

Greint hefur verið frá heyrnarskerðingu meðan á meðferð með karbóplatíni stendur.

Eiturverkanir á heyrn hjá börnum

Eiturverkanir á heyrn geta orðið meiri hjá börnum. Greint hefur verið frá síðbúnu heyrnartapi hjá börnum. Mælt er með langtímaeftirliti með heyrn hjá þessum hópi.

Bólusetningar

Alvarlegar eða lífshættulegar sýkingar geta komið fram við gjöf lifandi eða veiklaðra bóluefna hjá sjúklingum sem eru ónæmisbældir vegna krabbameinslyfjameðferðar, þ.m.t. með karbóplatíni. Forðast skal bólusetningar með lifandi eða veikluðum bóluefnum hjá sjúklingum sem fá karbóplatín. Deydd eða óvirkjuð bóluefni má gefa, hins vegar getur svörun við slíkum bóluefnum verið skert.

Annað

Krabbameinsvaldandi eiginleikar karbóplatíns hafa ekki verið rannsakaðir, en efnasambönd með svipaðan verkunarhátt og svipuð stökkbreytandi áhrif hafa reynst krabbameinsvaldandi (sjá kafla 5.3).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun notkunar karbóplatíns hjá börnum.

Karbóplatín getur valdið ógleði og uppköstum. Undirbúningsmeðferð með lyfjum til varnar gegn ógleði hefur reynst gagnleg við að draga úr tíðni og umfangi þessara áhrifa.

Ekki má nota búnað sem inniheldur ál við blöndun og gjöf karbóplatíns (sjá kafla 6.2).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Vegna aukinnar hættu á blóðsega þegar um æxlissjúkdóma er að ræða, er segaleysandi meðferð algeng. Vegna mikils einstaklingsbundins breytileika tengdan blóðstorknun samhliða sjúkdómum og hugsanlegri milliverkun á milli segavarnarlyfja til inntöku og krabbameinslyfja við meðferð, þarf ef ákveðið er að meðhöndla sjúklinginn með segavarnarlyfjum til inntöku að auka tíðni eftirlits með INR.

Samhliðanotkun sem er frábending

- Bóluefni gegn gulusótt: hætta á almennum lífshættulegum ónæmingarsjúkdómi (generalised vaccinal disease mortal) (sjá kafla 4.3).

Samhliðanotkun sem er ekki ráðlögð

- Lifandi veikluð bóluæfni (nema bóluæfni gegn gulusótt): hætta á altækum, hugsanlega lífshættulegum sjúkdómi. Þessi hætta er meiri hjá einstaklingum sem eru ónæmisbældir fyrir vegna undirliggjandi sjúkdóms. Notið deytt bóluæfni þegar það er til (mænuveiki).
- Fenýtóin, fosfenýtóin - hætta á versnun krampa vegna skerðingar á frásogi fenýtóins í meltingarvegi af völdum frumudrepandi lyfsins eða hætta á auknum eiturverkunum eða tapi á verkun frumudrepandi lyfsins vegna aukinna umbrota í lifur af völdum fenýtóins.

Samhliðanotkun sem hafa þarf í huga

- Ciklósporín (og sem má yfirfæra á takrólímus og sírólímus): Veruleg ónæmisbæling með hættu á fjölgun eitilfrumna.
- Amínóglýkósíð: Við samhliðanotkun karbóplatíns og amínóglýkósíðsýklalyfja skal taka tillit til uppsafnaðra eiturverkana á taugar og eyru, einkum hjá sjúklingum með nýrnabilun.
- Öflug (loop) þvagræsilyf: Við samhliðanotkun karbóplatíns og öflugra þvagræsilyfja skal taka tillit til uppsafnaðra eiturverkana á taugar og eyru.
- Klóbíndiefni: Samhliðanotkun karbóplatíns og klóbíndiefna á að forðast vegna þess að það gæti fræðilega leitt til skerðingar á æxlishefjandi áhrifum karbóplatíns.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Getnaðarvörn hjá körlum og konum

Vegna hugsanlegrar eiturverkana karbóplatíns á erfðaefni (sjá kafla 5.3) ættu konur á barneignaldri að nota öruggar getnaðarvarnir á meðan þær eru í meðferð með karbóplatíni og í 6 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Mælt er með því að karlmenn noti öruggar getnaðarvarnir og geti ekki börn á meðan þeir fá karbóplatín og í 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Meðganga

Karbóplatín getur valdið fósturskaða þegar það er gefið þunguðum konum. Karbóplatín hefur reynt hafa eiturverkanir á fóstur og vera vansköpunarvaldur hjá rottum sem fá lyfið á líffæramyndunarskeiði. Engar samanburðarrannsóknir hafa verið gerðar hjá þunguðum konum. Ef lyfið er notað á meðgöngu, eða ef kona verður þunguð meðan hún tekur lyfið skal upplýsa hana um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið. Konum á barneignaraldri skal ráðleggja að forðast þungun með notkun örugga getnaðarvarna, meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir að henni lýkur.

Brjóstgjöf

Ekki er vítað hvort karbóplatín skilst út í mjólk hjá konum. Ef meðferð verður nauðsynleg meðan á brjóstgjöf stendur verður að hætta brjóstgjöf.

Frjósemi

Bæling kynkirtla sem veldur tíðateppu eða skorti á sáðfrumum getur komið fram hjá sjúklingum sem fá æxlishefjandi meðferð. Þessi áhrif virðast tengd skammti og lengd meðferðar og geta verið óafturkræf. Erfitt er að spá fyrir um stig skerðingar á starfsemi eistna eða eggjastokka vegna þess hversu algengt er að notuð séu nokkur æxlishefjandi lyf, sem veldur því að erfitt er að meta áhrif einstakra lyfja.

Kynþroska körlum í meðferð með karbóplatíni er ráðlagt að fá ráðgjöf varðandi varðveislu sæðis áður en meðferð er hafin, vegna möguleika á óafturkræfri ófrjósemi af völdum meðferðar með karbóplatíni.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Karbóplatín getur hins vegar valdið ógleði, uppköstum, óeðlilegri sjón og eiturverkunum á heyrn; því skal vara sjúklinga við hugsanlegum áhrifum þessara aukaverkana á hæfni til aksturs eða stjórnunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Tíðni aukaverkana sem greint er frá er byggð á gagnagrunni upplýsinga frá 1.893 sjúklingum sem fengu meðferð með karbóplatin einu sér og reynslu eftir að lyfið kom á markað.

Listinn er settur upp samkvæmt líffæraflokkum, MedDRA skilgreiningum og eftirfarandi tíðniflokkum:

Mjög algengar ($\geq 1/10$);

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$);

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$);

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan koma fyrir ($< 1/10.000$),

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Líffæraflokkur	Tíðni	MedDRA skilgreining
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Sýkingar*
	Tíðni ekki þekkt	Lungnabólga
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	Sjaldgæfar	Meðferðartengt krabbamein (secondary malignancy)
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðflagnafæð, daufkyrningafæð, hvítkornafæð, blóðleysi
	Algengar	Blæðingar*
	Mjög sjaldgæfar	Daufkyrningafæð með hita,
	Tíðni ekki þekkt	Blóðlýsu- þvageitrunarheilkenni, beinmergsbilun, formerglingahvítblæði (promyelocytic leukaemia)
Ónæmiskerfi	Algengar	Ofnæmi, ópolsviðbrögð
	Mjög sjaldgæfar	Bráðafnæmi, bráðafnæmislost, ofnæmisbjúgur
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Þvagsýrudreyri
	Mjög sjaldgæfar	Blóðnatríumhækkun, lystarleysi
	Tíðni ekki þekkt	Ofþornun, æxlisrofsheilkenni
Taugakerfi	Algengar	Úttaugakvilli, náladofi, skerðing beina-sinaviðbragða, skyntruflanir, bragðtruflun
	Koma örsjaldan fyrir	Heilaæðaáfall*
	Tíðni ekki þekkt	Afturkræft baklægt hvítheilameinsheilkenni (Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS))
Augu	Algengar	Sjóntruflanir, í mjög sjaldgæfum tilvikum tap á sjón

	Mjög sjaldgæfar	Sjónaugabólga
Eyru og vöndarhús	Mjög algengar	Heyrnarskerðing sem ekki er klínískt merkjanleg, sem felst í tapi á hátíðniheyrn (4000-8000 Hz)
	Algengar	Eyrnasuð, eiturverkanir á heyrn
Hjarta	Algengar	Hjarta- og æðasjúkdómur*
	Koma örsjaldan fyrir Tíðni ekki þekkt	Hjartabilun* Kounis heilkenni
Æðar	Koma örsjaldan fyrir	Blóðrek*, háþrýstingur, lágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Öndunarfærasjúkdómur, millivefslungnasjúkdómur, berkjukrampi
Meltingarfæri	Mjög algengar	Uppköst, ógleði, kviðverkur
	Algengar	Niðurgangur, hægðatregða, sjúkdómur í slímhimnu
	Tíðni ekki þekkt	Munnbólga, brisbólga
Lifur og gall	Mjög sjaldgæfar	Alvarleg starfstruflun í lifur
Húð og undirhúð	Algengar	Hárlos, húðsjúkdómur, ofsakláði, roðapotsútbrot, kláði
Stoðkerfi og bandvefur	Algengar	Stoðkerfissjúkdómur
Nýru og þvagfæri	Algengar	Sjúkdómur í þvag- og kynfærum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þróttleysi
	Algengar	Flensulíkt heilkenni
	Sjaldgæfar	Hiti og kuldahrollur án vísbendinga um sýkingu, drep á stungustað, viðbrögð á stungustað, utanæðablæðing á stungustað, roðapöt á stungustað, lasleiki
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Skert úthreinsun kreatínins um nýru, hækkun þvagefnis í blóði, hækkun alkalínfosfatasa í blóði, hækkun aspartatamínótransferasa, óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa, blóðnatríumlækkun, blóðkalíumlækkun, blóðkalsíumlækkun, blóðmagnesíumlækkun.
	Algengar	Hækkun bílírúbíns í blóði, hækkun kreatínins í blóði, hækkun þvagsýru í

* <1% lífshættuleg, lífshættuleg tilvik í hjarta og æðum <1% þ.m.t. hjartabilun, blóðrek og heilaaðaáfall talin saman.

Blóð

Beinmergsbæling er skammtatakmarkandi eiturverkun karbóplatín. Hjá sjúklingum með eðlileg gildi í upphafi kemur blóðflagnafæð, með blóðflagnafjölda undir $50.000/\text{mm}^3$ fram hjá um 25% sjúklinga, daufkyrningafæð með fjölda kyrninga undir $1.000/\text{mm}^3$ hjá 18% sjúklinga og hvítkornafæð með fjölda hvíttra blóðkorna undir $2.000/\text{mm}^3$ hjá 14% sjúklinga. Lágsgildið kemur yfirleitt fram á 21. degi. Beinmergsbæling getur aukist við notkun karbóplatín ásamt öðrum beinmergsbælandi lyfjum eða tegundum meðferða.

Eiturverkanir á beinmerg eru alvarlegri hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð, einkum sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með cisplatíni og sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Sjúklingar í lélegu líkamlegu ástandi hafa einnig fundið fyrir aukinni hvítkornafæð og blóðflagnafæð. Þessi áhrif, þó þau gangi yfirleitt til baka, hafa valdið fylgikvillum í formi sýkinga hjá 4% og blæðinga hjá 5% sjúklinga sem fengu karbóplatín. Þessir fylgikvillar hafa valdið dauðsföllum hjá innan við 1% sjúklinga.

Blóðleysi með blóðrauða undir 8 g/dl hefur komið fram hjá 15% sjúklinga með eðlileg upphafsgildi. Tíðni blóðleysis eykst með aukinni útsetningu fyrir karbóplatín.

Meltingarfæri

Uppköst koma fram hjá 65% sjúklinga og eru veruleg hjá þriðjung þeirra. Ógleði kemur fram hjá 15% til viðbótar. Sjúklingar sem hafa áður fengið meðferð (einkum sjúklingar sem hafa áður fengið meðferð með cisplatíni) virðast hafa meiri tilhneigingu til að kasta upp. Þessi áhrif hverfa yfirleitt innan 24 klst. eftir meðferð og svara almennt (og er hægt að koma í veg fyrir með) ógleðilyfjum. Meiri líkur eru á uppköstum þegar karbóplatín er gefið ásamt öðrum lyfjum sem valda ógleði. Aðrar kvartanir tengdar meltingarfærum voru verkur hjá 8% sjúklinga, niðurgangur og hægðatregða hjá 6% sjúklinga.

Taugar

Úttaugakvilli (aðallega náladofi og skerðing á beina-sinaviðbrögðum) hefur komið fram hjá 4% sjúklinga sem fengu karbóplatín. Sjúklingar eldri en 65 ára og sjúklingar sem hafa áður fengið meðferð með cisplatíni, auk þeirra sem fá langtímameðferð með karbóplatín, virðast eiga þetta frekar á hættu. Skyntuflanir af klínískri þýðingu (þ.e. sjóntruflanir og breytingar á bragðskyni) hafa komið fram hjá 1% sjúklinga. Heildartíðni aukaverkana á taugar virðist vera hærrí hjá sjúklingum sem fá karbóplatín í samsettri meðferð. Þetta getur einnig tengst lengri uppsafnaðri útsetningu.

Eiturverkanir á heyrn

Heyrnarskerðing utan talsviðs með skerðingu á hátíðnibilinu (4.000-8.000 Hz) komu fram í röð rannsókna á heyrn með tíðnina 15%. Örsjaldan hefur verið greint frá heyrnarskerðingu. Hjá sjúklingum með skemmdir í heyrnarlíffærum af völdum cisplatíns fyrir, kemur stundum fram frekari skerðing á heyrn meðan á meðferð með karbóplatíni stendur.

Nýru

Þegar gefnir eru venjulegir skammtar kemur óeðlileg nýrnastarfsemi sjaldan fram, þrátt fyrir að karbóplatín hafi verið gefið án blöndunar í stórt rúmmál af vökva og/eða með öflugri (forced) þvagræsing. Hækkun kreatíníns í sermi kemur fram hjá 6% sjúklinga, hækkun þvagefnis í blóði hjá 14% sjúklinga og þvagsýru hjá 5% sjúklinga. Þessi áhrif eru yfirleitt væg og ganga til baka hjá um helmingi sjúklinganna. Kreatínínúthreinsun hefur reynst vera næmasti mælikvarðinn á nýrnastarfsemi hjá sjúklingum sem fá karbóplatín. Skerðing á kreatínínúthreinsun hefur komið fram hjá tuttugu og sjö prósent (27%) sjúklinga sem höfðu grunnildi 60 ml/mín eða hærra meðan á meðferð með karbóplatín stóð. Tíðni og alvarleiki nýrnaskemmda getur aukist hjá sjúklingum sem hafa skerta nýrnastarfsemi fyrir meðferð með karbóplatíni. Ekki er ljóst hvort víðeigandi vökvagjöf gæti unnið bug á slíkum áhrifum, en nauðsynlegt er að lækka skammta eða hætta meðferð þegar miðlungs mikil breyting á

nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 41-59 ml/mín.) eða alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 21-40 ml/mín.) eru til staðar. Ekki má nota karbóplatín hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun við eða undir 20 ml/mín.

Blóðsölt

Lækkun á natríum í sermi kemur fram hjá 29% sjúklinga, kalíumlækkun hjá 20% og kalsíumlækkun hjá 22% og magnesíumlækkun hjá 29%. Einkum hefur verið greint frá snemmkominni blóðnatríumlækkun. Tap á blóðsöltum er vægt og er yfirleitt án klínískra einkenna.

Lifur

Breytingar komu fram á lifrarsarfsemi hjá sjúklingum með eðlileg upphafsgildi, þ.m.t. hækkunir á heildarbilírúbíni hjá 5% sjúklinga, SGOT hjá 15% sjúklinga og alkalínfosfatasa hjá 24% sjúklinga. Þessar breytingar voru almennt vægar og gegnu til baka hjá um helmingi sjúklinganna. Í takmörkuðum hópum sjúklinga sem fengu mjög háa skammta af karbóplatín og samgena beinmergsskipti, hafa alvarlegar hækkunir á lifrarprófum komið fram. Bráð tilvik um alvarlegt drep í lifrarfrumum hafa komið fram eftir gjöf hárra skammta af karbóplatíni.

Ofnæmisviðbrögð

Bráðafnæmisviðbrögð, stundum lífshættuleg, geta komið fram á fyrstu mínútunum eftir inndælingu lyfsins: þjúgur í andliti, mæði, hraðtaktur, lágur blóðþrýstingur, ofsakláði, bráðafnæmislost, berkjukrampar.

Aðrar aukaverkanir

Greint hefur verið frá bráðum, meðferðartengdum illkynja sjúkdómum eftir samsetta frumuhemjandi meðferð sem inniheldur karbóplatín. Hárlos, hiti og kuldaþrollur, slímbólga, þróttleysi, lasleiki og bragðskynsbreytingar hafa stöku sinnum komið fram. Í einstökum tilvikum getur blóðlýsu-þvageitunarheilkenni komið fram. Í einstökum tilvikum hefur verið greint frá hjarta- og æðasjúkdómum (hjartabilun, blóðrek) auk einstakra tilvika um heilæðaáfall. Greint hefur verið frá tilvikum um lágþrýsting.

Staðbundin viðbrögð

Greint hefur verið frá viðbrögðum á stungustað (sviða, verk, roða, þrota, ofsakláða, drep í tengslum við utanæðablæðingu).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtun

Einkenni ofskömmtunar

Karbóplatín var gefið í 1. stigs rannsóknum í skömmtum allt að 1600 mg/m² í bláæð í hverri meðferðarlotu. Í þessum skömmtum komu fram lífshættulegar aukaverkanir á blóðmynd með kyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi. Lágildir fyrir kyrninga, blóðflögur og hemóglóbín komu fram á dögum 9-25 (miðgildi: dagar 12-17). Kyrningar höfðu náð gildum $\geq 500/\mu\text{l}$ eftir 8-14 daga (miðgildi: 11) og blóðflagnafjöldi $\geq 25.000/\mu\text{l}$ eftir 3-8 daga (miðgildi: 7).

Eftirtaldar aukaverkanir aðrar en á blóðmynd hafa einnig komið fram: truflanir á nýrnastarfsemi með allt að 50% skerðingu gauklasíunarhraða, taugakvilli, eiturverkanir á heyrn, sjónmissir, hækkun bilírúbíns í blóði, slímbólga, niðurgangur, ógleði og uppköst ásamt höfuðverk, roðapöt og alvarleg sýking. Í meirihluta tilvika voru truflanir á heyrn skammvinnar og afturkræfar.

Meðferð ofskömmtunar

Ekkert móteitur er þekkt gegn ofskömmtun karbóplatíns. Gert er ráð fyrir að vandamál vegna ofskömmtunar myndu tengjast beinmergsbælingu auk skerðingar á lifrar- og nýrna- og

heyrnarstarfsemi. Beinmergsskipti og blóðgjöf (blóðflögur, blóð) geta verið áhrifaríkar aðferðir gegn aukaverkunum á blóðmynd. Notkun hærri skammta af karbóplatín en ráðlagðir eru hefur verið tengt tapi á sjón (sjá kafla 4.4).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, platínu-sambönd

ATC flokkur: L 01XA 02

Karbóplatín er æxlishefjandi lyf. Sýnt hefur verið fram á virkni þess gegn ýmsum frumulínum úr músum og mönnum.

Karbóplatín sýndi sambærilega virkni og cisplatín gegn mörgum tegundum æsla án tillits til staðsetningar.

Verkunarháttur

Rannsóknir með basískri leysitækni (alkaline elution techniques) og DNA bindingu hafa sýnt fram á svipaðan verkunarhátt karbóplatíns og cisplatíns. Karbóplatín, eins og cisplatín, örvar breytingar í súperhelix lögun DNA, sem samræmist „áhrifum til styttingar DNA“ ("DNA shortening effect").

Börn

Börn: ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Dreifing

Endurtekin skömmtun í fjóra daga í röð olli ekki uppsöfnun platínu í plasma.

Umbrot

Eftir gjöf karbóplatíns reyndist lokahelmingunartími brotthvarfs hjá mönnum u.þ.b. 6 klst. fyrir fría örsíanlega platínu og 1,5 klst. fyrir karbóplatín. Í byrjun (initial phase) er mest af frírri örsíanlegri platínu til staðar sem karbóplatín. Lokahelmingunartími brotthvarfs fyrir heildarplatínu í plasma er 24 klst. Um 87% af platínu í plasma eru próteinbundin innan 24 klst. eftir gjöf.

Brotthvarf

Karbóplatín er skilið út aðallega í þvagi, heimtur á 24 klst. eru um 70% af gefinni platínu.

Mest af lyfinu er skilið út á fyrstu 6 klst. Heildarúthreinsun úr líkamanum og um nýru fyrir fría örsíanlega platínu tengist gauklasíunarhraða, en ekki pípluseytingu.

Greint hefur verið frá 3- til 4-földum mun á úthreinsun karbóplatíns hjá börnum. Upplýsingar benda til að eins og hjá fullorðnum tengist breytileikinn í úthreinsun karbóplatíns nýrnastafsemi.

Línulegt/ólínulegt samband

Eftir gjöf karbóplatíns hjá mönnum er línulegt samband til staðar á milli skammts og þéttni í plasma af heildar- og frírri örsíanlegri platínu. Línulegt samband er einnig á milli flatarmáls undir plasmabéttni-tímaferli heildarplatínu og skammtsins þegar kreatínínúthreinsun er ≥ 60 ml/mín.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Karbóplatín hefur reynst hafa eiturvekanir á fóstur og vera vansköpunarvaldur hjá rottum.

Það hefur stökkbreytandi áhrif *in vivo* og *in vitro* og þó krabbameinsvaldandi eiginleikar karbóplatíns hafi ekki verið rannsakaðir, hafa lyf með svipaðan verkunarhátt og stökkbreytandi áhrif reynst krabbameinsvaldar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6. Karbóplatín getur hvarfast við ál og myndað svart botnfall. Við blöndun eða gjöf karbóplatíns skal ekki nota nálar, sprautur, æðaleggi eða innrennslisbúnað með hlutum úr áli sem geta komist í snertingu við karbóplatín. Botnfall getur skert æxlishefjandi verkun.

6.3 Geymsluþol

Órofin hettuglös:

18 mánuðir

Þynnt lausn:

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 8 klst. við 25°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax, nema aðferðin við þynningu útiloki örverumengun. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Órofin hettuglös: Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið ílátið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Fyrir geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Litlaus hettuglös úr gleri af tegund I, með brómóbútýl gúmmítöppum og álhettum með pólýprópýlenskífu.

Hettuglasinu verður pakkað með eða án hlífðarfilmu úr plasti.
Pakkningastærðir: 1x5 ml, 5x5 ml, 1x15 ml, 1x45 ml, 1x60 ml

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Lyfið er eingöngu einnota.

Mengun

Ef Carboplatin Actavis kemst í snertingu við augu eða húð, þvoðið svæðið með ríkulegu magni af vatni eða saltlausn. Nota má milt krem til meðferðar við skammvinnnum sviða í húð.

Leita skal læknis ef augu verða fyrir áhrifum.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Þynning

Lyfið skal þynna fyrir innrennsli með 5% glúkósalausn eða 0,9% natríumklóríðlausn, allt niður í styrk svo lágan sem 0,5 mg/ml.

Leiðbeiningar um örugga meðhöndlun æxlishefjandi lyfja:

- 1 Aðeins fagfólk sem þjálfað hefur verið í öruggri notkun krabbameinslyfja skal undirbúa Carboplatin Actavis fyrir notkun.
- 2 Þetta skal gera á þar til ætluðu svæði.
- 3 Nota skal fullnægjandi hlífðarhanska.
- 4 Gera skal ráðstafanir til að forðast að lyfið komist í augu fyrir slysi. Þvoið með vatni og/eða saltlausn ef lyfið berst í augu.
- 5 Þungað starfsfólk skal ekki meðhöndla frumudrepandi lyfið.
- 6 Gera skal fullnægjandi varúðarráðstafanir við förgun hluta (sprautur, nálar, o.fl.) sem notaðir eru við blöndun frumudrepandi lyfja. Leifum og menguðum hlutum frá sjúklingi skal farga með því að setja í tvöfalda lokanlega pólýetylenpoka og brenna við 1.000°C hita. Úrgangsvökva má sturta niður með ríkulegu magni af vökva.
- 7 Vinnuflötinn skal hylja með rakadrægum pappír með plasti á bakhlið.
- 8 Notið Luer-Lock tengingar á allar sprautur og búnað. Mælt er með stórum holnálum til að lágmarka þrýsting og hugsanlega úðamyndun. Einnig má draga úr því síðarnefnda með því að nota nál með loftopi.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/08/075/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. mars 2010.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 29. ágúst 2017.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

4. september 2024.

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á <http://www.serlyfjaskra.is>