

## Carboplatin Rivopharm



**SanoSwiss**

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 10 mg/ml  
(Injektionsflaska av glas.)

Övriga cytostatika/cytotoxiska medel - platinaföreningar

**Aktiv substans:**

Karboplatin

**ATC-kod:**

L01XA02

Läkemedel från SanoSwiss omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 2017-01-31.*

### **Indikationer**

Avancerad ovarialcancer.

### **Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot karboplatin, andra platinaföreningar eller mot mannitol.

- Svår njurinsufficiens (kreatininclearance <30 ml/min), om inte i läkaren och patienten bedömer att de eventuella fördelarna med behandling överväger riskerna.
- Svår benmärgshämning
- Blödande tumörlokalisationer
- Amning
- Vid samtidig användning av vaccin mot gula febern

## Dosering

Färdigberedd Carboplatin Teva infusionsvätska skall endast ges som intravenös infusion. Den rekommenderade dosen av Carboplatin Teva till tidigare icke cytostatikabehandlade vuxna patienter med normal njurfunktion, dvs med kreatininclearance  $\geq 60$  ml/min, är 400 mg/m<sup>2</sup> under 15-60 min. Behandlingen bör inte upprepas förrän fyra veckor efter den föregående karboplatinkuren och/eller förrän neutrofilantalet är minst 2 000 celler/mm<sup>3</sup> och trombocytantalet är minst 100 000 celler/mm<sup>3</sup>.

Under den första behandlingsmånaden bör blodstatus kontrolleras veckovis med avsikt att justera doseringen efter de lägsta uppmätta värdena.

Dosreduktion (vanligen med 20-25 %) rekommenderas vid behandling av patienter med försämrad njurfunktion och patienter som tidigare givits benmärgshämmande behandling eller uppvisar ett dåligt allmäntillstånd (ECOG-Zubrod 2-4 eller Karnofsky under 80).

### *Dosering enligt Calverts formel*

Dosen kan också beräknas enligt Calverts formel, där hänsyn tas till patientens glomerulära filtrationsgrad (GFR), enligt följande:

Dos (mg) = (planerad AUC) x (GFR ml/min + 25). Den glomerulära filtrationsgraden bör bestämmas med Cr-EDTA -metoden.

Det bör noteras att vid beräkning av dosen enligt Calverts formel erhålles denna i mg, ej i mg/m<sup>2</sup>.

<i>Planerad AUC</i>	<i>Kemoterapi</i>	<i>Patientstatus</i>
5-7 mg/ml x min	monoterapi	obehandlad
4-6 mg/ml x min	monoterapi	tidigare behandlad
4-6 mg/ml x min	kombinationsterapi	obehandlad

Karboplatin ska inte beredas eller administreras med hjälp av infusionsaggregat, sprutor eller injektionsnålar som innehåller delar av aluminium. Aluminium reagerar med karboplatin och orsakar utfällning och/eller minskad effekt.

Försiktighetsåtgärder för säker hantering av farliga substanser ska vidtas vid beredning och användning. Beredningen måste utföras av utbildad personal som bär tillfredsställande skyddshandskar, engångsrockar och ansiktsmasker.

#### *Dosering vid nedsatt njurfunktion*

Patienter med kreatininclearance under 60 ml/min har en ökad risk för allvarlig myelosuppression. Frekvensen av svår leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni har behållits på ca 25% med följande dosrekommendationer:

<b>Baseline kreatininclearance</b>	<b>Första dosen (dag 1)</b>
41-59 ml/min	250 mg/m <sup>2</sup> i.v.
16-40 ml/min	200 mg/m <sup>2</sup> i.v.

Det finns inte tillräckliga data avseende användning av karboplatin hos patienter med kreatininclearance på 15 ml/min eller mindre för att kunna rekommendera behandling.

Alla ovan nämnda doseringsrekommendationer gäller för första behandlingscykeln. Efterföljande doser bör anpassas efter patientens tolerans och efter den godtagbara nivån av myelosuppression.

### *Kombinationsterapi*

Den optimala användningen av karboplatin i kombination med andra myelosuppressiva medel kräver dosjustering i enlighet med vald kombination och behandlingsregim.

### *Äldre patienter*

Hos patienter över 65 års ålder ska karboplatindosen anpassas efter deras allmäntillstånd, både vid den första behandlingen och vid senare behandlingar.

### *Pediatrika patienter:*

Det finns inte tillräckliga data för att kunna ge dosrekommendationer för behandling av barn.

## **Varningar och försiktighet**

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

Blodkroppsräkning, samt kontroll av njur- och leverfunktion ska göras regelbundet och karboplatinbehandlingen måste avbrytas om onormal benmärgsdepression eller onormal njur- eller leverfunktion ses.

### *Hematologisk toxicitet*

Leukocyt- och trombocyträkning skall alltid utföras före behandlingens insättande och inför varje ny behandlingskur. Leukopeni, neutropeni och trombocytopeni är dosberoende och dosbegränsande biverkningar. Den perifera blod bilden bör kontrolleras frekvent under behandling med Carboplatin Teva, och i fall av uttalad nedgång i cellantal, även tills återhämtning har skett. Median dag för nadir är dag 21 hos patienter som behandlas med karboplatin som monoterapi och dag 15 hos patienter som får karboplatin i kombination med andra kemoterapeutika. I allmänhet bör påföljande karboplatinkur inte upprepas förrän antalet leukocyter, neutrofiler och trombocyter har återgått till det normala. Behandlingen bör inte upprepas förrän fyra veckor efter den föregående karboplatinkuren och/eller förrän neutrofilantalet är minst 2 000 celler/mm<sup>3</sup> och trombocytantalet är minst 100 000 celler/mm<sup>3</sup>.

Anemi är vanligt och kumulativt men kräver mycket sällan transfusion.

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

Benmargshämningen blir mer påtaglig hos patienter som tidigare erhållit behandling med platina-läkemedel, i synnerhet med cisplatin. Likaså ses mera uttalad benmargshämning hos patienter med försämrad njurfunktion, tidigare cytostatika- och/eller strålbehandling, dåligt allmäntillstånd samt om karboplatin kombineras med andra cytostatika, som är benmargshämmande. Inledande karboplatindoser i dessa patientgrupper bör vara lämpligt reducerade och behandlingseffekterna bör övervakas

noggrant genom regelbundna blodvärdesmätningar mellan behandlingskurerna. Kombinationsbehandling med karboplatin och andra myelosuppressiva substanser måste planeras mycket noggrant med avseende på doser och val av tidpunkt för att minimera additiva effekter.

De myelosuppressiva effekterna kan ytterligare förstärka effekterna från samtidig kemoterapi. Patienter med svår och ihållande myelosuppression löper hög risk för infektionskomplikationer, även med dödlig utgång. Om något av detta inträffar ska karboplatinbehandlingen avbrytas och dosen modifieras eller övervägas att avsluta behandlingen.

Akut promyeloisk leukemi och myelodysplastiska syndrom (MDS)/akut myeloid 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. Karboplatinbehandlingen skall avbrytas vid första tecken på mikroangiopatisk hemolytisk anemi, som snabbt fallande hemoglobinvärde med samtidig trombocytopeni, ökning av serumbilirubin, serumkreatinin, blodureakväve eller laktatdehydrogenas (LDH). Njursvikten kan vara irreversibel, trots att behandlingen med karboplatin avbrutits, och dialys kan krävas.

#### *Allergiska reaktioner:*

I likhet med andra platina innehållande läkemedel, kan allergiska reaktioner inträffa, oftast under perfusion vilket kräver utsättande

av perfusion och lämplig symtomatisk behandling. Korsreaktioner, ibland med dödlig utgång, har rapporterats för alla platina innehållande läkemedel.

#### *Njurtoxicitet:*

Hos patienter med nedsatt njurfunktion eller som ges samtidig behandling med andra potentiellt njurtoxiska läkemedel bör kontroll av njurfunktionen göras före och under behandling. Dosreduktion eller utsättande av karboplatin rekommenderas om påtaglig försämring av njurfunktionen observeras. Även leverfunktionen bör kontrolleras regelbundet

#### *Neurologisk toxicitet:*

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

Synstörningar, inklusive synförlust, har rapporterats hos patienter med nedsatt njurfunktion och vilka behandlats med doser högre än de rekommenderade. Synen verkar återhämta sig helt eller i betydande omfattning inom några veckor efter att behandling med de höga doserna avslutats.

#### *Geriatrisk användning:*

I studier med kombinationsbehandling med karboplatin och cyklofosamid, var äldre patienter som behandlades med karboplatin mer benägna att utveckla allvarlig trombocytopeni

jämfört med yngre patienter. Eftersom njurfunktionen ofta är nedsatt hos äldre, bör hänsyn tas till njurfunktionen vid dosbestämning.

#### *Reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom (RPLS).*

Fall av reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom (RPLS) har rapporterats hos patienter som behandlats med karboplatin i kombination med kemoterapi. RPLS är en sällsynt, snabbt uppträdande neurologisk sjukdom som är reversibel efter utsättande av behandling och som kan ge krampanfall, högt blodtryck, huvudvärk, förvirring, blindhet och andra synförändringar eller neurologiska störningar. Diagnos av RPLS ställs med hjälp av undersökning, företrädesvis med MRI (magnetisk resonanstomografi).

#### *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) 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:*

Nedsatt hörsel har rapporterats vid karboplatinbehandling.



Ototoxicitet kan vara mer uttalad hos barn. Fall av hörsselförlust med fördröjt insättande har rapporterats hos barn. En långsiktig audiometrisk uppföljning rekommenderas för denna patientgrupp.

Administrering av levande eller levande, försvagade vacciner hos patienter med nedsatt immunförsvar till följd av behandling med kemoterapeutiska medel, inklusive karboplatin, kan resultera i allvarliga eller dödliga infektioner. Vaccination med levande vaccin bör undvikas hos patienter under karboplatinbehandling. Avdödade eller inaktiverade vacciner kan ges, men svaret på sådana vacciner kan vara nedsatt.

Karboplatin kan ge upphov till illamående och kräkningar. Antiemetika givna före behandling eller vid symtomens insättande kan lindra besvären.

Mycket höga doser har resulterat i njur- och levertoxicitet.

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

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

## **Interaktioner**

På grund av den ökade risken för trombos vid tumörsjukdomar, är behandling med antikoagulantia ofta förekommande. Den höga intra-individuella variabiliteten av koagulationsförmåga vid

sjukdom och risken för interaktion mellan perorala antikoagulantia och kemoterapi kräver, om man beslutar att behandla patienten med orala antikoagulantia, en regelbunden kontroll av INR.

### **Samtidig användning som är kontraindicerad**

- Vaccin mot gula febern: risk för dödlig infektion.

### **Samtidig användning som inte rekommenderas**

- Levande, försvagade vacciner (undantaget vaccin mot gula febern): risk för systemisk, eventuellt dödlig, sjukdom. Ökad risk hos individer som redan är immunsupprimerade genom sin underliggande sjukdom. Använd ett inaktiverat vaccin där detta är möjligt (poliomyelit).
- Fenytoin, fosfenytoin: risk för förvärrade kramper till följd av minskad gastrointestinal absorption av fenytoin.

### **Samtidig användning att beakta.**

- Ciklosporin, takrolimus och sirolimus: kraftig immunsuppression med risk för lymfoproliferation.
- Aminoglykosider: samtidig användning av karboplatin och aminoglykosidantibiotika bör beaktas på grund av kumulativ nefrotoxicitet och ototoxicitet, speciellt hos patienter med njursvikt.
- Loop-diuretika: samtidig användning av karboplatin och loop-diuretikum bör beaktas på grund av kumulativ nefrotoxicitet och ototoxicitet.

## **Graviditet**

Kategori D.

## **Graviditet**

Karboplatin kan ha skadliga effekter på fostret om det administreras till gravida kvinnor.

Karboplatin har påvisats vara embryotoxiskt och teratogent hos råtta, vid exposition under organogenesen. Inga kontrollerade studier med gravida kvinnor har genomförts.

Om detta läkemedel används under graviditet, eller om patienten blir gravid under behandlingen, bör patienten informeras om de potentiella riskerna för fostret. Kvinnliga patienter i fertil ålder bör avrådas från att bli gravida under behandling med karboplatin. Fertila kvinnor skall använda effektiva preventivmedel under behandling.

Under graviditet, speciellt under första trimestern, skall cytostatika ges endast på strikt indikation och sedan moderns behov vägts mot riskerna för fostret.

## **Amning**

Uppgift saknas om karboplatin passerar över i modersmjölk. Eftersom många läkemedel utsöndras i modersmjölken och mot bakgrund av risken för potentiellt allvarliga biverkningar av karboplatin hos det diande barnet, ska amning avbrytas under pågående karboplatinbehandling.

## **Fertilitet**

Gonadhämning som medför amenorré eller azospermia kan uppträda hos patienter som får antineoplastiskterapi. Dessa effekter tycks vara relaterade till dos och behandlingstid och kan vara irreversibla. Uppskattning av graden av testikel- eller

äggstocksfunktionsnedsättning kompliceras av den gängse användningen av kombinationer av flera antineoplastikum, vilket gör det svårt att bedöma effekterna av enskilda läkemedel.

Män i fertil ålder som behandlas med karboplatin rekommenderas att inte bli far till ett barn under behandlingen och upp till 6 månader efter avslutad behandling. De rekommenderas också att be om rådgivning angående konservering av sperma före behandlings start, på grund av risken för irreversibel infertilitet orsakad av karboplatinbehandling.

## **Amning**

Grupp IVa.

Uppgift saknas om karboplatin passerar över i modersmjölk. Eftersom många läkemedel utsöndras i modersmjölken och mot bakgrund av risken för potentiellt allvarliga biverkningar av karboplatin hos det diande barnet, ska amning avbrytas under pågående karboplatinbehandling.

## **Fertilitet**

Gonadhämning som medför amenorré eller azospermia kan uppträda hos patienter som får antineoplastiskterapi. Dessa effekter tycks vara relaterade till dos och behandlingstid och kan vara irreversibla. Uppskattning av graden av testikel- eller äggstocksfunktionsnedsättning kompliceras av den gängse användningen av kombinationer av flera antineoplastikum, vilket gör det svårt att bedöma effekterna av enskilda läkemedel.

Män i fertil ålder som behandlas med karboplatin rekommenderas att inte bli far till ett barn under behandlingen och upp till 6 månader efter avslutad behandling. De rekommenderas också att

be om rådgivning angående konservering av sperma före behandlings start, på grund av risken för irreversibel infertilitet orsakad av karboplatinbehandling.

## Trafik

Inga studier av påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Karboplatin kan dock orsaka illamående, kräkningar, synstörningar och ototoxicitet, patienter ska därför varnas om de potentiella effekterna av dessa biverkningar på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

## Biverkningar

Frekvensen av biverkningarna som rapporterats är baserad på en kumulativ databas med 1893 patienter som fått en infusion karboplatin, och biverkningar rapporterade efter marknadsintroduktion.

Listan presenteras efter organsystem, MedDRA-terminologi, och frekvens enligt följande frekvens kategorier: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ), mycket sällsynta ( $<1/10000$ ), och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystemklass	Frekvens	MedDRA-terminologi
Neoplasmer; benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)	Ingen känd frekvens	Behandlingsrelaterad sekundär malignitet
Infektioner och infestationer	Vanliga	Infektioner*

Organsystemklass	Frekvens	MedDRA-terminologi
	Ingen känd frekvens	Pneumoni
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, anemi
	Vanliga	Blödning*
	Ingen känd frekvens	Benmärgssvikt, febril neutropeni, hemolytiskt-uremiskt syndrom
Immunsystemet	Vanliga	Överkänslighet, anafylakoid reaktion
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens	Dehydrering, anorexi, hyponatremi, tumörllyssyndrom
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Perifer neuropati, parestesi, minskade senreflexer, sensorisk störning, dysgeusi
	Ingen känd frekvens	Cerebrovaskulär händelse*, Reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom (RPLS)
Ögon	Vanliga	Synstörningar, sällsynta fall av synförlust
Öron och balansorgan	Vanliga	Ototoxicitet
Hjärtat	Vanliga	Hjärt-kärlsjukdom*
	Ingen känd frekvens	Hjärtsvikt*

<b>Organsystemklass</b>	<b>Frekvens</b>	<b>MedDRA-terminologi</b>
Blodkärl	Ingen känd frekvens	Emboli*, hypertension, hypotension
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Andningsbesvär, 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
	Ingen känd frekvens	Urtikaria, hudutslag, erytem, pruritus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskuloskeletal sjukdom
Njurar och urinvägar	Vanliga	Urogenital sjukdom
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni
	Ingen känd frekvens	Nekros på injektionsstället, reaktion på injektionsstället, extravasering på injektionsstället, erytem vid injektionsstället, sjukdomskänsla

Organsystemklass	Frekvens	MedDRA-terminologi
Undersökningar	Mycket vanliga	Minskad kreatininclearance, förhöjt blodurea, ökning av alkaliska fosfataser i blodet, ökat aspartataminotransferas, onormala leverfunktionsvärden, sänkt natrium i blodet, minskad kaliumhalt i blodet, minskad kalciumhalt i blodet, minskad magnesiumhalt i blodet.
	Vanliga	Ökat bilirubin i blodet, förhöjt kreatinin, ökad urinsyra i blodet

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

### Hematologiska:

Myelosuppression är den dosbegränsande biverkningen hos karboplatin. Hos patienter med normal utgångsvärden, förekommer trombocytopeni med trombocytantal under  $50\ 000/\text{mm}^3$  hos 25% av patienterna, neutropeni med granulocytantal under  $1000/\text{mm}^3$  hos 18% av patienterna, och leukopeni med WBC under



2000/mm<sup>3</sup> hos 14% av patienterna. Nadir förekommer vanligen på dag 21. Myelosuppression kan förvärras vid kombination av karboplatin med andra myelosuppressiva föreningar eller former av behandling.

Myelotoxicitet är allvarligare hos tidigare behandlade patienter, särskilt hos patienter som tidigare behandlats med cisplatin och patienter med nedsatt njurfunktion.

Patienter med nedsatt allmäntillstånd har också drabbats av ökad leukopeni och trombocytopeni. Dessa effekter har, även om de vanligen är reversibla, resulterat i infektions- och blödningskomplikationer hos 4 respektive 5% av patienterna som behandlats med karboplatin. Dessa komplikationer har lett till dödfall hos mindre än 1% av patienterna.

Anemi med hemoglobin värden under 80 g/liter har observerats hos 15% av patienterna med normala utgångsvärden. Frekvensen av anemi ökar med ökande karboplatinexponering.

### **Gastrointestinala:**

Kräkningar förekommer hos 65% av patienterna, varav en tredjedel är allvarliga. Illamående förekommer hos ytterligare 15%. Tidigare behandlade patienter (i synnerhet patienter som tidigare behandlats med cisplatin) verkar oftare drabbas av kräkningar. Dessa biverkningar försvinner vanligtvis inom 24 timmar efter behandlingen och svarar på eller förhindras i allmänhet av antiemetiska läkemedel. Kräkningar är mer sannolikt när karboplatin ges i kombination med andra emetogena föreningar.

Andra förekommande gastrointestinala besvär var smärta som förekom hos 8% av patienterna, och diarré och förstoppning som förekom hos 6% av patienterna.

### **Neurologiska:**

Perifer neuropati (främst parestesier och minskade senreflexer) har inträffat hos 4% av patienterna som behandlats med karboplatin. Patienter äldre än 65 år och patienter som tidigare behandlats med cisplatin, liksom de som får långvarig behandling med karboplatin, förefaller att löpa en ökad risk.

Kliniskt signifikanta sensoriska störningar (d.v.s., synstörningar och smakförändringar) har förekommit hos 1% av patienterna.

Den totala frekvensen av neurologiska biverkningar verkar vara förhöjd hos patienter som får karboplatin som kombinationsbehandling. Detta kan också vara relaterat till en längre kumulativ exponering.

### **Ototoxicitet:**

Nedsatt hörsel i talområdet med funktionsnedsättningar i det höga frekvensområdet (4 000 8 000 Hz) sågs i en serie audiometriska undersökningar med en frekvens på 15%. Mycket sällsynta fall av hypoakusi har rapporterats.

Hos patienter vars hörsel tidigare skadats av cisplatin, sker ibland en ytterligare försämring av hörseln under behandling med karboplatin.

### **Njurar:**

Vid behandling med karboplatin i normala doser har utvecklingen

av onormal njurfunktion varit ovanligt, trots att karboplatin har administrerats utan hydrering och/eller forcerad diures. Förhöjt serumkreatinin förekom hos 6% av patienterna, förhöjning av blodurea hos 14% och av urinsyra hos 5% av patienterna. Dessa biverkningar är oftast milda och är reversibla hos ungefär hälften av patienterna. Kreatininclearance har visat sig vara den mest känsliga njurfunktionsmätningen hos patienter som får karboplatin. Tjugosju procent (27%) av de patienter som har ett utgångsvärde på 60 ml/min eller mer, får en minskning av kreatininclearance under karboplatinbehandling.

### **Elektrolyter:**

Sänkningar av natrium-, kalium-, kalcium- och magnesiumnivåerna i serum förekommer hos 29%, 20%, 22% respektive 29% av patienterna. Framför allt har tidiga fall av hyponatremi rapporterats. Elektrolytförlusterna är små och förekommer oftast utan några kliniska symptom.

### **Lever:**

Förändringar i leverfunktionen hos patienter med normala utgångsvärden observerades, inklusive förhöjning av totalt bilirubin hos 5%, ASAT hos 15%, och alkaliskt fosfatas hos 24% av patienterna. Förändringarna var i allmänhet milda och var reversibla hos ungefär hälften av patienterna. I ett begränsat antal patienter som fått mycket höga karboplatindoser och autolog benmärgstransplantation har allvarliga förhöjningar av leverfunktionsvärden inträffat.

Fall av akut, fulminant levercellnekros har inträffat efter administrering av höga doser karboplatin.

### **Allergiska reaktioner:**

Anafylaktiska reaktioner, ibland med dödlig utgång, kan förekomma under minuterna efter karboplatininfusion såsom: ansiktsödem, dyspné, takykardi, lågt blodtryck, urtikaria, anafylaktisk chock, bronkospasm.

### **Andra biverkningar:**

Sekundära akuta maligniteter efter kombinationsbehandlingar med karboplatin har rapporterats.

Alopeci, feber och frossa, mukosit, kraftlöshet, sjukdomskänsla samt dysgeusi har ibland observerats.

Enstaka fall av hemolytiskuremiskt syndrom har förekommit.

Enstaka fall av kardiovaskulära händelser (hjärtsvikt, emboli) samt enstaka fall av cerebrovaskulära händelser har rapporterats.

Fall av hypertoni har rapporterats.

### **Lokala reaktioner:**

Reaktioner vid injektionsstället (brännande känsla, smärta, rodnad, svullnad, urtikaria, nekros i samband med extravasering) 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 till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## Överdoser

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

## Farmakodynamik

Carboplatin Teva (karboplatin) är en platinaförening, cis-diamin (1,1- cyklobutan-dikarboxyl) platina, med antitumoral egenskaper. Karboplatin är vattenlöslig vid koncentrationer under 15 mg/ml. Verkningsmekanismen liknar cisplatin, i form av bindning till DNA, men är inte cellcykelspecifik. Efter terapivikt med cisplatin ses ibland remission med karboplatin och vice versa.

## Farmakokinetik

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

Upprepade doser av karboplatin under fyra på varandra följande dagar ger inte upphov till någon ackumulering av platinum i plasma. Efter tillförel av karboplatin erhålls en halveringstid i plasma för fritt, icke proteinbundet platinum motsvarande 6 timmar. Motsvarande halveringstid för fritt karboplatin 1,5 timmar. Proteinbindningen för plasmaplatinum ökar med tiden och uppgår till ca 85% efter 24 timmar. Karboplatin utsöndras i första hand via

njurarna, i vilka 70% givet platinum återfinnes efter 24 timmar. Huvudparten utsöndras inom 6 timmar efter given dos. Clearance av fritt, icke proteinbundet platinum är korrelerat till graden av glomerulär filtration

## **Prekliniska uppgifter**

Publicerade data från djurstudier visar att karboplatin, liksom andra cytotoxiska substanser, påverkar fertiliteten, är embryo- och fetotoxiskt samt teratogent. Andra publicerade data visar att karboplatin är mutagent.

## **Innehåll**

### **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

1 ml koncentrat till infusionsvätska innehåller 10 mg karboplatin.

### **Förteckning över hjälpämnen**

Mannitol 10 mg, vatten för injektionsvätskor 1 ml.

## **Blandbarhet**

Karboplatin ska inte beredas eller administreras med hjälp av infusionsaggregat, sprutor eller injektionsnålar som innehåller delar av aluminium. Aluminium reagerar med karboplatin och orsakar utfällning och/eller minskad effekt.

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

### **Hållbarhet**

2 år.

### **Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i ytterkartongen (ljuskänsligt).

Färdigberedd Carboplatin Teva infusionsvätska är hållbar 12 timmar i högst 25°C. Antibakteriella medel ingår inte och lösningar äldre än 12 timmar bör därför inte användas.

### **Särskilda anvisningar för destruktions**

*Beredning av infusionsvätska:* Beräknad mängd Carboplatin Teva koncentrat till infusionsvätska, lösning 10 mg/ml spädes med iakttagande av aseptisk teknik med antingen glukos infusionsvätska 50 mg/ml eller natriumklorid infusionsvätska 9 mg/ml. Carboplatin Teva infusionsvätska beredd enligt ovan kan spädas till en lägsta koncentration av 0,5 mg karboplatin/ml. Vanligtvis spädes beräknad dos karboplatin i respektive infusionsvätska upp till volymen 500 ml.

Beträffande administreringsteknik och hanteringsföreskrifter hänvisas till Arbetsmiljöverkets gällande föreskrifter om cytostatika och andra läkemedel med bestående toxisk effekt.

*Infusionsteknik:* Färdigberedd infusionsvätska skall ges som intravenös infusion under 15-60 minuter. Kontrollera att kanylspetsen stannar kvar i venen under hela behandlingstiden. Det är mycket viktigt att med korta mellanrum kontrollera kanylläget.

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

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

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

## **Förpackningsinformation**

*Koncentrat till infusionsvätska, lösning 10 mg/ml Injektionsflaska av glas.*

5 milliliter injektionsflaska, 221:49, F

15 milliliter injektionsflaska, 528:56, F

45 milliliter injektionsflaska, 1586:73, F

60 milliliter injektionsflaska, 1425:83, F

10 x 5 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

10 x 15 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

10 x 45 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*