

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Carboplatin Ebewe 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml koncentrat till infusionsvätska innehåller 10 mg karboplatin.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Avancerad ovarialcancer.
- Småcellig lungcancer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Färdigberedd Carboplatin Ebewe infusionsvätska skall enbart ges som intravenös infusion. Den rekommenderade dosen av Carboplatin Ebewe till tidigare icke cytostatikabehandlade vuxna patienter med normal njurfunktion, dvs med kreatinin-clearance ≥ 60 ml/min, är 400 mg/m^2 som en dos intravenöst administrerat som en infusion under 15-60 min. Behandlingen bör inte upprepas tidigare än 4 veckor efter den föregående behandlingen och/eller när neutrofilantalet är åtminstone 2000 celler/mm^3 och trombocyntalet är åtminstone $100\,000 \text{ celler/mm}^3$.

Dosreduktion (vanligen 20-25 %) rekommenderas vid behandling av patienter som tidigare givits benmärgshämmande behandling eller uppvisar ett dåligt allmäntillstånd (ECOG-Zubrod 2-4 eller Karnofsky under 80) eller när andra riskfaktorer föreligger.

Dosering enligt Calverts formel

Dosen kan också beräknas enligt Calverts formel, där hänsyn tas till patientens glomerulära filtrationsgrad (GFR), enligt följande: $\text{Dos (mg)} = (\text{planerad AUC}) \times (\text{GFR ml/min} + 25)$. Den glomerulära filtrationsgraden bör bestämmas med Cr-EDTA-metoden.

Planerad AUC	Kemoterapi	Patientstatus
5-7 mg/ml.min	Monoterapi	obehandlad
4-6 mg/ml.min	Monoterapi	tidigare behandlad
4-6 mg/ml.min	Kombinationsterapi	obehandlad

Det bör noteras att vid beräkning av dosen enligt Calverts formel erhålls denna i mg, ej i mg/m^2 .

Dosering vid nedsatt njurfunktion

Hos patienter med kreatininclearance lägre än 60 ml/min föreligger en ökad risk för allvarlig myelosuppression. Frekvensen allvarlig leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni har visats vara ca 25% med följande dosrekommendationer:

<u>Kreatininclearance vid behandlingsstart</u>	<u>Initialdos (dag 1)</u>
41-59 ml/min	250 mg/m ² i.v.
16-40 ml/min	200 mg/m ² i.v.

Tillgängliga data är otillräckliga för att ange doseringsrekommendationer för patienter med kreatinin-clearance <15 ml/min.

Alla ovan nämnda doseringsrekommendationer gäller initial behandling. Påföljande behandlingar ska justeras enligt patientens toleransnivå och acceptabel grad av myelosuppression.

Kombinationsterapi

Den optimala användningen av Carboplatin Ebewe i kombination med andra cytostatika kräver dosjustering i enlighet med vald kombination och behandlingsregim.

Beträffande kontroll av blodstatus, neurologisk och otologisk status samt njurfunktion se Behandlingskontroll.

Behandlingskontroll

Leukocyt- och trombocyträkning skall alltid utföras före behandlingens insättande och inför varje ny behandlingskur. Initialt under den första behandlingsmånaden bör blodstatus kontrolleras veckovis med avsikt att justera doseringen efter de lägsta uppmätta värdena.

Hos patienter med dålig njurfunktion eller som ges samtidig behandling med andra potentiellt njurtoxiska läkemedel (vilket ej rekommenderas, se nedan) bör kontroll av njurfunktionen göras före och under behandling. Då perifer neuropati och hörselnedsättning kan förekomma rekommenderas också kontroll av neurologisk respektive otologisk status.

Blodtransfusioner kan behövas vid uttalad myelosuppression.

Samtidig behandling med aminoglykosider eller andra njurtoxiska medel rekommenderas inte, även om en ökad risk för njurtoxicitet ej beskrivits.

Kontrollera att kanylspetsen stannar kvar i venen under hela administreringstiden. Det är mycket viktigt att med korta mellanrum kontrollera att så är fallet.

Nålar eller andra utensilier som innehåller aluminiumdelar som kan komma i kontakt med Carboplatin Ebewe ska inte användas vid beredning eller administrering. Aluminium reagerar med karboplatin och kan orsaka utfällning och/eller minskad effekt.

Dosreduktion eller utsättande av Carboplatin Ebewe rekommenderas om påtaglig försämring av njurfunktionen observeras.

Säkerhetsföreskrifter för cytostatika ska följas vid beredning och administrering. Beredning ska endast utföras av tränad personal och handskar, ansiktsmask och skyddskläder ska användas.

Äldre

Till patienter äldre än 65 år är det nödvändigt att justera karboplatindosen utifrån patientens allmäntillstånd under första och efterföljande behandlingar.

Pediatrisk population

Inga särskilda rekommendationer kan för närvarande ges när det gäller doser till barn, då det inte finns tillräckligt med erfarenhet av användning av karboplatin för denna patientgrupp.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra platinainnehållande läkemedel eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår njurinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min), om inte läkaren i samråd med patienten bedömer att de möjliga fördelarna med behandlingen överväger riskerna.
- Svår benmärgshämning.
- Blödande tumörlokalisationer.
- Amning (se avsnitt 4.6)
- Vid samtidig användning av vaccin mot gula febern (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling med Carboplatin Ebewe bör inledas av eller i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling.

Blodstatus liksom lever- och njurfunktion ska kontrolleras regelbundet. Behandlingen bör avbrytas om abnorm benmärgshämning eller onormal lever- eller njurfunktion uppträder.

Hematologisk toxicitet

Leukopeni, neutropeni och trombocytopeni är dosberoende och dosbegränsande. Perifer blodstatus ska monitoreras regelbundet under behandling med Carboplatin Ebewe och vid fall av toxicitet, ska monitorering ske tills återhämtning skett. Behandlingens nadir uppnås vanligtvis vid dag 21 hos patienter som får karboplatininfusioner som monoterapi och vid dag 15 hos patienter som får karboplatininfusioner i kombination med andra cytostatika. Enstaka behandlingar med Carboplatin Ebewe ska vanligtvis inte upprepas förrän leukocyt-, neutrofil- och trombocytantalerna har återgått till normal nivå. Behandlingen ska inte upprepas tidigare än 4 veckor efter föregående behandling med Carboplatin Ebewe och/eller när neutrofilantalen är åtminstone 2000 celler/mm³ och trombocytantalerna är åtminstone 100 000 celler/mm³.

Anemi är vanligt förekommande och kumulativt och kräver i mycket sällsynta fall en transfusion.

Hemolytisk anemi har rapporterats hos patienter som fått behandling med karboplatin. Denna händelse kan vara livshotande.

Hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS)

Hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) är en livshotande biverkning. Karboplatin ska sättas ut vid de första tecknen på mikroangiopatisk hemolytisk anemi, såsom snabbt fallande hemoglobinvärde med samtidig trombocytopeni, förhöjt serumbilirubin, serumkreatinin och blodurea, eller laktatdehydrogenas (LDH). Njursvikt går eventuellt inte tillbaka efter utsättning av behandlingen och dialys kan krävas.

Benmärghämningen kan bli mer påtaglig hos patienter som tidigare erhållit behandling med platina-läkemedel, i synnerhet cisplatin. Likaså ses mera uttalad benmärghämning hos patienter med försämrad njurfunktion, tidigare cytostatika- och/eller strålbehandling, dåligt allmäntillstånd samt om karboplatin kombineras med andra cytostatika, som är benmärghämmande. Initial dosering vid karboplatinbehandling till dessa patientgrupper ska justeras (se avsnitt 4.2) och effekten av behandlingen ska följas noggrant genom frekventa kontroller av blodstatus mellan behandlingarna. Kombinationsbehandling med annan cytostatika måste planeras med hänsyn till dosering och tidsintervall för att minimera additiva effekter.

Myelosuppressiva effekter kan vara additiva till de som orsakas av samtidig kemoterapi. Patienter med svår och kronisk myelosuppression löper stor risk för komplikationer i form av infektioner, även med dödlig utgång (se avsnitt 4.8). Om någon av dessa händelser inträffar ska karboplatinbehandlingen avbrytas och dosjustering eller utsättning övervägas.

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

Allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner kan uppträda under behandling med Carboplatin Ebewe, liksom med andra platinaläkemedel. De allergiska reaktionerna uppträder vanligtvis under perfusionen vilket kan kräva att behandlingen avbryts och symptomatisk behandling sätts in. Korsreaktioner, ibland fatala, har rapporterats med alla platinaläkemedel (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

Hos patienter med nedsatt njurfunktion kan effekten av karboplatin på det hematopoetiska systemet bli mer uttalad och få effekt över längre tid än hos patienter med normal njurfunktion. Till denna riskgrupp ska behandling med Carboplatin Ebewe ske med särskild försiktighet (se avsnitt 4.2).

Neurologisk toxicitet

Även om perifer neurologisk toxicitet är vanligt förekommande i mild form, begränsad till parestesier och minskade senreflexer är frekvensen ökad hos patienter äldre än 65 år och/eller patienter som tidigare har behandlats med cisplatin. Övervakning och neurologiska undersökningar ska utföras regelbundet.

Synstörningar, inklusive synförlust, har rapporterats i sällsynta fall hos patienter med nedsatt njurfunktion som behandlats med högre doser än de rekommenderade. Synen återhämtar sig vanligtvis helt eller till väsentlig del inom några veckor efter att behandling med de höga doserna avslutats.

Reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom (RPLS)

Fall av reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom (RPLS) har rapporterats hos patienter som får karboplatin i kombination med kemoterapi. RPLS är ett sällsynt, snabbt progredierande neurologiskt tillstånd som är reversibelt efter behandlingsutsättning. Tillståndet kan omfatta krampanfall, hypertoni, huvudvärk, förvirring, blindhet och andra

synförändringar och neurologiska störningar (se avsnitt 4.8). Diagnosen RPLS bekräftas genom avbildning av hjärnan, företrädesvis med MRI (magnetresonanstomografi).

Äldre patienter

I studier där karboplatin och cyklofosfamid kombineras löper äldre patienter som behandlats med karboplatin en högre risk att få allvarlig trombocytopeni än yngre patienter. Eftersom njurfunktionen ofta är nedsatt hos äldre ska detta beaktas när dosen bestäms (se avsnitt 4.2).

Venös ocklusiv leversjukdom

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

Tumörlyssyndrom (TLS)

Vid uppföljning efter marknadsföring har tumörlyssyndrom (TLS) har 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 följas noga och lämpliga åtgärder vidtas.

Övrigt

Hörselbesvär har rapporterats under behandling med karboplatin. Ototoxicitet kan vara mer uttalat hos barn. Fall av hörselförlust med fördröjt insättande har rapporterats hos barn. En långtidsuppföljning avseende hörsel i denna population rekommenderas.

Administrering av levande eller levande-försvagade vacciner till patienter med nedsatt immunförsvar på grund av cytostatikabehandling inkluderande karboplatin kan resultera i allvarliga eller fatala infektioner. Vaccination med ett levande vaccin ska undvikas till patienter som får Carboplatin Ebewe. Avdödade eller inaktiverade vacciner kan ges, dock kan effekten vara försämrad.

Samtidig administrering av aminoglykosider eller andra nefrotoxiska läkemedel avrådes (se avsnitt 4.5).

Carboplatin Ebewe kan ge upphov till illamående och kräkningar. Antiemetika givna före behandling eller vid symptomens insättande kan lindra besvären.

Mycket höga doser har resulterat i njur- och levertoxicitet.

Enstaka fallrapporter om utveckling av leukemi i samband med kombinationsbehandlingar där karboplatin ingått föreligger.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av den ökade risken för trombos med tumörsjukdom, är samtidig behandling med antikoagulantia vanligt förekommande. Hög intra-individuell variation av koagulationsförmågan vid sjukdom, och risken för interaktion mellan perorala antikoagulantia och kemoterapi kräver, om det är bestämt att patienten skall behandlas med perorala antikoagulantia, att frekvensen av INR (International Normalised Ratio)-mätningarna ökas.

Samtidig användning är kontraindicerad:

- Vaccin mot gulafebern: risk för dödlig infektion (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning rekommenderas inte:

- Levande, försvagade vacciner (förutom vaccin mot gula febern): Risk för systemisk, möjligtvis fatal sjukdom. Risken är ökad hos patienter som redan är immunsupprimerade på grund av sin underliggande sjukdom. Inaktiverade vacciner ska användas när sådana finns (poliomyelit).
- Fenytoin, fosfenytoin: Det finns risk för förvärrande av kramper på grund av en minskning av den gastrointestinala absorptionen av fenytoin.

Samtidig användning kan övervägas:

- Ciklosporin extrapolering takrolimus, sirolimus: Uttalad immunsuppression med risk för lymfoproliferation.
- Aminoglykosider: Samtidig användning av karboplatin och aminoglykosidantibiotika ska tas under övervägande på grund av kumulativ nefrotoxicitet och ototoxicitet, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion.
- Loop-diuretika: Samtidig användning av karboplatin och loop-diuretika ska övervägas på grund av kumulativ nefrotoxicitet och ototoxicitet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Karboplatin kan ha skadliga effekter på fostret om det administreras till gravida kvinnor. Karboplatin har visats vara embryotoxiskt och teratogent i råttor som fått läkemedlet under organogenesen. Inga kontrollerade studier på gravida kvinnor har utförts. Om detta läkemedel ges under graviditet, eller om patienten blir gravid under behandlingen, ska patienten upplysas om riskerna för fostret. På grund av karboplats genotoxiska potential (se avsnitt 5.3) bör kvinnor, som kan bli gravida, använda effektiva preventivmedel under behandling med karboplatin och i minst 6 månader efter avslutad behandling.

Amning

Uppgift saknas om karboplatin passerar över i modersmjölk. Vid behandling under amningsperiod, ska amningen avbrytas.

Fertilitet

Gonadsuppression som kan orsaka amenorré eller azospermi kan inträffa hos patienter som får antineoplastisk terapi. Dessa effekter förefaller vara relaterade till dos och behandlingstidens längd och kan vara irreversibla. Möjligheten att förutse graden av nedsättning av testikel- och ovariefunktion kompliceras av att det är vanligt förekommande att kombinera flera antineoplastikum, vilket gör det svårt att avgöra effekten av de individuella behandlingarna.

Män rekommenderas att använda effektiva preventivmedel och inte skaffa barn under behandling med karboplatin och i minst 3 månader efter behandling. Rådgivning angående konservering av sperma skall sökas innan behandlingen inleds på grund av risken för irreversibel infertilitet orsakad av karboplatinbehandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts av förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Carboplatin Ebewe kan dock orsaka illamående, kräkningar, synstörningar och ototoxicitet. Patienter ska

därför upplysas om att dessa effekter kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningsfrekvensen är baserad på en kumulativ databas omfattande 1 893 patienter som fått Carboplatin Ebewe som monoterapi och på erfarenheter efter introduktion på marknaden. Biverkningar är listade nedan efter organsystem enligt MedDRA, och frekvens definieras enligt följande frekvenskategorier: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000, < 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass-system	Frekvens	MedDRA-term
Infektioner och infestationer	Vanliga	Infektioner*
	Ingen känd frekvens	Pneumoni.
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Ingen känd frekvens	Behandlingsrelaterade sekundära maligniteter.
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, anemi.
	Vanliga	Hemorrhage*
	Ingen känd frekvens	Benmargssvikt, febril neutropeni, hemolytiskt-uremiskt syndrom.
Immunsystemet	Vanliga	Överkänslighet, anafylaktoid reaktion.
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens	Dehydrering, anorexi, hyponatremi, tumörllyssyndrom.
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Perifer neuropati, parestesi, minskade senreflexer, sensoriskastörningar, dysgeusi.
	Ingen känd frekvens	Cerebrovaskulär händelse*, reversibelt posterioort leukoencefalopatisyndrom (RPLS).
Ögon	Vanliga	Synstörningar, sällsynta fall av synförlust.
Öron och balansorgan	Vanliga	Ototoxicitet.
Hjärtat	Vanliga	Kardiovaskulär sjukdom*
	Ingen känd frekvens	Hjärtsvikt*, Kounis syndrom
Blodkär	Ingen känd frekvens	Emboli*, hypertoni, hypotoni.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Andningsbesvär, interstitiell lungsjukdom, bronkospasm.
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Kräkning, illamående, buksmäta.
	Vanliga	Diarré, förstoppning, slemhinnebesvär.

	Ingen känd frekvens	Stomatit, pankreatit.
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Alopeci, hudbesvär.
	Ingen känd frekvens	Urtikaria, utslag, erytem, pruritus.
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskuloskeletala sjukdom.
Njurar och urinvägar	Vanliga	Urogenital sjukdom.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni.
	Ingen känd frekvens	Nekros vid injektionsstället, reaktion på injektionsstället, extravasering på injektionsstället eller erytem vid injektionsstället, sjukdomskänsla.
Undersökningar	Mycket vanliga	Minskat kreatininclearance, ökat blodurea, ökade alkaliska fosfataser, ökat aspartataminotransferas, onormala leverfunktionstester, minskat natrium i blodet, minskat kalium, kalcium och magnesium i blodet.
	Vanliga	Ökat bilirubin och kreatinin i blodet, ökad mängd urinsyra i blodet.

*Fatalet hos <1%, fatala kardiovaskulära händelser hos <1% inklusive en kombination av hjärtsvikt, emboli och cerebrovaskulär incident.

Hematologi

Myelosuppression är den dosbegränsande toxiciteten vid behandling med karboplatin. Hos patienter med normala initialvärden inträffar trombocytopeni med trombocytantal under 50 000/mm³ hos 25% av patienterna, neutropeni med granulocytantal under 1000/mm³ hos 18% av patienterna och leukopeni med leukocytantal under 2000/mm³ hos 14% av patienterna. Nadir nås vanligtvis vid dag 21. Myelosuppression kan förvärras vid kombination av karboplatin och andra myelosuppressiva läkemedel eller andra typer av behandlingar.

Myelotoxiciteten är allvarligare hos patienter som behandlats tidigare, särskilt hos patienter som behandlats med cisplatin och patienter med nedsatt njurfunktion. Patienter med dåligt allmäntillstånd har också upplevt ökad leukopeni och trombocytopeni. Dessa effekter som vanligtvis är reversibla, har orsakat infektioner och hemorragiska komplikationer hos 4% respektive 5% av patienterna som fått karboplatin. Dessa komplikationer har varit fatala hos färre än 1% av patienterna.

Anemi med hemoglobinvärden under 80 g/liter har observerats hos 15% av patienterna med normala initialvärden. Anemins incidens ökar med ökad exponering för karboplatin.

Gastrointestinalt

Kräkningar inträffar hos 65% av patienterna, av vilka reaktionen är allvarlig hos en tredjedel. Illamående inträffar hos ytterligare 15%. Tidigare behandlade patienter (särskilt patienter som behandlats med cisplatin) förefaller vara mer benägna att kräkas. Dessa effekter försvinner

vanligen inom 24 timmar efter behandling och lindras eller förebyggs vanligtvis av antiemetisk behandling. Kräkningar inträffar oftare när karboplatines i kombination med andra emetogena läkemedel.

Av övriga gastrointestinala biverkningar inträffar smärta hos 8% av patienterna, diarré och förstoppning hos 6% av patienterna.

Neurologiskt

Perifer neuropati (huvudsakligen parestesi och minskade senreflexer) har inträffat hos 4% av patienterna som fått karboplatin. Patienter äldre än 65 år och patienter som tidigare behandlats med cisplatin liksom de patienter som fått förlängd behandling med karboplatin förefaller löpa ökad risk för dessa biverkningar.

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

Den totala frekvensen av neurologiska biverkningar är högre hos patienter som får karboplatin i kombination. Detta kan också vara relaterat till längre kumulativ exponering.

Ototoxicitet

Auditativa defekter utanför frekvensintervallet för vanligt tal, med nedsättning inom höga frekvenser (4 000 – 8 000 Hz) observerades i ett antal audiometriska undersökningar med en frekvens av 15%. Mycket sällsynta fall av hypoakusi har rapporterats.

Hos patienter med hörselorgan som skadats av tidigare behandling med cisplatin inträffar i vissa fall en ytterligare försämring av hörseln under behandling med karboplatin.

Njurar

Vid administrering av normala doser är utveckling av onormal njurfunktion ovanligt även då karboplatin administrerats utan hydrering och/eller forcerad diures. Förhöjning av serumkreatinin inträffar hos 6% av patienterna, förhöjning av blodurea hos 14% och urinsyra hos 5% av patienterna. Dessa biverkningar är vanligtvis milda och reversibla hos hälften av patienterna. Kreatininclearance har visat sig vara det mest känsliga måttet på njurfunktion hos patienter som fått karboplatin. 27% av patienterna som har ett initialvärde på 60 ml/min eller högre upplever en minskning av kreatininclearance under behandling med karboplatin.

Elektrolyter

Minskning av natrium, kalium, kalcium och magnesium i serum inträffar hos 29%, 20%, 22% respektive 29% av patienterna. I synnerhet tidiga fall av hyponatremi har rapporterats.

Elektrolytminskningarna är små och ger vanligtvis inga kliniska symptom.

Lever

Förändringar i leverfunktion hos patienter med normala initialvärden har observerats, inkluderande förhöjning av totalt bilirubin hos 5%, S-ASAT hos 15% och alkaliska fosfataser hos 24% av patienterna. Dessa förändringar var vanligtvis milda och reversibla hos hälften av patienterna.

Hos ett begränsat antal patienter som fått mycket höga doser av karboplatin och autolog benmärgstransplantation inträffade allvarliga förhöjningar av leverfunktionstester.

Fall av akut, fulminant levercellsnekros inträffade efter administrering av karboplatin i högdos.

Allergiska reaktioner

Anafylaktiska reaktioner, ibland fatala, kan inträffa minuterna efter en injektion av Carboplatin Ebewe: ansiktsödem, dyspné, takykardi, lågt blodtryck, urtikaria, anafylaktisk chock, bronkospasm.

Andra biverkningar

Sekundära akuta maligniteter efter kombinerad cytostatikabehandling innehållande karboplatin har rapporterats.

Alopeci, feber och frossa, mukosit, asteni, sjukdomskänsla liksom dysgeusi har ibland observerats.

Isolerade fall av hemolytiskt-uremiskt syndrom har inträffat.

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

Fall av hypertoni har rapporterats.

Lokala reaktioner

Reaktioner på injektionsstället (brännande känsla, smärta, rodnad, svullnad, urtikaria, nekros i samband med extravasation) har rapporterats.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Specifik antidot saknas. Komplikationerna med överdosering kan förväntas yttra sig som biverkningar såväl som lever- och njurfunktionsnedsättning och hörselnedsättning. Användning av högre doser än de rekommenderade har förknippats med synförlust, se även 4.4.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, platinaföreningar, ATC-kod: L01XA02.

Carboplatin Ebewe (karboplatin) är en platinaförening, cis-diamin (1,1-cyklobutan-dikarboxyl) platina, med antitumoral egenskaper. Karboplatin är vattenlös vid koncentrationer under 15 mg/ml.

Verkningsmekanismen liknar cisplatins, med bindning till DNA, men är inte cellcykelspecifik. Efter terapivikt med cisplatin ses ibland remission med karboplatin och vice versa.

Säkerhet och effekt har inte fastställts för barn.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Vid tillförsel av karboplatin till människa erhålls ett linjärt förhållande mellan dos och plasmakoncentrationer av totalt och icke proteinbundet platina.

Upprepade doser av karboplatin under fyra på varandra följande dagar ger inte upphov till någon ackumulering av platina i plasma. Efter tillförsel av karboplatin erhålls en halveringstid i plasma för fritt, icke proteinbundet platina motsvarande 6 timmar. Motsvarande halveringstid för fritt karboplatin är 1,5 timmar. Proteinbindningen för plasmaplatina ökar med tiden och uppgår till ca 85 % efter 24 timmar.

Karboplatin utsöndras i första hand via njurarna, i vilka 70 % givet platina återfinns efter 24 timmar. Huvudparten utsöndras inom 6 timmar efter given dos. Clearance av fritt, icke proteinbundet platina är korrelerat till graden av glomerulär filtration.

Clearance av karboplatin har rapporterats variera med en faktor av 3-4 hos barn. Liksom hos vuxna patienter antyder data i litteraturen att njurfunktionen kan bidra till variationen av karboplatin-clearance.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karboplatin har konstaterats vara mutagent både *in vitro* och *in vivo*. Substansens carcinogena potential har ej utretts, men substanser med snarlik verkningsmekanism har rapporterats vara carcinogena. Karboplatin är embryotoxiskt och teratogent hos råtta, som exponerats under organogenesen.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Aluminium i kontakt med Carboplatin Ebewe infusionsvätska ger utfällning av platina. Vid beredning och administrering av Carboplatin Ebewe får inte utensilier innehållande aluminium användas.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

Efter spädning: Maximal hållbarhetstid för infusionsvätska med en slutkoncentration på 0,4 mg/ml eller 4,0 mg/ml efter spädning med glukoslösning 5% är 28 dagar när de förvaras vid 2 °C till 8 °C eller vid 20 °C till 25 °C och är skyddat från ljus. Infusionsvätskan ska användas omedelbart efter spädning om den förvaras vid rumstemperatur utan ljusskydd.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före användning, på

användaren. Denna förvaring ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte spädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen, ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Carboplatin Ebewe tillhandahålls i glasflaskor.

Glasflaskorna är förpackade med eller utan plastskydd ("Onco-Safe" eller skyddsfolie). "Onco-Safe" och skyddsfolie är inte i kontakt med läkemedlet och ger ökad säkerhet under transport, vilket ökar säkerheten för apoteks- och sjukvårdspersonal under transport.

Flaskor innehållande:

- 1 x 5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
- 5 x 5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
- 1 x 15 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
- 1 x 45 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
- 1 x 60 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
- 1 x 100 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av infusionsvätska: Beräknad mängd Carboplatin Ebewe 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, spädes med glukos 50 mg/ml infusionsvätska 50 mg/ml. Vanligtvis spädes beräknad dos karboplatin i respektive infusionsvätska upp till volymen 500 ml.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet och hållbarhetstid efter spädning finns i avsnitt 6.3.

Aluminium i kontakt med Carboplatin Ebewe infusionsvätska ger utfällning av platina. Vid beredning och administrering av Carboplatin Ebewe får inte utensilier innehållande aluminium användas.

Beträffande administreringsteknik och hanteringsföreskrifter hänvisas till bipacksedeln samt Arbetarskyddsstyrelsens föfattningssamling 1999:11 "Cytostatika".

Går infusionen extravasalt avbryt omedelbart. Kyl direkt ned och håll kroppsdelens i stillhet och nedkyld under 6-12 timmar. Kontrollera noggrant området kring infusionsstället. Uppstår tecken på nekros behandla som brännskada och kontakta plastikkirurg.

Kommer Carboplatin Ebewe på huden, skölj med stora mängder rinnande kallt vatten och tvätta sedan noggrant med tvål och vatten. Vid kvarstående besvär, uppsök läkare.

Kommer Carboplatin Ebewe i ögonen, skölj mycket noga med stora mängder kallt vatten. Uppsök omedelbart ögonläkare.

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG

Mondseestrasse 11

A-4866 Unterach

Österrike

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

14126

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1998-11-06

Datum för den senaste förnyelsen: 2008-11-06

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-02-25