FASS

Carboplatin Actavis

MRx EF

Teva

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 10 mg/ml
(Klar, färglös vätska)

Cytostatikum

Aktiv substans:
Karboplatin

ATC-kod:
L01XA02

Läkemedel från Teva omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

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

Texten är baserad på produktresumé: 2023-11-01.

Indikationer

Carboplatin Actavis är indicerad för behandling av:

1. Långt framskridet ovarialcancer av epitelialt ursprung som:
   (a) första linjens behandling
   (b) andra linjens behandling när andra behandlingar inte givit resultat
2. Småcellig lungcancer

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Svår myelosuppression
- Blödande tumörer
- Vid redan kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml per minut) om inte läkaren och patienten bedömer att de eventuella fördelarna med behandlingen överväger riskerna
- Vid samtidig användning av vaccin mot gula febern (se avsnitt Interaktioner).

Dosering

Dosering

Den rekommenderade dosen av Carboplatin Actavis till tidigare obehandlade vuxna patienter med normal njurfunktion, dvs. med kreatininclearance > 60 ml/min, är 400 mg/m^2 i form av en intravenös engångsdos administrerad som en 15-60 minuters infusion. Alternativt kan Calverts formel användas, se nedan, för att bestämma dosen:

Dos (mg) = mål-AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]

Mål-AUC	Planerad kemoterapi	Patientens behandlingsstatus
5–7 mg/ml x min	monoterapi karboplatin	tidigare obehandlad
4–6 mg/ml x min	monoterapi karboplatin	tidigare behandlad

Mål-AUC	Planerad kemoterapi	Patientens behandlingsstatus
4–6 mg/ml x min	karboplatin plus cyklofosfamid	tidigare obehandlad

Observera: med Calverts formel beräknas dosen av Carboplatin Actavis i mg, ej i mg/m². Calverts formel ska ej användas för patienter som tidigare erhållit omfattande behandling.

Patienter anses ha erhållit omfattande tidigare behandling om de har fått något av följande:

- mitomycin C
- nitrosurea
- kombinationsbehandling med doxorubicin/cyklofosfamid/cisplatin
- kombinationsbehandling med 5 eller flera läkemedel
- strålbehandling ≥ 4 500 rad, fokuserat på ett område på 20 x 20 cm eller mer än ett område.

Behandlingen med karboplatin ska sättas ut om tumören inte svarar på behandlingen, sjukdomen framskrider och/eller oacceptabla biverkningar inträffar.

Behandlingen ska inte upprepas inom 4 veckor efter den senaste Carboplatin Actavis-kuren och/eller innan neutrofilantalet är minst 2 000 celler/mm³ och trombocytantalet är minst 100 000 celler/mm³.

Det rekommenderas att initialdosen minskas med 20–25 % hos patienter med riskfaktorer såsom tidigare myelosuppressiv behandling och låg funktionsgrad (ECOG-Zubrod 2-4 eller Karnofsky under 80).

För att underlätta doseringsjusteringar vid fortsatt behandling rekommenderas bestämning av hematologiskt nadir med hjälp av blodkroppsräkning varje vecka under de första behandlingskurerna med Carboplatin Actavis.

Injektionsnålar eller infusionsaggregat som innehåller delar av aluminium som kan komma i kontakt med karboplatin ska inte användas för beredning eller administrering. Aluminium reagerar med karboplatin och orsakar utfällning och/eller minskad effekt.

Försiktighetsåtgärder för säker hantering av farliga substanser ska vidtas vid beredning och administrering.

Beredning får endast utföras av personal som utbildats i säker användning och som bär skyddshandskar, ansiktsmask och skyddskläder.

Nedsatt njurfunktion
Patienter med kreatininclearance lägre än 60 ml/min, lider ökad risk för att utveckla allvarlig myelosuppression. Frekvensen av svår leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni har bibehållits på ca 25 % med följande dosrekommendationer:

Utgångsvärde kreatininclearance	Initialdos (dag 1)
41-59 ml/min	250 mg/m^2 i.v.
16-40 ml/min	200 mg/m^2 i.v.

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

Alla ovan nämnda doseringsrekommendationer gäller för första behandlingscykeln. Efterföljande doser bör anpassas efter patientens tolerans och efter acceptabel nivå av myelosuppression.

Kombinationsbehandling
Optimal användning av Carboplatin Actavis i kombination med andra myelosuppressiva läkemedel kräver dosjusteringar i enlighet med behandlingsplanen som ska användas.

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

Äldre
Hos patienter över 65 års ålder ska karboplatindosen anpassas efter patientens allmäntillstånd, både vid den första och de efterföljande behandlingarna.

Administreringssätt

Carboplatin Actavis skall endast administreras intravenöst.

Den medicinska produkten måste spädas före infusion. För instruktion för spädning innan administrering, se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Karboplatin bör endast administreras av specialistläkare med erfarenhet av cytostatikabehandling. Blodvärden, samt njur- och leverfunktionstester ska göras regelbundet och behandlingen bör avbrytas om onormal benmärgsdepression eller onormal njur -eller leverfunktion upptäcks.

Hematologisk Toxicitet

Leukopeni, neutropeni och trombocytopeni är dosberoende och dosbegränsande biverkningar. Perifera blodvärden ska övervakas under behandling med karboplatin och, i händelse av toxicitet, tills återhämtning har skett. Mediandag 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^3 och trombocytantalet är minst 100 000 celler/mm^3.

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

Hemolytisk-uremiskt syndrom (HUS)

Hemolytisk-uremiskt syndrom (HUS) är en livshotande biverkning. Karboplatinbehandlingen bör avbrytas vid första tecken på något som tyder på mikroangiopatisk hemolytisk anemi, såsom snabbt fallande hemoglobinvärde med samtidig trombocytopeni, ökning av

serumbilirubin, serumkreatinin, blod urea nivå eller LDH. Njursvikt kan vara irreversibelt vid avslutad behandling och dialys kan krävas.

Anemi är vanligt och kumulativt men kräver mycket sällan transfusion.
Svårighetsgraden av myelosuppression är ökad hos patienter med tidigare behandling (särskilt med cisplatin) och/eller nedsatt njurfunktion. Inledande karboplatindoser i dessa patientgrupper bör lämpligen reduceras (se avsnitt Dosering) och behandlingseffekterna bör övervakas noggrant genom regelbundna blodvärdesmätningar mellan behandlingskurerna.
Kombinationsbehandling med karboplatin och andra myelosuppressiva behandlingar måste planeras mycket omsorgsfullt med avseende på dos och tid för att minimera additiva effekter. Transfusioner kan bli nödvändiga för patienter som drabbas av kraftig myelosuppression.

Myelosuppressiva effekter kan vara additiva med de från samtidigt administrerad kemoterapi. Patienter med allvarlig och långvarig myelosuppression löper hög risk att drabbas av infektionskomplikationer inklusive dödligt utfall (se sektion Biverkningar). Om någon av dessa händelser sker bör doseringen utav karboplatin avbrytas och dosmodifikation eller avslutad behandling bör övervägas.

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

Reversibel posterior leukoencefalopati syndrom (RPLS)

Fall utav reversibel posterior leukoencefalopati syndrom (RPLS) har rapporterats hos patienter som behandlas med karboplatin i kombinationskemoterapi. RPLS är en ovanlig, reversibel efter avbruten behandling, snabbt utvecklande neurologiskt tillstånd, vilket kan inkludera kramper, hypertension, huvudvärk, förvirring, blindhet, och andra visuella och neurologiska störningar (se sektion Biverkningar). Diagnos av RPLS baseras på konfirmation genom hjärnröntgen, helst MRT (magnetresonanstomografi).

Överkänslighetsreaktioner

I likhet med andra platinabaserade läkemedel kan allergiska reaktioner inträffa, oftast under perfusion vilket kräver utsättande av perfusionen och lämplig symtomatisk behandling. Ovanliga fall av allergiska reaktioner mot karboplatin har rapporterats, t.ex. erytematösa utslag, feber utan uppenbar orsak eller klåda. I sällsynta fall har anafylaxi, angioödem och anafylaktoida reaktioner inkluderande bronkospasm, urtikaria och ansiktsödem förekommit. Dessa reaktioner liknar dem som observerats efter administrering av andra platinainnehållande ämnen och kan inträffa inom några minuter. Incidensen av allergiska reaktioner kan öka med tidigare exponering för terapi med platina, men allergiska reaktioner har observerats vid den första exponeringen av karboplatin. Patienter bör övervakas noggrant för eventuella allergiska reaktioner och hanteras med lämplig stödbehandling, inklusive antihistaminer, adrenalin och/eller glukokortikoider. Korsreaktioner, ibland med dödlig utgång, har rapporterats med alla platinaföreningar (se avsnitt Biverkningar).
Det har förekommit rapporter om överkänslighetsreaktioner som har progredierat till Kounis syndrom (akut allergisk koronar arteriospasm som kan leda till hjärtinfarkt, se avsnitt Biverkningar).

Njurtoxicitet och Leverfunktion

Karboplatin kan försämra njur- och leverfunktion. Mycket höga dos er karboplatin (≥ 5 gånger den rekommenderade dosen vid monoterapianvändning) har gett upphov till kraftigt försämrad lever- och/eller njurfunktion. Det är oklart om ett lämpligt hydreringsprogram kan motverka effekterna på njurfunktionen. Dosminskningar eller utsättning av behandlingen blir nödvändigt om njur- eller leverfunktionstesterna uppvisar måttliga till kraftiga förändringar. (Se avsnitt Biverkningar.)

Incidensen och svårighetsgraden av nefrotoxicitet kan öka hos patienter som redan före karboplatinbehandlingen har nedsatt njurfunktion. Försämringar av njurfunktionen är också troligare hos patienter som tidigare har drabbats av nefrotoxicitet som en följd av behandling med cisplatin. I denna riskgrupp måste behandlingen med karboplatin ske med särskild försiktighet (se avsnitt Dosering). Även om det inte finns några kliniska belägg för någon sammansatt nefrotoxicitetseffekt rekommenderas det att karboplatin inte kombineras med aminoglykosider eller andra nefrotoxiska föreningar (se avsnitt Interaktioner).

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.

Neurologisk Toxicitet

Även om perifer neurologisk toxicitet i allmänhet är vanlig och lindrig, begränsad till parestesier och minskning av osteotendineusa reflexer är frekvensen förhöjd hos patienter äldre

än 65 år och/eller hos patienter som tidigare behandlats med cisplatin. Kontroller och neurologiska undersökningar bör göras regelbundet.
Synstörningar, inklusive synförlust, har rapporterats hos patienter med nedsatt njurfunktion och som behandlats med karboplatindoser högre än de rekommenderade. Synen verkar återhämta sig helt eller i betydande omfattning inom några veckor efter att behandling med de höga doserna avslutats.

Tumörlyssyndrom (TLS)

Vid uppföljning efter marknadsföring har tumörlyssyndrom (TLS) rapporterat 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.

Användning hos äldre

I studier med kombinationsbehandling med karboplatin och cyklofosfamid, 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 (se avsnitt Dosering).

Ototoxicitet

Nedsatt hörsel har rapporterats vid karboplatinbehandling.

Ototoxicitet hos barn

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

Vaccinationer

Administrering av levande eller levande attenuerade 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.

Övrigt

Karcinogeniciteten hos karboplatin har inte studerats men föreningar med liknande verkningsmekanismer och mutagenicitet har rapporterats vara karcinogena (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Säkerheten och effekten av karboplatin vid användning på barn har inte bevisats.

Karboplatin kan orsaka illamående och kräkningar. Förmedicinering med antiemetika har rapporterats minska förekomsten och svårighetsgraden av dessa biverkningar.

Aluminiuminnehållande utrustning ska inte användas vid beredning och administrering av karboplatin (se avsnitt Blandbarhet).

Interaktioner

Behandling med antikoagulantia är vanligt förekommande på grund av den ökade risken för trombos vid tumörsjukdomar. Om man beslutar att behandla patienten med orala antikoagulantia krävs det att kontroll av INR-värdet sker oftare på grund av den höga intra-individuella variabiliteten av koagulationsförmåga vid sjukdom och risken för interaktion mellan perorala antikoagulantia och kemoterapi.
Samtidig användning som är kontraindicerad:
- vaccin mot gula febern: risk för generaliserad dödlig vaccinsjukdom (se avsnitt Kontraindikationer).

Samtidig användning som inte rekommenderas:

- levande attenuerade vacciner (utom 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 på grund av det cytotoxiska läkemedlet eller risk för ökad toxicitet eller minskad effekt av det cytotoxiska läkemedlet beroende på ökad hepatisk metabolism av fenytoin.

Samtidig användning att ta i beaktande.

- ciklosporin (och genom extrapolering 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.
- loopdiuretika: samtidig användning av karboplatin med loopdiuretika bör beaktas på grund av kumulativ nefrotoxicitet och ototoxicitet.
- Kelatkomplexbildare: samtidig administrering av karboplatin och kelatkomplexbildare bör undvikas eftersom det teoretiskt skulle kunna leda till en minskning av karboplatins cancerterapeutiska effekt.

Graviditet

Graviditet

Karboplatin kan orsaka fosterskada vid administrering hos gravida kvinnor. Vid exposition under organogenesen har karboplatin visats vara embryotoxiskt och teratogent hos råttor. Inga kontrollerade studier med gravida kvinnor har genomförts. Om detta läkemedel används under graviditet, eller om patienten blir gravid under användandet av läkemedlet, ska patienten informeras om de potentiella riskerna för fosterskador.

Kvinnor i fertil ålder bör uppmanas att undvika att bli gravida.

Amning

Det är inte känt om karboplatin utsöndras i bröstmjölk. Om behandling är nödvändig under amningsperioden, ska amningen avbrytas.

Fertilitet

Gonadhämning som medför amenorré eller azospermia kan uppträda hos patienter som får antineoplastisk terapi. Dessa effekter tycks vara relaterade till dos och behandlingslängd 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 könsmogen ålder som behandlas med karboplatin rekommenderas att avhålla sig från att bli far till ett barn under behandlingstiden och upp till sex månader efter avslutad behandling. Spermaförvaring bör övervägas före behandlingens start på grund av risken för att karboplatinbehandlingen kan orsaka irreversibel infertilitet.

Amning

Det är inte känt om karboplatin utsöndras i bröstmjölk. På grund av risken för skador hos det ammande barnet måste amningen avbrytas om modern behandlas med Carboplatin Actavis (se avsnitt Kontraindikationer).

Fertilitet

Gonadhämning som medför amenorré eller azospermia kan uppträda hos patienter som får antineoplastiskterapi. Dessa effekter tycks vara relaterade till dos och behandlingslängd 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 könsmogen ålder som behandlas med karboplatin rekomenderas att avhålla sig från att bli far till ett barn under behandlingstiden och upp till sex månader efter avslutad behandling.

Spermaförvaring bör övervägas före behandlingens start på grund av risken för att karboplatinbehandlingen kan orsaka irreversibel infertilitet.

Trafik

Inga studier av påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Men eftersom Carboplatin Actavis kan orsaka illamående, kräkningar, synstörningar och ototoxicitet bör patienter varnas för 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 karboplatin som monoterapi, och biverkningar rapporterade efter marknadsintroduktion.

Listan presenteras efter organsystem, MedDRA-terminologi och frekvens enligt följande frekvenskategorier:
Mycket vanliga (≥1/10)
Vanliga (≥1/100, <1/10)
Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)
Sällsynta (≥1/10 000, 1/1 000)
Mycket sällsynta (<1/10 000)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystemklass	Frekvens	MedDRA-terminologi
Infektioner och infestationer	Vanliga	Infektioner*
	Ingen känd frekvens	Lunginflammation
	Mindre vanliga	

Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Behandlingsrelaterad sekundär malignitet
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, anemi
	Vanliga	Blödning*
	Sällsynta	Febril neutropeni
	Ingen känd frekvens	Hemolytiskt-uremiskt syndrom, benmärgssvikt, promyelocytisk leukemi
Immunsystemet	Vanliga	Överkänslighet, anafylaxiliknande reaktion
	Sällsynta	Anafylaxi, anafylaktisk chock, angioödem
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Hyperurikemi
	Sällsynta	Hyponatremi, anorexi
	Ingen känd frekvens	Dehydrering, tumörlyssyndrom
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Perifer neuropati, parestesi, minskade senreflexer, sensorisk störning, dysgeusi
	Mycket sällsynta	Cerebrovaskulär händelse*

	Ingen känd frekvens	Reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom (RPLS)
Ögon	Vanliga	Synstörningar, sällsynta fall av synförlust
	Sällsynta	Optisk neurit
Öron och balansorgan	Mycket vanliga	Subklinisk minskning av hörselförmågan, som består av högfrekvent (4000-8000 Hz) hörselnedsättning
	Vanliga	Tinnitus, ototoxicitet
Hjärtat	Vanliga	Hjärt-kärlsjukdom*
	Mycket sällsynta	Hjärtsvikt*
	Ingen känd frekvens	Kounis syndrom
Blodkärl	Mycket sällsynta	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
Lever och gallvägar	Sällsynta	

		Gravt nedsatt leverfunktion
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Alopeci, hudbesvär, urtikaria, hudutslag, erytem, pruritus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskuloskeletala besvär
Njurar och urinvägar	Vanliga	Urogenitala besvär
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Asteni
	Vanliga	Influensaliknande syndrom
	Mindre vanliga	Feber och frossa utan tecken på infektion, nekros vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, extravasering vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället, sjukdomskänsla
Undersökningar	Mycket vanliga	Minskad kreatininclearance, förhöjt urea i blod, förhöjt alkalisk fosfatas i blodet, förhöjt aspartatamino transferas, onormala leverfunktionsvärden, sänkt natrium i

		blodet, sänkt kalium i blodet, sänkt kalcium i blodet, sänkt magnesium i blodet.
	Vanliga	Förhöjt bilirubin i blodet, förhöjt kreatinin i blodet, Förhöjd 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 normala utgångsvärden, förekommer trombocytopeni med trombocyttal under 50 000/mm^3 hos 25% av patienterna, neutropeni med granulocyttal under 1000/mm^3 hos 18% av patienterna, och leukopeni med WBC under 2000/mm^3 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 dödsfall hos mindre än 1% av patienterna.

Anemi med hemoglobinvärden under 80 g/liter har observerats hos 15% av patienterna med normala utgångsvärden. Incidensen 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 förebyggs 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.
Incidensen och svårighetsgraden av nefrotoxicitet kan öka hos patienter som redan före karboplatinbehandlingen har nedsatt njurfunktion.
Det är oklart om ett lämpligt hydreringsprogram kan motverka en sådan effekt. Dosminskningar eller utsättning av behandlingen erfordras om en måttlig (kreatininclearance 41–59 ml/min) eller kraftig (kreatininclearance 21–40 ml/min) förändring av

njurfunktionen inträffar. Karboplatin är kontraindicerat hos patienter med ett kreatininclearance vid eller lägre än 20 ml/min.

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

Anafylaxiliknande reaktioner, ibland med dödlig utgång, kan förekomma under minuterna efter injektion av läkemedlet 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 hemolytiskt uremiskt 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, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Symtom på överdosering
Karboplatin administrerades i fas I-studier vid en dos på upp till 1 600 mg/m^2 i.v. per kur. Vid dessa doser observerades livshotande hematologiska biverkningar som granulocytopeni, trombocytopeni

och anemi. Nadirnivåerna för granulocyter, trombocyter och hemoglobin observerades mellan dag 9 och 25 (median: dag 12-17). Granulocyterna nådde värden på ≥ 500/µl efter 8–14 dagar (median: 11) och trombocyterna nådde värden på ≥ 25 000/µl efter 3-8 dagar (median: 7).
Följande icke-hematologiska biverkningar observerades också: njurfunktionsstörningar med en 50 procentig sänkning av glomerulär filtrationshastighet, neuropati, ototoxicitet, synnedsättning, hyperbilirubinemi, mukosit, diarré, illamående och kräkningar med huvudvärk, erytem och svåra infektioner. Hörselrubbningar var i de flesta fall övergående och reversibla.

Behandling av överdosering

Det finns inget känt motmedel mot överdosering med karboplatin. De förväntade komplikationerna vid överdosering är förknippade med såväl myelosuppression som lever- och njurfunktionsnedsättning och hörselnedsättning.
Benmärgstransplantation och transfusioner (trombocyter, blod) kan vara effektiva åtgärder för att behandla hematologiska biverkning ar. Användning av högre doser än de rekommenderade har förknippats med synförlust (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Farmakodynamik

Karboplatin är ett cytostatiskt medel. Aktiviteten har påvisats i flera murina och humana cellinjer.
Karboplatin uppvisade jämförbar aktivitet med cisplatin mot ett flertal tumörer, oavsett lokalisation.

Verkningsmekanism

Tester med alkalisk eluering och DNA-bindningsstudier har visat att karboplatin och cisplatin har kvalitativt liknande

verkningsmekanismer. Liksom cisplatin inducerar karboplatin konformationsförändringar i DNA-superhelixen, vilket överensstämmer med en ”DNA-förkortningseffekt”.

Pediatrisk population

Pediatriska patienter: säkerheten och effekten hos barn har inte fastställts.

Farmakokinetik

Distribution

Upprepad dosering under fyra på varandra följande dagar gav inte upphov till ackumulering av platina i plasma.

Metabolism

Efter administrering av karboplatin till människor är de rapporterade värdena för terminal halveringstid av fritt, ultrafiltrerbart platina och karboplatin ungefär 6 timmar respektive 1,5 timmar. Under den inledande fasen föreligger det mesta av det fria, utltrafiltrerbara platina som karboplatin. Den terminala halveringstiden för total-platina i plasma är 24 timmar. Ungefär 87 % av platina i plasma är proteinbundet inom 24 timmar efter administreringen.

Eliminering

Karboplatin utsöndras främst i urinen, där omkring 70 % av det administrerade platina återfinns inom 24 timmar. Det mesta av läkemedlet utsöndras inom de första 6 timmarna. Total- och njurclearance av det fria, ultrafiltrerbara platina korrelerar med den glomerulära filtrationshastigheten men inte med tubulär utsöndring.

Karboplatinclearance har rapporterats variera 3- till 4-faldigt hos en pediatrisk population. Precis som hos vuxna tyder publicerade data på att njurfunktionen kan bidra till variationen i karboplatinclearance.

Linjäritet/icke-linjäritet
Efter administrering av karboplatin till människor föreligger ett linjärt förhållande mellan dos och plasmakoncentrationer av totalt och fritt, utltrafiltrerbart platina. Arean under kurvan för plasmakoncentration i förhållande till tid för totalt platina visar också ett linjärt förhållande med dos när kreatininclearance ≥ 60 ml/min.

Prekliniska uppgifter

Karboplatin har visats vara embryotoxiskt och teratogent hos råttor. Det är mutagent *in vivo* och *in vitro* och även om den karcinogena potentialen av karboplatin inte har fastställts har föreningar med liknande verkningsmekanism och mutagenicitet rapporterats vara karcinogena.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1 ml koncentrat innehåller 10 mg karboplatin

Varje injektionsflaska med 5 ml innehåller 50 mg karboplatin.
Varje injektionsflaska med 15 ml innehåller 150 mg karboplatin.
Varje injektionsflaska med 45 ml innehåller 450 mg karboplatin.
Varje injektionsflaska med 60 ml innehåller 600 mg karboplatin.

Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Detta läkemedel ska inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Karboplatin kan interagera med aluminium och bilda en svart fällning. Nålar, sprutor, katetrar eller intravenösa set som innehåller aluminiumdelar som kan komma i kontakt med karboplatin ska inte användas för beredning eller administrering av karboplatin. Fällningen kan leda till en minskning av den cytostatiska effekten.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för karboplatin är framtagen av företaget Pfizer för Carboplatin Pfizer

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av karboplatin kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.
Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att karboplatin är persistent, då data saknas.
Bioackumulering: Det kan inte uteslutas att karboplatin kan bioackumuleras, då data saknas.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Obruten injektionsflaska:
18 månader

Spädd lösning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet hos färdigberedd lösning har demonstrerats vid 25 °C under 8 timmar.

Med tanke på risken för mikrobiologisk tillväxt ska produkten användas omedelbart, om inte metoden för spädning utesluter risken för mikrobiell förorening. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och -förhållandena för den färdigberedda lösningen före användning användarens ansvar.

Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnade injektionsflaskor: Förvaras vid högst 25°C. Förvara injektionsflaskan i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Produkten är endast avsedd för engångsbruk.

Kontaminering

Om Carboplatin Actavis kommer i kontakt med ögonen eller huden ska det drabbade området tvättas med rikliga mängder vatten eller fysiologisk saltlösning. En mild kräm kan användas för att behandla tillfällig sveda i huden. Om det kommer i kontakt med ögonen bör man söka medicinsk rådgivning.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt lokala anvisningar.

Spädning

Innan infusionen kan utföras måste produkten spädas, med 5 % (50 mg/ml) dextroslösning eller 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridlösning, till koncentrationer så låga som 0,5 mg/ml.

Riktlinjer för säker hantering av cytostatika:

1. Carboplatin Actavis ska endast beredas för administrering av yrkeskunnig personal som utbildats i säker hantering av kemoterapeutiska läkemedel.
2. Beredningen ska göras på en för detta avsedd plats.
3. Använd lämpliga skyddshandskar.
4. Vidtag åtgärder för att undvika att läkemedlet oavsiktligt kommer i kontakt med ögonen. Skölj med vatten och/eller saltlösning om läkemedlet ändå skulle komma i kontakt med ögonen.
5. Den cytotoxiska beredningen ska inte hanteras av gravid personal.
6. Iaktta noggrannhet och försiktighet när utrustning (sprutor, nålar och dyl.) som använts vid rekonstitutionen av cytotoxiska läkemedel ska destrueras. Överskott av material och kroppsavfall kan destrueras genom att placeras i en dubbelt försluten polyetylenpåse och förbrännas vid en temperatur på 1 000°C. Flytande avfall kan spolas ned med rikliga mängder vatten.
7. Arbetsytan ska vara täckt med absorberande engångsskyddspapper med plastad baksida.
8. Använd Luer-Lock-anslutningar på alla sprutor och set. Nålar med stor kaliber rekommenderas för att minimera trycket och eventuell aerosolbildning. Det senare kan också minskas genom att använda en ventilationsnål.

Förpackningsinformation

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 10 mg/ml Klar, färglös vätska

45 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF

60 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF

5 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

15 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*