

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Carboplatin Accord 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg karboplatin.

Varje 5 ml injektionsflaska innehåller 50 mg karboplatin.

Varje 15 ml injektionsflaska innehåller 150 mg karboplatin.

Varje 45 ml injektionsflaska innehåller 450 mg karboplatin.

Varje 60 ml injektionsflaska innehåller 600 mg karboplatin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

En klar, färglös till svagt ljusgul vätska, fri från partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Carboplatin är indicerat hos vuxna för behandling av:

1. långt framskridet äggstockscarcinom av epitelialt ursprung som:

(a) första linjens behandling

(b) andra linjens behandling om annan behandling inte varit framgångsrik

2. småcellig lungcancer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad dos för ej tidigare behandlade vuxna med normal njurfunktion, dvs.

kreatininclearance > 60 ml/min, är 400 mg/m² som en kort intravenös engångsdos som ges som 15 till 60 minuters infusion. Dosen kan även beräknas enligt Calverts formel, som visas nedan:

$\text{Dos (mg)} = \text{planerad AUC (mg/ml} \times \text{min)} \times [\text{GFR ml/min} + 25]$

Dos (mg) = planerad AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]		
Planerad AUC	Planerad cellgiftsbehandling	Patientens behandlingsstatus
5-7mg/ml x min	karboplatin som monoterapi	ingen tidigare behandling
4-6 mg/ml x min	karboplatin som monoterapi	tidigare behandling
4-6 mg/ml x min	karboplatin plus cyklofosamid	ingen tidigare behandling

Obs! Med Calverts formel beräknas totaldosen med karboplatin i mg, inte mg/m².

Behandlingen ska inte upprepas inom 4 veckor efter senaste karboplatinkur och/eller innan neutrofilantalet är minst 2 000 celler/mm³ och trombocyntalet är minst 100 000 celler/mm³.

Initialdosen bör minskas med 20-25 % hos patienter med riskfaktorer som tidigare behandling med benmärgshämmande läkemedel och/eller nedsatt allmäntillstånd (ECOG-Zubrod 2-4 eller Karnofsky under 80).

För att underlätta framtida doseringsjusteringar och tidpunkter för behandling med karboplatin bör hematologiskt nadir fastställas genom veckovisa blodkroppsräkningar under de första behandlingskurerna.

Nålar eller intravenösa administrationsset som innehåller aluminiumdelar som kan komma i kontakt med karboplatininjektion ska inte användas för beredning eller administrering. Aluminium reagerar med karboplatininjektion och orsakar fällning och/eller minskad effekt.

Säkerhetsåtgärderna för farliga substanser ska beaktas vid beredning och administrering. Beredning måste utföras av personal som har fått utbildning i säker användning och som bär skyddshandskar, ansiktsmask och skyddskläder.

Nedsatt njurfunktion:

Hos patienter med nedsatt njurfunktion ska dosen av karboplatin minskas (se Calverts formel) och hematologiskt nadir och njurfunktion ska övervakas.

Patienter med kreatininclearance under 60 ml/min löper ökad risk för allvarlig benmärgshämning. Frekvensen av svår leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni har legat på cirka 25 % med följande dosrekommendationer:

Kreatininclearance vid baslinjen	Initial dos (dag 1)
41-59 ml/min	250 mg/m ² intravenöst
16-40 ml/min	200 mg/m ² intravenöst

Det finns inte tillräckliga data om användningen av karboplatininjektion hos patienter med kreatininclearance på 15 ml/min eller därunder för att behandlingsrekommendationer ska kunna fastställas.

Samtliga ovanstående dosrekommendationer gäller den initiala behandlingskuren. Efterföljande doser ska justeras baserat på patientens tolerans och acceptabel nivå av benmärgshämning.

Kombinationsbehandling:

För att utnyttja karboplatin optimalt i kombination med andra benmärgshämmande läkemedel måste dosen anpassas till den specifika kombinationsbehandlingen och behandlingsschemat.

Äldre population:

Hos patienter över 65 år måste karboplatindosen anpassas efter allmäntillståndet, både under den första behandlingen och vid senare behandlingar.

Pediatrisk population:

Säkerhet och effekt hos barn och ungdomar har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Det finns inte tillräckligt med information för att kunna ge dosrekommendationer till den pediatrika populationen.

Administreringssätt

Carboplatin Accord ska endast ges intravenöst. Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Karboplatin är kontraindicerat vid:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- patienter med allvarlig benmargshämning
- patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($GFR < 30 \text{ ml/min}$) om inte läkare och patient bedömer att de potentiella fördelarna med behandlingen överväger riskerna
- patienter med blödande tumörer
- samtidig användning av vaccin mot gula febern (se avsnitt 4.5)
- patienter med anamnes på svår allergisk reaktion mot andra platinaföreningar.

Dosjustering kan innebära att läkemedlet kan användas vid lätt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

4.4 Varningar och försiktighet

Karboplatin ska bara administreras under övervakning av en behörig läkare som har erfarenhet av användning av kemoterapeutiska medel. Utrustning för diagnostik och behandling bör finnas lätt tillgängliga för tillsyn av behandling och hantering av eventuella komplikationer.

Perifert blodkroppsvärde, neurologiska kontroller liksom njur- och leverfunktionstester ska kontrolleras noggrant. Blodkroppsräkning ska utföras innan behandling med karboplatin påbörjas och varje vecka därefter. Läkemedlet ska sättas ut vid onormal hämning av benmärgen eller om avvikande njur- eller leverfunktion observeras.

Karboplatinkurer ska i allmänhet inte upprepas oftare än var 4:e vecka för att säkerställa att nadir har uppkommit i blodkroppsräkning och att återhämtning till tillfredsställande nivå har uppnåtts.

Toxicitetens uppkomst, svårighetsgrad och omfattning är troligtvis större hos patienter som tidigare fått omfattande behandling med läkemedlet för sjukdomen eller med cisplatin, har nedsatt funktionsstatus och har hög ålder. Njurfunktionsparametrar ska bedömas före, under och efter behandling med karboplatin.

Hematologisk toxicitet

Leukopeni, neutropeni och trombocytopeni är dosberoende och dosbegränsande. Perifert blodkroppsvärde ska övervakas under karboplatinbehandling. Detta kontrollerar toxicitet och hjälper till att fastställa nadir och återhämtning av hematologiska parametrar och efterföljande dosjusteringar. Mediandag för nadir är dag 21 hos patienter som får karboplatin i monoterapi och dag 15 hos patienter som får karboplatin i kombination med andra kemoterapeutiska medel. Generellt ska enstaka intermittenta kurer med karboplatin inte upprepas förrän leukocyttallet, neutrofiltalet och trombocyttallet har normaliserats. Om neutrofiltalet sjunker till under 2 000 celler/ mm^3 eller trombocyttallet är under 100 000 celler/ mm^3 ska uppskjutande av karboplatinbehandling tills benmärgsåterhämtning är tydlig övervägas. Denna återhämtning tar vanligtvis 5-6 veckor. Transfusioner kan bli nödvändiga och dosminskningar rekommenderas för efterföljande behandling.

Patienter med allvarlig och persisterande benmargshämning löper hög risk att drabbas av infektiösa komplikationer, inklusive dödsfall (se avsnitt 4.8). Vid sådana händelser ska behandlingen med karboplatin avbrytas och dosändring eller utsättning övervägas.

Benmargshämning som en följd av karboplatinbehandling har ett nära samband med läkemedlets njurclearance. Hos patienter med avvikande njurfunktion eller som får samtidig behandling med nefrotoxiska läkemedel kan benmargshämning, särskilt trombocytopeni, således vara svårare eller mer

långvarig. Initiala karboplatindoser hos dessa patientgrupper ska minskas på lämpligt sätt (se avsnitt 4.2) och effekterna ska övervakas noggrant genom täta kontroller av blodkroppsräkning mellan kurerna.

Benmärghämmande effekter kan vara additiva till effekterna av samtidig kemoterapi. Kombinationsbehandling med karboplatin och andra benmärghämmande läkemedel måste planeras mycket noga vad avser doser/tidpunkter för att minimera additiva effekter.

Anemi är vanligt förekommande och kumulativ men sällan transfusionskrävande.

Hemolytisk anemi med förekomst av serologiska läkemedelsinducerade antikroppar har rapporterats hos patienter som fått behandling med karboplatin. Denna händelse kan vara livshotande.

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Akut promyeloisk leukemi och myelodysplastiskt syndrom (MDS)/akut myeloisk leukemi (AML) har rapporterats flera år efter behandling med karboplatin och andra cellgifter.

Hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS)

Hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) är en livshotande biverkning. Karboplatin ska sättas ut vid första tecken på mikroangiopatisk hemolytisk anemi, såsom snabbt sjunkande hemoglobin med samtidig trombocytopeni, förhöjt serumbilirubin, serumkreatinin, blodureakväve eller laktatdehydrogenas (LDH). Det är inte säkert att njursvikt är reversibel vid utsättning av behandlingen och dialys kan krävas.

Allergiska reaktioner

Liksom med andra platinabaserade läkemedel kan allergiska reaktioner uppträda, oftast under administrering, och göra det nödvändigt att avbryta infusionen. Patienterna ska övervakas noggrant och lämplig symtomatisk behandling (inklusive antihistaminer, adrenalin och/eller glukokortikoider) måste också sättas in i sådana fall. Korsreaktioner, ibland med dödlig utgång, har rapporterats med samtliga platinaföreningar (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Det har förekommit rapporter om överkänslighetsreaktioner som har progredierat till Kounis syndrom (akut allergisk koronar arteriospasm som kan leda till hjärtinfarkt, se avsnitt 4.8).

Njurtoxicitet

Försämrad njurfunktion kan uppkomma under behandling med karboplatin. Förekomsten och svårighetsgraden av nefrotoxicitet kan öka hos patienter som har nedsatt njurfunktion innan karboplatinbehandlingen. Det är oklart om detta kan bemästras med ett lämpligt hydreringsprogram, men minskad dos eller avbrott i behandlingen kan krävas om tester av njurfunktionen uppvisar allvarliga förändringar. Det är större risk för försämrad njurfunktion hos patienter som tidigare har utvecklat nefrotoxicitet på grund av behandling med cisplatin.

Venös ocklusiv leversjukdom

Fall av venös ocklusiv leversjukdom har rapporterats, i vissa fall med dödlig utgång. Patienter bör övervakas med avseende på tecken och symptom på nedsatt leverfunktion eller portahypertension utan uppenbart samband med levermetastaser.

Tumörlyssyndrom (TLS)

Vid uppföljning efter marknadsföring har tumörlyssyndrom (TLS) rapporterats hos patienter efter användning av karboplatin i monoterapi eller i kombination med andra kemoterapeutiska medel. Patienter med hög risk för TLS, t.ex. patienter med hög proliferativ aktivitet, hög tumörbörda och hög känslighet för cytotoxiska medel, ska övervakas noga och lämpliga åtgärder vidtas.

Neurologisk toxicitet

Även om perifer neurologisk toxicitet i allmänhet är vanlig och mild, begränsad till parestesi och minskade djupa senreflexer, är frekvensen högre hos patienter som är äldre än 65 år och/eller hos patienter som tidigare behandlats med cisplatin. Övervakning och neurologiska undersökningar ska utföras regelbundet.

Synstörningar, inklusive synförlust, har rapporterats efter användning av karboplatin i högre doser än de som rekommenderas för patienter med nedsatt njurfunktion. Synen förefaller återhämta sig helt eller i betydande grad inom några veckor efter utsättning av sådana höga doser.

Reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom (RPLS)

Fall av reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom (RPLS) har rapporterats hos patienter som fått karboplatin i kombination med kemoterapi. RPLS är en sällsynt, reversibel (efter utsättning av behandlingen), neurologisk sjukdom med snabbt förlopp som kan omfatta krampanfall, hypertoni, huvudvärk, förvirring, blindhet och andra synstörningar samt neurologiska störningar (se avsnitt 4.8). Diagnosen RPLS bekräftas med bilddiagnostik av hjärnan, företrädesvis MRT (magnetisk resonanstomografi).

Geriatrisk användning

I studier med karboplatin i kombination med cyklofosamid löpte äldre patienter större risk att utveckla allvarlig trombocytopeni än yngre patienter. Eftersom njurfunktionen ofta är nedsatt hos äldre ska njurfunktionen beaktas när dosen fastställs (se avsnitt 4.2).

Hörselfunktioner

Hörselnedsättning har rapporterats under behandling med karboplatin. Ototoxicitet kan vara mer uttalad hos barn och är troligare hos patienter som tidigare behandlats med cisplatin. Audiogram bör övervägas.

Fall med hörselnedsättning med fördröjd debut har rapporterats hos pediatrika patienter. För denna population rekommenderas långvarig audiometrisk uppföljning.

Övrigt

Administrering av levande eller levande försvagade vacciner till patienter med nedsatt immunförsvar på grund av kemoterapeutiska läkemedel, inklusive karboplatin, kan leda till allvarliga eller dödliga infektioner. Vaccination med levande vaccin ska undvikas hos patienter som får karboplatin. Avdödade eller inaktiverade vacciner kan ges men svaret på sådana vacciner kan vara reducerat.

Utrustning som innehåller aluminium bör inte användas vid beredning och administrering av Carboplatin Accord (se avsnitt 4.5).

Karcinogenicitet hos karboplatin har inte studerats, men karcinogena egenskaper hos föreningar med liknande mekanismer och mutagenicitet har rapporterats.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Karboplatin kan interagera med aluminium och bilda en svart fällning. Kanyler, sprutor, katetrar eller intravenösa administrationsset, vars delar innehåller aluminium och som kan komma i kontakt med karboplatin, ska inte användas vid beredning eller administrering av läkemedlet.

På grund av den ökade risken för trombos vid tumörsjukdomar används ofta antikoagulationsbehandling. Hos patienter som behandlas med orala antikoagulantia kan tätare INR-kontroller krävas på grund av koagulationsförmågans stora intraindividuell variabilitet under sjukdom och den potentiella interaktionen mellan orala antikoagulantia och kemoterapeutiska cancerläkemedel.

Samtidig användning är kontraindicerad

- Vaccin mot gula febern: risk för generaliserad vaccinsjukdom med dödlig utgång (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning rekommenderas ej

- Levande försvagade vacciner (förutom av gula febern): Risk för systemisk, eventuellt dödlig sjukdom. Risken är förhöjd hos personer som redan har nedsatt immunförsvar på grund av den bakomliggande sjukdomen. Använd ett inaktiverat vaccin om sådant finns (poliomyelit).
- Fenytoin, fosfenytoin: Risk för förvärrade kramper (till följd av att det cytotoxiska läkemedlet minskar absorptionen av fenytoin i tarmen) eller risk för ökad toxicitet eller försämrad effekt av det cytotoxiska läkemedlet (på grund av ökad levermetabolism av fenytoin).

Samtidig användning kan övervägas

- Ciklosporin (och genom extrapolering takrolimus och sirolimus): Kraftig immunhämning med risk för lymfproliferation.
- Samtidig behandling med nefrotoxiska eller ototoxiska läkemedel som aminoglykosider, vankomycin, kapreomycin, och diuretika kan öka eller förvärra toxicitet, särskilt hos patienter med njursvikt, orsakad av karboplatinframkallade förändringar i njurclearance.
- Loopdiuretika: Samtidig användning av karboplatin och loopdiuretika ska ske med försiktighet på grund av den kumulativa nefrotoxiciteten och ototoxicitet.

Kombinationsbehandling med andra benmärgshämmande läkemedel kan kräva dosförändringar eller andra doseringstidpunkter för att minska de additiva myelosuppressiva effekterna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmedel för män och kvinnor

Fertila kvinnor ska rådas att inte bli gravida när de får karboplatin och att använda effektiva preventivmedel under behandlingen med karboplatin och under minst 6 månader efter den sista dosen. Köns mogna män som behandlas med karboplatin ska använda effektiva preventivmedel och avrådas från att skaffa barn under behandlingen och upp till 3 månader efter behandlingen.

Graviditet

Inga kontrollerade studier på gravida kvinnor har utförts. Karboplatin misstänks orsaka allvarliga missbildningar vid administrering under graviditet (se avsnitt 5.3).

Både män och kvinnor som får karboplatin ska informeras om den eventuella risken för biverkningar på reproduktion (se avsnitt 5.3). Karboplatin ska inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med karboplatin.

Amning

Karboplatin och dessa aktiva metaboliter har identifierats i bröstmjolk hos behandlade mödrar. På grund av risken för allvarliga biverkningar hos ammande barn ska amning avbrytas under behandlingen och under 1 månad efter den sista dosen eller behandlingen avbrytas, med beaktande av vikten av läkemedlet för modern.

Fertilitet

Manlig och kvinnlig fertilitet kan påverkas av behandlingen med karboplatin. Både män och kvinnor bör söka råd om fertilitetsbevarande åtgärder före behandlingen med karboplatin.

Gonadsuppression som kan orsaka amenorré eller azoospermi kan inträffa hos patienter som får cellgifter och patienter som får karboplatin ska varnas för denna risk. Dessa effekter förefaller vara relaterade till dos och behandlingslängd och kan vara irreversibla. Möjligheten att förutse graden av nedsättning av testikel- och ovariefunktion kompliceras av att det vanligt förekommande bruket av kombinationer av flera cellgifter, vilket gör det svårt att bedöma effekten av de enskilda substanserna.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av förmågan att köra bil och använda maskiner har utförts. Karboplatin kan emellertid orsaka illamående och kräkningar, synrubbningar och ototoxicitet. Patienter ska informeras om den eventuella effekten av dessa biverkningar kan ha på förmågan att köra bil och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Frekvensen av rapporterade biverkningar bygger på en kumulativ databas med 1 893 patienter som fått karboplatininjektion i monoterapi och på erfarenheter efter godkännande för försäljning.

Listan presenteras efter organsystemklass, föredragen MedDRA-term och frekvens med användning av följande frekvenskategorier:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Systemorganklass	Frekvens	MedDRA-term
Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Ingen känd frekvens	Behandling relaterad till sekundär malignitet
Infektioner och infestationer	Vanliga	Infektioner*
	Ingen känd frekvens	Lunginflammation
Blodet och lymfsystemet ^a	Mycket vanliga	Trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, anemi
	Vanliga	Blödning*
	Ingen känd frekvens	Benmargssvikt, febril neutropeni, hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS), hemolytisk anemi ^a , **
Immunsystemet ^a	Vanliga	Överkänslighet, anafylaktoid reaktion
	Sällsynta	Angioödem
Metabolism och nutrition ^a	Ingen känd frekvens	Dehydration, anorexi, tumörlyssyndrom, hyponatremi
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Perifer neuropati ^a , parestesi ^a , minskade djupa senreflexer ^a , sensorisk rubbning ^a , dysgeusi
	Ingen känd frekvens	Cerebrovaskulär händelse*, encefalopati, reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom (RPLS) ^a , encefalopati
Ögon	Vanliga	Synstörning (inklusive sällsynta fall av synförlust) ^a
Öron och balansorgan	Vanliga	Ototoxicitet ^a

Hjärtat	Vanliga	Kardiovaskulär sjukdom*
	Ingen känd frekvens	Hjärtsvikt*, Kounis syndrom (vasospastisk allergisk angina)
Blodkär	Ingen känd frekvens	Emboli*, hypertoni, hypotoni
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Venös ocklusiv sjukdom** ^a
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Besvär i andningsorgan, interstitiell lungsjukdom, bronkospasm
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Kräkningar, illamående, buksmärtor
	Vanliga	Diarré, förstoppning, slemhinnebesvär
	Ingen känd frekvens	Stomatit, pankreatit
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Alopeci, hudbesvär
	Sällsynta	Exfoliativ dermatit
	Ingen känd frekvens	Urtikaria, hudutslag, erytem, klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskuloskeletala besvär
Njurar och urinvägar	Vanliga	Urogenitala besvär
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni
	Ingen känd frekvens	Nekros vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, extravasering vid injektionsstället, erytem, sjukdomskänsla
Undersökningar och provtagningar	Mycket vanliga	Sänkt kreatininclearance i njurarna, förhöjd ureahalt i blodet, förhöjd halt av alkaliskt fosfat i blodet, förhöjt aspartataminotransferas, avvikande leverfunktionsvärden, sänkt natriumhalt i blodet, sänkt kaliumhalt i blodet, sänkt kalciumhalt i blodet, sänkt magnesiumhalt i blodet.
	Vanliga	Förhöjd bilirubinhalt i blodet, förhöjd kreatininhalt i blodet, förhöjd halt av urinsyra i blodet

* Med dödlig utgång hos <1 %, kardiovaskulära händelser med dödlig utgång hos <1 % inkluderade en kombination av hjärtsvikt, emboli och cerebrovaskulär händelse.

** Inklusive dödliga händelser

^a Se avsnitt 4.4

Blodet och lymfsystemet

Benmärghämning är den dosbegränsande toxiciteten för karboplatininjektion. Hos patienter med normala baslinjesvärden förekommer trombocytopeni med trombocytal under $50\,000/\text{mm}^3$ hos 25 % av patienterna, neutropeni med granulocytal under $1\,000/\text{mm}^3$ hos 18 % av patienterna och leukopeni med leukocytal under $2\,000/\text{mm}^3$ hos 14 % av patienterna. Nadir inträffar vanligen dag 21. Benmärghämning förvärras när karboplatininjektion kombineras med andra benmärghämmande behandlingsformer.

Myelotoxicitet är allvarligare hos tidigare behandlade patienter, särskilt hos patienter som tidigare behandlats med cisplatin, samt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Patienter med låg funktionsstatus har också drabbats av ökad leukopeni och trombocytopeni. Även om dessa effekter vanligtvis är reversibla, har de resulterat i infektiösa och hemorragiska komplikationer hos 4 % respektive 5 % av patienterna som givits karboplatininjektion. Dessa komplikationer har lett till döden hos mindre än 1 % av patienterna.

Anemi med hemoglobinvärden under 8 g/dl har observerats hos 15 % av patienterna med normala baslinjesvärden. Incidensen av anemi ökar med ökande exponering för karboplatininjektion.

Benmärghämningen kan vara allvarligare eller mer långvarig hos patienter med nedsatt njurfunktion, patienter som tidigare genomgått omfattande behandling, patienter med dåligt allmäntillstånd och som är äldre än 65 år.

Vid de högsta tolererade doserna med karboplatin som monoterapi, förekommer trombocytopeni, med nadir för trombocytantalet på under $50 \times 10^9/\text{liter}$, hos cirka en tredjedel av patienterna. Nadir ses normalt dag 14 till 21, med återhämtning inom 35 dagar från behandlingsstart.

Leukopeni har uppträtt hos ca 20 % av patienterna, men återhämtningen från nadir (dag 14-28) kan vara långsammare och inträder normalt inom 42 dagar från behandlingsstart. Neutropeni med granulocytantal under $1 \times 10^9/\text{liter}$ förekommer hos ca 20 % av patienter. Hemoglobinvärden under 9,5 mg/100 ml har observerats hos 48 % av patienter med normala ursprungsvärden.

Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Sekundära, akuta maligniteter efter cytostatiska kombinationsbehandlingar innehållande karboplatin har rapporterats.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Pulmonell fibros som visar sig genom tryck över bröstet och dyspné, vilket bör beaktas om pulmonell överkänslighet har uteslutits (se Allmänna symtom nedan).

Magtarmkanalen

Kräkningar förekommer hos 65 % av patienterna och hos en tredjedel av dem är de svåra. Illamående förekommer hos ytterligare 15 %. Tidigare behandlade patienter (särskilt patienter som tidigare behandlats med cisplatin) förefaller mer benägna att kräkas. Illamående och kräkningar är vanligtvis fördröjda till 6 till 12 timmar efter administrering av karboplatin, är lätta att kontrollera eller förebygga med antiemetika och försvinner inom 24 timmar. Kräkningar är vanligare när karboplatininjektion ges i kombination med andra emetogena substanser.

Övriga besvär i magtarmkanalen var smärta hos 8 % av patienterna, diarré och förstoppning hos 6 % av patienterna. Kramper har också rapporterats.

Centrala och perifera nervsystemet

Perifer neuropati (i huvudsak parestesier och minskade djupa senreflexer) har uppkommit hos 4 % av patienterna som givits karboplatininjektion. Patienter över 65 år och patienter som tidigare behandlats med cisplatin, liksom de som får långvarig behandling med karboplatin, förefaller löpa ökad risk.

Kliniskt signifikanta sensoriska störningar (dvs. synstörningar och smakförändringar) har förekommit hos 1 % av patienterna.

Den totala frekvensen av neurologiska biverkningar förefaller öka hos patienter som får karboplatininjektion i kombination. Detta kan också vara relaterat till långvarigare kumulativ exponering. Parestesi före behandling, särskilt till följd av behandling med cisplatin, kan kvarstå eller ytterligare försvåras under behandling med karboplatin (se avsnitt 4.4).

Ögon

Synrubbningar, inklusive synförlust, förknippas vanligtvis med behandling i högdos hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Öron och balansorgan

Mycket vanliga: Subklinisk nedsättning av hörselförmågan inom högfrekvensområdet (4 000-8 000 Hz), fastställt med audiogram, uppkom hos 15 % av patienterna. Mycket sällsynta fall av hypoakusi har rapporterats.

Vanliga: Tinnitus rapporterades som vanligt. Hörselnedsättning som en följd av behandling med cisplatin kan leda till ihållande eller förvärrade symtom. Vid högre än rekommenderade doser har, i likhet med andra ototoxiska medel, kliniskt signifikant hörselnedsättning rapporterats uppkomma hos pediatrika patienter när karboplatin administreras.

Lever och gallvägar

Förändringar av leverfunktionen hos patienter med normala baslinjesvärden observerades, inklusive ökning av totalt bilirubin hos 5 %, ASAT hos 15 % och alkaliskt fosfatas hos 24 % av patienterna. Dessa förändringar var vanligen lätta och var reversibla hos cirka hälften av patienterna.

Hos en begränsad serie patienter förekom kraftigt förhöjda leverfunktionsvärden efter mycket höga doser av karboplatininjektion och efter autologa benmärgstransplantationer.

Fall av akut, fulminant nekros av leverceller uppkom efter administrering av höga doser av karboplatin.

Mycket vanliga: Halten av alkaliskt fosfatas är förhöjd oftare än ASAT, ALAT eller totalt bilirubin. Majoriteten av dessa avvikelser går tillbaka spontant under behandlingen.

Sällsynta: Allvarlig leversvikt (bl.a. akut levernekros) har rapporterats efter administrering av doser som var högre än de rekommenderade karboplatindoserna.

Njurar och urinvägar

Vid administrering av vanliga doser har utveckling av nedsatt njurfunktion varit mindre vanlig, trots det faktum att karboplatininjektion har givits utan hydrering med stora vätskevolymmer och/eller forcerad diures. Förhöjt serumkreatinin förekommer hos 6 % av patienterna, förhöjt blodureakväve hos 14 % och urinsyra hos 5 % av patienterna. Dessa är vanligtvis lätta och är reversibla hos cirka hälften av patienterna. Kreatininclearance har visat sig vara det känsligaste måttet på njurfunktionen hos patienter som får karboplatininjektion. Hos tjugosju procent (27 %) av patienterna med ett baslinjesvärde på 60 ml/min eller högre minskar kreatininclearance under behandling med

karboplatininjektion. Nedsatt njurfunktion är mer trolig hos patienter som tidigare upplevt nefrotoxicitet som resultat av behandling med cisplatin.

Mycket vanliga: Njurtoxicitet begränsar normalt inte doseringen hos patienter som får karboplatin och kräver inte heller förebyggande åtgärder som högt vätskeintag eller forcerad diures.

Vanliga: Nedsatt njurfunktion, definierat som en minskning av kreatininclearance till under 60 ml/min.

Immunsystemet

Anafylaktoida reaktioner, ibland dödliga, kan uppkomma minuterna efter injektion av läkemedlet: ansiktsödem, dyspné, takykardi, lågt blodtryck, urtikaria, anafylaktisk chock, bronkospasm. Feber utan tydlig orsak har också rapporterats.

Hud och subkutan vävnad

Erytematösa utslag, feber och klåda har observerats. Dessa reaktioner liknade de som sågs efter behandling med cisplatin men i ett fåtal fall fanns ingen korsreaktivitet.

Undersökningar

Sänkningar av serumnatrium, serumkalium, serumkalcium och serummagnesium förekommer hos 29 %, 20 %, 22 % respektive 29 % av patienterna. I synnerhet har fall av tidig hyponatremi rapporterats. Elektrolytförlusten är liten och åtföljs vanligen inte av några kliniska symtom.

Hjärtat

Enstaka fall av kardiovaskulära incidenter (hjärtinsufficiens, emboli) liksom enstaka fall av cerebrovaskulära händelser har rapporterats.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Reaktioner vid injektionsstället (sveda, smärta, rodnad, svullnad, urtikaria, nekros i samband med extravasering) har rapporterats.

Feber, frossa och mukosit har observerats i enstaka fall.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Ingen överdosering uppkom i kliniska studier

Symtom:

Symtom kan inkludera benmärgshämning, nedsatt njur- och leverfunktion och hörselnedsättning.

Rapporter om doser upp till 1 600 mg/m² indikerar att patienter som mår mycket dåligt med diarré och

utveckling av alopeci. Användning av högre doser karboplatin än de rapporterade har associerats med synnedsättning (se avsnitt 4.4).

Behandling:

Det finns ingen känd antidot vid överdosering av karboplatin. Patienten kan vid behov behöva stödjande behandling i samband med benmärghämning, nedsatt lever- och njurfunktion samt hörselnedsättning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, platinaföreningar
ATC-kod: L01X A02

Karboplatin liksom cisplatin påverkar korsbindningar mellan och inom DNA-strängar ("intrastrand" och "interstrands") i celler exponerade för läkemedlet. DNA-reaktivitet har korrelerats med cytotoxicitet.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för barn och ungdomar har inte fastställts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Vid tillförsel av karboplatin till människa erhålls ett linjärt förhållande mellan dos och plasmakoncentrationer av totalt och fritt ultrafiltrerbart platina. Området under plasmakoncentrationskurvan jämfört med tidskurvan för totalt platina uppvisar också ett linjärt förhållande med dosen när kreatininclearance är ≥ 60 ml/min.

Upprepade doser av karboplatin under fyra på varandra följande dagar gav inte upphov till någon ackumulering av platina i plasma.

Absorption

Efter en 1-timmes infusion ($20 - 520$ mg/m²) avtar plasmakoncentrationerna av totalt och fritt (ultrafiltrerbart) platina bifasiskt enligt första ordningens kinetik. Halveringstiden ($t_{1/2}$) för fritt platina är i den inledande fasen ca 90 minuter, och under den senare fasen ($t_{1/2\beta}$) ca 6 timmar. Allt fritt platina föreligger som karboplatin under de första 4 timmarna efter administrering.

Distribution

Proteinbindningen för karboplatin uppgår till ca 85-89 % inom 24 timmar från administrering; under de första 4 timmarna är dock högst 29 % av dosen proteinbunden. Dosjustering kan bli nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion på grund av avvikande farmakokinetik för karboplatin.

Eliminering

Karboplatin utsöndras primärt genom glomerulär filtration i urin, och 65 % av en dos återfinns inom 24 timmar. Det mesta av läkemedlet utsöndras inom 6 timmar. Cirka 32 % av en given karboplatindos utsöndras i oförändrad form.

Karboplatinclearance har rapporterats variera med en faktor av 3-4 hos barn. Liksom hos vuxna patienter antyder data i litteraturen att njurfunktionen kan bidra till variationerna i karboplatinclearance.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karboplatin har påvisats vara embryotoxiskt och teratogent hos råtta (se avsnitt 4.6). Karboplatin har konstaterats vara mutagent både *in vivo* och *in vitro*. Substansens karcinogena potential har inte utretts, men substanser med snarlik verkningsmekanism och mutagenicitet har rapporterats vara karcinogena.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten till injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra medel än de som anges i avsnitt 6.6.

Karboplatin kan interagera med aluminium och bilda en svart fällning. Kanyler, sprutor, katetrar eller intravenösa administrationsset, vars delar innehåller aluminium och som kan komma i kontakt med karboplatin ska inte användas vid beredning eller administrering av läkemedlet. Utfällning kan försämra den antineoplastiska aktiviteten (se avsnitt 4.5).

6.3 Hållbarhet

Oöppnat:

2 år

Efter spädning

Efter beredning: Kemisk och fysikalisk stabilitet efter beredning har påvisats i 24 timmar vid rumstemperatur och 30 timmar vid 2-8 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv bör produkten användas omedelbart. Om det beredda läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning. Normalt bör läkemedlet inte förvaras under längre tid än 24 timmar vid 2-8 °C, om inte spädning skett under kontrollerade och validerade antiseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar för utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Karboplatin Accord finns i 5 ml, 15 ml, 50 ml eller 100 ml gula typ I injektionsflaskor i glas och innehåller 5 ml, 15 ml, 45 ml respektive 60 ml koncentrat till infusionsvätska. Flaskorna är förseglade med grå klorobutyl-/ silikonbaserad gummipropp med en avrivbar aluminiumförslutning.

Varje monokartong innehåller en injektionsflaska.

5 ml injektionsflaska innehåller 50 mg karboplatin, 10 mg/ml.

15 ml injektionsflaska innehåller 150 mg karboplatin, 10 mg/ml.

50 ml glasflaska innehåller 450 mg karboplatin, 10 mg/ml.

100 ml glasflaska innehåller 600 mg karboplatin, 10 mg/ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Produkten är endast avsedd för engångsbruk.

Kontaminering

Om karboplatin kommer i kontakt med ögon eller hud, skölj med stora mängder vatten eller fysiologisk saltlösning. Övergående svidande hud kan behandlas med en skonsam kräm. Kontakta läkare om medlet har kommit i kontakt med ögon.

Destruktion

Oanvänd produkt och avfall ska kasseras enligt lokala bestämmelser.

Utspädning

Produkten måste före infusion spädas med 5 % (50 mg/ml) glukoslösning eller 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridlösning, till en lägsta koncentration om 0,5 mg/ml.

Rekommendationer för säker hantering av antineoplastiska medel:

- 1 Karboplatin ska endast beredas av yrkeskunnig personal med utbildning i säker hantering av cellgifter.
- 2 Beredningen bör äga rum på en plats som särskilt utsetts för denna uppgift.
- 3 Använd lämpliga skyddshandskar.
- 4 Vidta försiktighetsåtgärder för att undvika att läkemedlet kommer i kontakt med ögon. Om karboplatin kommer i kontakt med ögonen, skölj med vatten och/eller fysiologisk saltlösning.
- 5 Den cytotoxiska beredningen bör inte utföras av personal som är gravid.
- 6 Vidta lämpliga försiktighetsåtgärder vid kassering av instrument (sprutor, kanyler m.m.) som används för rekonstituering av cytotoxika. Överflödigt material och kroppsavfall bör förstöras genom att placeras i dubbelt förseglade polyetenpåsar och brännas vid en temperatur om 1 000 °C. Avfall i form av vätska måste spolas med stora mängder vatten.
- 7 Arbetsytan bör vara täckt med absorberande papper av engångstyp med baksida av plast.
- 8 Använd luerlock-fattningar på alla sprutor och set. Använd kanyler med grov inre kaliber för att minimera tryck och eventuell uppkomst av aerosolgaser. Aerosoler kan också reduceras med hjälp av en ventilkanyl.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25512

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/ FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2009-12-04/2013-11-10

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-20