

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Carbomedac 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje carboplatinum 10 mg.

Jedna injekční lahvička s 5 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje carboplatinum 50 mg.
Jedna injekční lahvička s 15 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje carboplatinum 150 mg.
Jedna injekční lahvička s 45 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje carboplatinum 450 mg.
Jedna injekční lahvička s 60 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje carboplatinum 600 mg.
Jedna injekční lahvička se 100 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje carboplatinum 1000 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Carbomedac je čirý, bezbarvý až slabě žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Carbomedac je indikován buď samostatně, nebo v kombinaci s jinými antineoplastickými léčivými přípravky, léčbě následujících maligních nádorů:

- pokročilý ovariální karcinom epiteliálního původu;
a. léčba první volby,
b. léčba druhé volby v případě, že jiné typy léčby selhaly.
- malobuněčný plicní karcinom.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka karboplatiny u dříve neléčených dospělých pacientů s normální funkcí ledvin je 400 mg/m² v podobě jednorázové intravenózní dávky podané infuzí trvající 15 až 60 minut.

Alternativně lze použít níže uvedenou Calvertovu rovnici:

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

Cílová hodnota AUC	Plánovaná chemoterapie	Předchozí léčba
5 – 7 mg/ml min	monoterapie karboplatina	dříve neléčený
4 – 6 mg/ml min	monoterapie karboplatina	dříve léčený
4 – 6 mg/ml min	karboplatina plus cyklofosfamid	dříve neléčený

Poznámka: Jestliže je celková dávka karboplatiny vypočítána pomocí Calvertovy rovnice, výsledek je vyjádřen v mg, nikoli v mg/m².

Calvertova rovnice se nemá používat u pacientů, kteří podstoupili extenzivní premedikaci následujícími léčebnými režimy:

- mitomycinem C,
- deriváty nitrosomočoviny,
- kombinovanou léčbou doxorubicinem/cyklofosfamidem/cisplatinou,
- kombinovanou léčbou 5 nebo více přípravky,
- radioterapii ≥ 4500 rad zaměřenou na oblast o ploše 20 x 20 cm nebo na více než jednu oblast.

Léčba karboplatinou má být zastavena v případě nereagujícího nádoru, progresivního onemocnění a/nebo výskytu netolerovatelných nežádoucích účinků.

Léčba nemá být opakována dříve než za čtyři týdny po předchozím cyklu léčby karboplatinou a/nebo dříve, než počet neutrofilů dosáhne nejméně 2000 buněk/mm³ a počet krevních destiček nejméně 100 000 buněk/mm³.

Doporučuje se snížit počáteční dávku o 20 – 25% u pacientů, kteří vykazují rizikové faktory jako například předcházející myelosupresivní léčbu a nízké hodnoty stavu tělesné výkonnosti (ECOG-Zubrod 2 – 4 nebo Karnofsky index menší než 80).

Pro následné úpravy dávky se doporučuje, aby byl stanoven největší pokles (nadir) hematologických hodnot, a to vyšetřením krevního obrazu jednou týdně během prvních cyklů léčby karboplatinou.

Starší pacienti

Je možné, že bude nutné upravit dávku, buď na začátku léčby, nebo později, s ohledem na fyzický stav pacienta.

Porucha funkce ledvin

Pacienti s hodnotami clearance kreatininu nižšími než 60 ml/min vykazují zvýšené riziko vývoje myelosuprese.

Optimální použití karboplatiny u pacientů trpících poruchou funkce ledvin vyžaduje adekvátní úpravu dávky a časté monitorování jak nadiru hematologických hodnot, tak renální funkce. Karboplatina nesmí být vůbec podávána v případě, že je rychlost glomerulární filtrace < 30 ml/min.

Kombinovaná léčba

Optimální použití karboplatiny v kombinaci s jinými myelosupresivními přípravky vyžaduje úpravu dávky podle režimu a časového rozvrhu léčby, které budou přijaty.

Pediatriká populace

Jelikož nejsou dostupné dostatečné zkušenosti s podáváním karboplatiny u dětí, nemohou být poskytnuta žádná doporučení ohledně dávky.

Způsob podání

Karboplatina je určena pouze pro intravenózní podání.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním
Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Preexistující těžká porucha funkce ledvin (**clearance kreatininu < 30 ml/min**), pokud podle posouzení lékařem a pacientem nepřevažují možné přínosy léčby nad riziky;
- Těžká myelosuprese;
- Krvácející nádory;
- Souběžné použití vakcíny proti žluté zimnici (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Karboplatinu smí používat pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s podáváním protinádorových chemoterapeutických léčivých látek. Je nutné pravidelně vyšetřovat krevní obraz a provádět testy funkce ledvin a jater a léčivý přípravek je nutné vysadit při abnormální útlumu kostní dřeně nebo abnormální funkci ledvin nebo jater.

Hematologická toxicita

Leukopenie, neutropenie a trombocytopenie jsou závislé na dávce a dávku limitující. V průběhu léčby karboplatinou je nutné často sledovat krevní obraz v periferní krvi a, v případě toxicity, dokud nedojde k zotavení. Medián dne, ve kterém bylo dosaženo nejnižší hodnoty (nadiru), je 21. den u pacientů, kterým byla podávána karboplatina v monoterapii, a 15. den u pacientů, kterým byla podávána karboplatina v kombinaci s dalšími chemoterapeutiky. Obecně se nemají jednotlivé intermitentní cykly karboplatiny opakovat, dokud se počty leukocytů, neutrofilů a krevních destiček nevrátí do normálních hodnot. Léčba se nemá opakovat do 4 týdnů od předcházejícího cyklu karboplatiny a/nebo dokud není počet neutrofilů alespoň 2 000 buněk/mm³ a počet krevních destiček alespoň 100 000 buněk/mm³.

Často se vyskytující anémie je kumulativní a velmi zřídka vyžaduje transfúzi.

U pacientů léčených karboplatinou byly hlášeny případy hemolytické anemie s přítomností sérových protilátek indukovaných lékem. Tyto případy mohou být fatální.

Závažnost myelosuprese je zvýšená u pacientů, kteří dříve podstoupili léčbu (zejména cisplatinou), a/nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin. Počáteční dávky karboplatiny u těchto skupin pacientů je nutné přiměřeně snížit (viz bod 4.2) a účinky je nutné pečlivě sledovat stanovením krevního obrazu mezi cykly.

Myelosupresivní účinky mohou být aditivní k účinkům souběžné chemoterapie. Pacienti se závažnou a perzistentní myelosupresí mají vyšší riziko infekčních komplikací, včetně fatálních výsledků (viz bod 4.8). Pokud se vyskytne jakákoli z těchto příhod, má být podávání karboplatiny přerušeno a mají být zváženy úpravy dávky nebo ukončení léčby. Kombinovanou léčbu karboplatinou a dalšími myelosupresivními formami léčby je nutné velmi pečlivě naplánovat s ohledem na dávky a načasování, aby se minimalizovaly aditivní účinky.

Několik let po léčbě karboplatinou a jinou protinádorovou terapií byly hlášeny případy akutní promyelocytární leukemie a myelodysplastického syndromu (MDS) / akutní myeloidní leukemie (AML).

Hemolyticko-uremický syndrom (HUS)

Hemolyticko-uremický syndrom (HUS) je život ohrožující nežádoucí účinek. Karboplatina má být vysazena při prvních známkách jakéhokoli průkazu mikroangiopatické hemolytické anemie, jako je rychlý pokles hemoglobinu se souběžnou trombocytopenií, zvýšení bilirubinu v séru, kreatininu v séru, dusíku močoviny nebo LDH v krvi. Selhání ledvin nemusí být po ukončení léčby reverzibilní a může být nutná dialýza.

Alergické reakce

Podobně jako u jiných léčivých látek založených na platině se mohou objevit alergické reakce, které se nejčastěji vyskytují v průběhu infuze a mohou vyžadovat přerušování infuze a vhodnou symptomatickou léčbu. U všech sloučenin s platinou byly popsány zkrácené reakce, které mohou být někdy fatální (viz bod 4.3 a bod 4.8).

Renální toxicita

U pacientů s poruchou funkce ledvin je účinek karboplatiny na hematopoetický systém výraznější a dlouhodobější než u pacientů s normální funkcí ledvin. V této rizikové skupině je nutno provádět léčbu karboplatinou se zvláštní opatrností (viz bod 4.2).

Neurologická toxicita

Přestože periferní neurologická toxicita je všeobecně častá a mírná, omezená na parestezii a zpomalené šlachové a okosticové reflexy, je frekvence jejich výskytu zvýšená u pacientů starších 65 let a/nebo u pacientů, kteří byli v minulosti léčeni cisplatinou. Je třeba v pravidelných intervalech provádět monitoring a neurologické vyšetření.

Poruchy vidění, včetně ztráty zraku, byly hlášeny po použití karboplatiny ve vyšších než doporučených dávkách u pacientů s poruchou funkce ledvin. Zdá se, že zrak se navrácí zcela nebo ve významné míře v průběhu týdnů po ukončení podávání těchto vysokých dávek.

Reverzibilní syndrom okcipitální leukoencefalopatie (RPLS)

U pacientů léčených karboplatinou v kombinaci s chemoterapií byly zaznamenány případy reverzibilního syndromu okcipitální encefalopatie (RPLS). RPLS je vzácné, rychle se vyvíjející neurologické onemocnění, které je reverzibilní po ukončení léčby a které může zahrnovat epileptický záchvat, hypertenzi, bolest hlavy, zmatenost, slepotu a další zrakové a neurologické poruchy (viz bod 4.8). Diagnóza RPLS je založena na potvrzení zobrazovacím vyšetřením mozku, nejlépe pomocí MRI (magnetické rezonance).

Venookluzivní jaterní onemocnění

Byly hlášeny případy venookluzivního jaterního onemocnění (syndrom obstrukce jaterních sinusů), z nichž některé byly fatální. Pacienti mají být sledováni s ohledem na známky a příznaky abnormálních funkcí jater nebo portální hypertenze, které zjevně nejsou výsledkem jaterních metastáz.

Syndrom nádorového rozpadu (TLS, tumour lysis syndrome)

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy syndromu nádorového rozpadu (TLS) u pacientů po použití karboplatiny samostatně nebo v kombinaci s jinými chemoterapeutickými přípravky. Pacienti s vysokým rizikem TLS, například pacienti s vysokou mírou proliferace, vysokým nádorovým zatížením a vysokou citlivostí na cytotoxické látky, mají být pečlivě sledováni a je třeba přijmout vhodná opatření.

Dávkování karboplatiny

Některé podskupiny pacientů (např. ve věku 40-59 let, BMI 20-25) jsou obzvlášť vystaveni riziku nedostatečné léčby, pokud je GFR odhadnuta pomocí Cockcroft Gaultovy rovnice. Jelikož je přesný odhad GFR zásadní pro léčbu s kurativním cílem, je v takových případech stanovení GFR pomocí standardní metody měření (inulin, ⁵¹Cr-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA, ¹²⁵I-iothalamát nebo iohexol) preferováno, pokud je to možné.

Starší pacienti

Ve studiích zahrnujících kombinovanou terapii karboplatinou a cyklofosfamidem bylo zjištěno, že u starších pacientů léčených karboplatinou byl pravděpodobnější rozvoj těžké trombocytopenie než u mladších pacientů. Protože je u starších osob obvykle snižena funkce ledvin, je nutné brát funkci ledvin v úvahu při stanovení dávky (viz bod 4.2).

Jiné

V průběhu léčby karboplatinou bylo hlášeno poškození sluchu. Ototoxicita může být výraznější u dětí. U pediatrických pacientů byly hlášeny případy ztráty sluchu s opožděným nástupem. U této populace se doporučuje dlouhodobé audiometrické sledování.

Podání živých nebo živých atenuovaných vakcín u pacientů imunokompromitovaných chemoterapeutickými látkami včetně karboplatiny může vést k závažným nebo fatálním infekcím. U pacientů, kteří se léčí karboplatinou, je nezbytné vyhnout se očkování živou vakcínou. Mrtvé nebo inaktivované vakcíny lze podávat; odpověď na takovou vakcínu však může být omezená.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kvůli zvýšení rizika trombózy při nádorových onemocněních se často používá antikoagulační léčba. Vysoká variabilita srážlivosti v průběhu onemocnění mezi jednotlivými jedinci a možnost interakce mezi perorálními antikoagulancii a protinádorovou léčbou vyžaduje při rozhodnutí léčit pacienta perorálními antikoagulancii zvýšení frekvence kontrol sledování INR (mezinárodní normalizovaný poměr).

Kontraindikace souběžné léčby

- Vakcína proti žluté zimnici: riziko smrtelné generalizované postvakcinační reakce (viz bod 4.3).

Souběžná léčba se nedoporučuje

- Živé atenuované vakcíny (kromě žluté zimnice): riziko systémové reakce, která může být fatální. Toto riziko je zvýšené u pacientů, kteří jsou již imunosuprimovaní původním onemocněním. Pokud existuje, je vhodné použít inaktivovanou vakcínu (poliomyelitis).
- Fenytoin, fosfenytoin: riziko exacerbace křečí, které vznikají v důsledku snížení absorpce fenytoinu trávicím traktem způsobené cytotoxickou léčivou látkou nebo riziko zvýšené toxicity nebo ztráty účinnosti cytotoxické léčivé látky v důsledku fenotoninem zvýšeného metabolismu jater.

Souběžnou léčbu lze zvážit

- Cyklosporin (a na základě extrapolace takrolimus a sirolimus): nadměrná imunosuprese s rizikem lymfoproliferace.
- Nefrotoxické nebo ototoxické látky, např.:
Aminoglykosidy: souběžné použití karboplatiny s aminoglykosidovými antibiotiky je třeba zvážit kvůli kumulativní nefrotoxicitě a ototoxicitě, zejména u pacientů se selháním ledvin.
Klíčková diuretika: souběžné použití karboplatiny s klíčovými diuretiky je třeba zvážit kvůli kumulativní nefrotoxicitě a ototoxicitě.
- Souběžnému podání karboplatiny a chelatačních látek je vhodné se vyhnout, protože může teoreticky vést k poklesu antineoplastického účinku karboplatiny. Antineoplastický účinek karboplatiny však nebyl v pokusech na zvířatech ani při klinickém použití ovlivněn diethyl-dithiokarbamátem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Karboplatina může při podávání během těhotenství způsobit poškození plodu. Karboplatina vykazovala embryotoxické a teratogenní účinky u potkanů, kteří dostávali léčivý přípravek v průběhu organogeneze. U těhotných žen nebyly provedeny žádné kontrolované studie. Pokud se tento léčivý přípravek používá v průběhu těhotenství nebo pokud pacientka při užívání tohoto léčivého přípravku otěhotní, je nutné ji obeznámit s možným rizikem pro plod. Ženy ve fertilním věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda se karboplatina vylučuje do lidského mateřského mléka. Kojení má být během léčby přípravkem Carbomedac přerušeno.

Fertilita

U pacientů s antineoplastickou léčbou se může objevit gonadální suprese vedoucí k amenorei nebo azoospermii. Zdá se, že tyto účinky jsou spojeny s dávkou a délkou terapie a mohou být ireverzibilní. Předpověď stupně poškození testikulární nebo ovariální funkce je komplikována častým použitím kombinací několika antineoplastik, což ztěžuje posouzení účinků jednotlivých látek. Karboplatina je genotoxická. Sexuálně dospělým mužům léčeným karboplatinou se doporučuje, aby nepočali dítě během léčby a ještě až 6 měsíců po léčbě a aby se poradili o uchování spermií před zahájením léčby z důvodu možné ireverzibilní infertility v důsledku léčby karboplatinou.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie zabývající se účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Karboplatina však může způsobit nauzeu, zvracení, abnormality vidění a ototoxicitu; proto je nutné pacienty upozornit na možný vliv těchto příhod na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence hlášených nežádoucích účinků je založena na souhrnné databázi 1 893 pacientů léčených karboplatinou v monoterapii a na zkušenostech po uvedení přípravku na trh.

Přehled je seřazen podle tříd orgánových systémů, preferovaných termínů MedDRA a frekvence za použití následujících kategorií frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Termín MedDRA
Infekce a infestace	Časté	Infekce*
	Není známo	Pneumonie
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Velmi vzácné	Akutní promyelocytická leukémie
	Není známo	Sekundární malignity související s léčbou
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, anémie
	Časté	Krvácení*
	Není známo	Selhání kostní dřeně, febrilní neutropenie, hemolyticko-uremický syndrom

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Termín MedDRA
Poruchy imunitního systému	Časté	Hypersenzitivita (např. kožní vyrážka, kopřivka, erytém, horečka bez zjevné příčiny nebo pruritus), anafylaktoidní typ reakce (angioedém, otok obličeje, dyspnoe, tachykardie, nízký krevní tlak, kopřivka, anafylaktický šok, bronchospasmus)
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo	Dehydratace, anorexie, hyponatremie, syndrom nádorového rozpadu
Poruchy nervového systému	Časté	Periferní neuropatie, parestézie, zpomalené šlachové a okosticové reflexy, poruchy čítí, dysgeuzie
	Není známo	Cévní mozková příhoda*, reverzibilní syndrom okcipitální leukoencefalopatie (RPLS)
Poruchy oka	Časté	Poruchy vidění
	Vzácné	Ztráta zraku
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Ototoxicita
Srdeční poruchy	Časté	Kardiovaskulární poruchy*
	Není známo	Srdeční selhání*
Cévní poruchy	Není známo	Embolie*, hypertenze, hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Respirační poruchy, intersticiální plicní onemocnění, bronchospasmus
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Zvracení, nauzea, abdominální bolest
	Časté	Průjem, zácpa, poruchy sliznice
	Není známo	Stomatitida, pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	Těžká jaterní dysfunkce (zahrnující akutní nekrózu jater)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Alopecie, poruchy kůže
	Není známo	Kopřivka, vyrážka, erytém, pruritus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Poruchy svalové a kosterní soustavy
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Urogenitální poruchy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Astenie
	Méně časté	Horečka a zimnice bez prokázané infekce
	Není známo	Nekróza v místě vpichu, reakce v místě vpichu, extravazace v místě vpichu, erytém v místě vpichu, malátnost

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Termín MedDRA
Vyšetření	Velmi časté	Snížená renální clearance kreatininu, zvýšená močovina v krvi, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená aspartátaminotransferáza, abnormální jaterní testy, snížený sodík v krvi, snížený draslík v krvi, snížený vápník v krvi, snížený hořčík v krvi
	Časté	Zvýšený bilirubin v krvi, zvýšený kreatinin v krvi, zvýšená kyselina močová v krvi

*Fatální v < 1 % případů, fatální kardiovaskulární příhody v < 1 % případů zahrnovaly kombinaci srdečního selhání, embolie a cévní mozkové příhody.

Poruchy krve a lymfatického systému

Myelosuprese je dávkou limitující toxicita karboplatiny. U pacientů s normálními počátečními hodnotami se u 25 % pacientů objevuje trombocytopenie s počtem destiček pod 50 000/mm³, u 18 % pacientů neutropenie s počtem granulocytů pod 1 000/mm³ a u 14 % pacientů leukopenie s počtem bílých krvinek pod 2 000/mm³. Nejnižší hodnoty se většinou objevují 21. den. Myelosuprese se může zhoršit kombinací karboplatiny a dalších myelosupresivních látek nebo forem léčby.

Myelotoxicita je závažnější u dříve léčených pacientů, zejména u pacientů dříve léčených cisplatinou a u pacientů s poruchou funkce ledvin. Pacienti ve špatné kondici také trpěli ve větší míře leukopenií a trombocytopenií. Přestože jsou tyto účinky většinou reverzibilní, měly za následek komplikace ve formě infekcí a krvácení u 4 %, resp. u 5 % pacientů, kterým byla podávána karboplatina. Tyto komplikace vedly k úmrtí u méně než 1 % pacientů.

U 15 % pacientů s normálními počátečními hodnotami byla pozorována anémie s hodnotami hemoglobinu pod 8 g/dl. Výskyt anémie je zvýšený se zvyšující se expozicí karboplatiny.

Gastrointestinální poruchy

Zvracení se objevuje u 65 % pacientů, u jedné třetiny z nich je závažné. Nauzea se objevuje u dalších 15 %. Zdá se, že v minulosti léčení pacienti (zejména pacienti léčení cisplatinou) jsou náchylnější ke zvracení. Tyto účinky většinou vymizí do 24 hodin po léčbě a obecně odpovídají na antiemetickou léčbu nebo jim lze touto léčbou předejít. Zvracení je pravděpodobnější, když se karboplatina podává v kombinaci s dalšími emetogenními látkami.

Další gastrointestinální potíže odpovídaly bolesti u 8 % pacientů, průjmů a zácpě u 6 % pacientů.

Poruchy nervového systému

U 4 % pacientů, kterým byla podávána karboplatina, se objevila periferní neuropatie (zejména parestézie a zpomalení šlachových a okosticových reflexů). Zdá se, že zvýšené riziko existuje u pacientů starších 65 let, u pacientů dříve léčených cisplatinou a u pacientů dlouhodobě léčených karboplatinou. Parestézie, která je přítomná před započítím léčby karboplatinou, zejména pokud je spojena s dřívější léčbou cisplatinou, může přetrvávat nebo se zhoršit v průběhu léčby karboplatinou.

Klinicky významné poruchy čítí (tj. poruchy vidění a změny chuti) se objevily u 1 % pacientů.

Centrální nervové příznaky byly hlášeny méně často, zdá se však, že jsou často spojeny se souběžnou antiemetickou léčbou.

Zdá se, že celková frekvence výskytu neurologických vedlejších účinků je zvýšená u pacientů, kteří dostávají karboplatinu v kombinaci. Může to být také spojeno s delší kumulativní expozicí.

Poruchy oka

Při léčbě platinou byly hlášeny přechodné poruchy vidění, které někdy zahrnují přechodnou ztrátu zraku. To je většinou spojeno s vysokodávkovou terapií u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Poruchy ucha a labyrintu

Sluchové defekty mimo rozsah řeči s poruchami ve vysokofrekvenčním pásmu (4 000–8 000 Hz) byly zjištěny v několika audiometrických výzkumech s frekvencí výskytu 15 %. Velmi vzácně byly hlášeny případy hypoakuzie. Pouze u 1 % přítomných pacientů se klinické příznaky ve většině případů manifestovaly tinnitem.

U pacientů, kteří mají sluchový orgán poškozený kvůli cisplatině, se může někdy objevit další exacerbace sluchové funkce v průběhu léčby karboplatinou.

Při podávání karboplatiny pediatrickým pacientům ve vyšších než doporučených dávkách v kombinaci s dalšími ototoxickými látkami byla hlášena klinicky významná ztráta sluchu.

Poruchy ledvin a močových cest

Renální toxicita většinou u pacientů, kteří dostávají karboplatinu, nelimituje dávku, ani nevyžaduje preventivní opatření, jako je hydratace velkými objemy tekutin nebo nucená diuréza. Nicméně zvýšené hladiny močoviny v krvi nebo kreatininu v séru se mohou objevit.

Lze také pozorovat poruchu funkce ledvin, která je definována jako pokles clearance kreatininu pod 60 ml/min. Výskyt a závažnost nefrotoxicity se může zvýšit u pacientů, kteří měli funkci ledvin porušenou před léčbou karboplatinou. Není jasné, zda může vhodný hydratační program překonat tento účinek, ale při středně těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu 30–59 ml/min) je nutné snížení dávky nebo ukončení terapie. Karboplatina je kontraindikovaná u pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min.

Při podávání obvyklých dávek byl rozvoj abnormální funkce ledvin méně častý, a to i přes to, že byla karboplatina podávána bez hydratace velkými objemy tekutin a/nebo nucené diurézy. Zvýšení kreatininu v séru se objevuje u 6 % pacientů, zvýšení močovinného dusíku v krvi u 14 % pacientů a kyseliny močové u 5 % pacientů. Tyto příznaky jsou většinou mírné a jsou reverzibilní přibližně u poloviny pacientů. Bylo prokázáno, že clearance kreatininu je nejcitlivějším ukazatelem funkce ledvin u pacientů léčených karboplatinou. Dvacet sedm procent (27 %) pacientů, kteří mají počáteční hodnoty 60 ml/min a vyšší, zaznamenaná v průběhu terapie karboplatinou pokles clearance kreatininu.

Vyšetření

Snížené množství sodíku, draslíku, vápníku a hořčíku v séru se objevuje u 29 %, 20 %, 22 %, resp. 29 % pacientů. Byly hlášeny zejména případy hyponatrémie. Ztráty elektrolytů jsou zanedbatelné a většinou probíhají bez jakýchkoliv klinických příznaků.

Poruchy jater a žlučových cest

U pacientů s normálními počátečními hodnotami byla pozorována změna funkce jater zahrnující zvýšení celkového bilirubinu u 5 %, aspartátaminotransferázy u 15 % a alkalické fosfatázy u 24 % pacientů. Tyto změny byly všeobecně mírné a reverzibilní přibližně u jedné poloviny pacientů. U omezeného počtu pacientů, kteří byli léčeni vysokými dávkami karboplatiny a podstoupili autologní transplantaci kostní dřeně, se objevilo závažné zvýšení jaterních testů.

Po podání vysokých dávek karboplatiny se objevily případy akutní fulminantní nekrózy hepatocytů.

Poruchy imunitního systému

U méně než 2 % pacientů byly hlášeny alergické reakce na karboplatinu, např. kožní vyrážka, kopřivka, erytém, horečka bez zjevné příčiny nebo pruritus.

Během několika minut po podání přípravku se mohou objevit reakce anafylaktického typu, které mohou být někdy fatální: angioedém, otok obličeje, dyspnoe, tachykardie, nízký krevní tlak, kopřivka, anafylaktický šok, bronchospasmus.

Jiné nežádoucí účinky

Po cytostatické kombinované léčbě obsahující karboplatinu byly hlášeny sekundární akutní malignity.

Za 6 let po monoterapii karboplatinou a dřívější radioterapii byla hlášena akutní promyelocytická leukémie.

Příležitostně byla pozorována alopecie, horečka a zimnice, zánět sliznic, astenie, malátnost a dysgeuzie.

V ojedinělých případech se objevil hemolyticko-uremický syndrom.

Ojedinele byly hlášeny kardiovaskulární příhody (srdeční nedostatečnost, embolie) a případy cévních mozkových příhod.

Byly hlášeny případy hypertenze.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Byly hlášeny reakce v místě vpichu (pálení, bolest, zarudnutí, otok, kopřivka, nekróza ve spojitosti s extravazací).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování

Během studií fáze I byla karboplatina podávána intravenózně v dávce až do 1600 mg/m² na jeden léčebný cyklus. Po této dávce byly zaznamenány život ohrožující hematologické nežádoucí účinky s granulocytopenií, trombocytopenií a anémií. Nejnižší hodnoty (nadiry) počtu granulocytů, trombocytů a hladiny hemoglobinu byly zaznamenány mezi dny 9–25 (medián: dny 12–17). Počet granulocytů dosáhl hodnot $\geq 500/\mu\text{l}$ po 8–14 dnech (medián: 11), a počet trombocytů dosáhl hodnot $\geq 25\ 000/\mu\text{l}$ po 3–8 dnech (medián: 7). Vyskytly se také následující nehematologické nežádoucí účinky: poruchy renální funkce s 50 % poklesem rychlosti glomerulární filtrace, neuropatie, ototoxicita, ztráta zraku, hyperbilirubinémie, mukozitida, průjem, nauzea a zvracení s bolestí hlavy, erytém, a závažná infekce. Poruchy sluchu byly ve většině případů přechodné a reverzibilní. Použití vyšších než doporučených dávek karboplatiny bylo spojeno se ztrátou zraku (viz bod 4.4).

Léčba předávkování

Neexistuje žádné známé antidotum proti předávkování karboplatinou. Očekávané komplikace při předávkování by byly spojené s myelosupresí jakož i s poruchami hepatické, renální a sluchové funkce. Účinnými opatřeními pro kontrolu hematologických nežádoucích účinků mohou být transplantace kostní dřeně a transfuze (trombocytů, krve).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: sloučeniny platiny, ATC kód: L01XA02.

Mechanismus účinku

Karboplatina je antineoplastikum. Byla dokázána její aktivita proti několika buněčným liniím myších a lidských buněk.

Farmakodynamické účinky

Karboplatina má podobné biochemické vlastnosti jako cisplatina, tedy vytváří převážně mezireťezcové a vnitřetězcové můstky na DNA. Karboplatina prokázala aktivitu srovnatelnou s cisplatinou proti velké řadě nádorů bez ohledu na místo implantace. Techniky alkalické eluce a DNA binding studie prokázaly kvalitativně podobné způsoby působení karboplatiny a cisplatiny. Jako cisplatina, karboplatina indukuje změny v konformaci superšroubovice DNA, což je konzistentní s „DNA shortening effect“, efektem zkracování DNA.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u dětí nebyla stanovena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Opakované dávkování během čtyř po sobě následujících dnů nevedlo k akumulaci platiny v plazmě. Po podávání karboplatiny jsou hodnoty terminálních poločasů eliminace volné ultrafiltrabilní platiny a karboplatiny u lidí přibližně 6 hodin a 1,5 hodin. Během počáteční fáze je většina volné ultrafiltrabilní platiny přítomná ve formě karboplatiny. Terminální poločas celkové plazmatické platiny je 24 hodin. Přibližně 87 % plazmatické platiny je navázáno na proteiny během 24 hodin po podání.

Eliminace

Karboplatina je primárně vylučována močí; přibližně 70 % podané platiny je nalezeno v moči během 24 hodin. Většina látky je vyloučena během prvních 6 hodin. Celková tělesná a renální clearance volné ultrafiltrabilní platiny koreluje s rychlostí glomerulární filtrace, nikoli však s tubulární sekrecí.

Linearita/nelinearita

Po podávání karboplatiny u lidí existuje lineární vztah mezi dávkou a plazmatickými koncentracemi celkové a volné ultrafiltrabilní platiny.

Při clearance kreatininu ≥ 60 ml/min vykazuje také plocha pod křivkou (AUC) plazmatické koncentrace versus koncentrace v čase u celkové platiny lineární vztah.

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů se clearance karboplatiny 3–4násobně liší. Co se týče dospělých pacientů, údaje v literatuře naznačují, že renální funkce může přispět k odlišné clearance karboplatiny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Karboplatina byla prokázána jako embryotoxická a teratogenní u potkanů (viz bod 4.6). Karboplatina je mutagenní *in vivo* a *in vitro*, a přestože nebyl kancerogenní potenciál karboplatiny studován, přípravky, které mají podobné mechanismy působení a podobnou mutagenicitu, byly zaznamenány jako kancerogenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Voda na injekce.

6.2 Inkompatibility

Karboplatina nemá být podávána s pomocí infuzních setů, injekčních stříkaček a jehel obsahujících aluminium, jelikož karboplatina reaguje s aluminím. Toto může vést k precipitaci a takto snížit antineoplastickou aktivitu.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

24 měsíců

Doba použitelnosti po otevření obalu a přípravě infuzního roztoku připraveného k použití

Chemická a fyzikální stabilita po naředění v infuzním roztoku glukózy 50 mg/ml (5%) byla prokázána na dobu 72 hodin při pokojové teplotě a v infuzním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) na dobu 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud byl roztok chráněn před světlem. Doporučuje se ale infuzní roztok rekonstituovaný infuzním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) použít okamžitě po rekonstituci.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím odpovědností uživatele, a normálně by doba uchovávání neměla přesáhnout 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud rekonstituce/naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z hnědého skla typu I s bromobutylovou pryžovou zátkou potaženou vrstvou fluoropolymeru, hliníkovým uzávěrem a plastickým krytem v kartónové krabici.

Velikost balení:

Balení obsahující 1 injekční lahvičku obsahující 5 ml, 15 ml, 45 ml, 60 ml nebo 100 ml koncentrátu pro infuzní roztok.

Balení obsahující 10 injekčních lahviček obsahujících 5 ml, 15 ml, 45 ml, 60 ml nebo 100 ml koncentrátu pro infuzní roztok.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Karboplatina je mutagenní a potenciálně kancerogenní látka. Během její přípravy a podávání musí být učiněna opatření pro bezpečné zacházení s nebezpečnými látkami. Příprava musí být provedena vyškoleným personálem používajícím příslušné ochranné rukavice, jednorázové pláště a masky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Ředění

Přípravek může být naředěn infuzním roztokem glukózy 50 mg/ml (5%) na koncentraci mezi 0,4–2 mg/ml nebo infuzním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) na koncentraci 2 mg/ml.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Německo
Telefon: +49 4103 8006-0
Fax: +49 4103 8006-100

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

44/271/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. březen 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 25. srpen 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

02/2019