

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Carboplatin „Ebewe” 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

5 ml viaal sisaldab 50 mg karboplatiini (10 mg/ml).

15 ml viaal sisaldab 150 mg karboplatiini (10 mg/ml).

45 ml viaal sisaldab 450 mg karboplatiini (10 mg/ml).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Näidustused

Epiteelrakuline munasarja kartsinoom. Kopsuvähk. Kaugelearenenud emakakaelakartsinoom. Pea- ja kaela skvamoosrakuline kartsinoom.

4.2. Annustamine ja manustamisviis

Karboplatiini süsti tuleb manustada ainult intravenoosselt.

Karboplatiini annus varem ravimata, normaalse neerufunktsiooniga patsientidele on 400 mg/m² kehapinna kohta ühekordse intravenoosse infusioonina 15...60 minuti jooksul. Ravi ei tohi korraldada enne 4 nädala möödumist viimasest karboplatiini kuurist ja/või kuni neutrofiilide arv on vähemalt 2000 rakku/mm³ ja vereliistakute arv vähemalt 100 000 rakku/mm³. Algannuse vähendamine 20...25% on soovitatav nendel patsientidel, kellel esinevad riskitegurid, nagu eelnev müelosupressiivne ravi ja halb üldseisund (ECOG-Zubrod 2...4 või Karnofsky alla 80).

Karboplatiini esimeste süstikuuride ajal on soovitatav iganädalaste vereproovidega määrata hematoloogiline madalseis, et kohandada annust edasistel kuuridel.

Alumiiniumi sisaldavaid nõelu või intravenoosseid komplekte, mis võivad kokku puutuda karboplatiiniga, ei tohi ravimi valmistamiseks või manustamiseks kasutada. Alumiinium reageerib karboplatiiniga, põhjustades sademe moodustumist ja/või toime nõrgenemist.

Valmistamise ja manustamise ajal peavad olema täidetud ohtlike ainetega töötamise ohutusnõuded. Ravimi peavad valmistama isikud, kes on saanud vastava väljaõppe. Nad peavad kandma kaitsekinda, maski ja kaitseriietust.

Neerukahjustus

Patsientidel kreatiniini kliirensiga alla 60 ml/min on suurem tõsise müelosupressiooni tekkimise risk. Tõsise leukopeenia, neutropeenia või trombotsütopeenia esinemissagedus säilib umbes 25%-l patsientidest koos järgnevat annustamissoovitustega.

Algne kreatiniini kliirens	Algannus (1. päev)
41...59 ml/min	250 mg/m ² , i.v.
16...40 ml/min	200 mg/m ² , i.v.

Karboplatiini süstimise kohta patsientidele kreatiniini kliirensiga 15 ml/min või vähem on kättesaadavad piiratud andmed, et anda ravisoovitusi.

Kõik eelnevad annustamissoovitused kehtivad esimese ravikuuri kohta. Edasised annused tuleb kohandada patsiendi taluvuse ja müelosupressiooni vastuvõetava sisalduse alusel.

Kombinatsioonravi

Karboplatiini infusioonilahuse optimaalne kasutamine koos teiste müelosupressiivsete ainetega vajab annuse kohandamist kasutatava raviskeemi ja ajakavaga.

Eakad

Üle 65-aastastel patsientidel on vajalik annuse kohandamine üldseisundi järgi nii esimese ravikuuri kui ka järgnevate ravikuuride ajal.

Lapsed

Puuduvad piisavad andmed annustamissoovituste jaoks lastel.

Manustamistee

Karboplatiini manustatakse pärast lahjendamist lühiajalise (15...60 minutit) intravenoosse infusioonina.

Lahjendamine

Preparaati võib lahjendada 5% glükoosilahusega madalaima kontsentratsioonini 0,4 mg/ml (400 µg/ml).

4.3. Vastunäidustused

Karboplatiini süstimine on vastunäidustatud:

- ülitundlikkus karboplatiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes;
- patsientidele, kellel esineb eelnev neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min), v.a juhul, kui arst ja patsient hindavad, et ravi võimalik kasulikkus ületab riskid;
- tõsise müelosupressiooniga patsientidele;
- veritsevad kasvajatega patsientidele;
- kasutamine koos kollapalaviku vaktsiiniga (vt lõik 4.5).

4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Karboplatiini võib süstida vaid arst, kellel on kogemusi kasvajavastaste kemoterapeutikumide kasutamisel. Regulaarselt tuleb teha vereanalüüse ning neeru- ja maksafunktsiooni teste. Ravi tuleb lõpetada, kui täheldatakse ebatavalist luuüdi supressiooni või ebanormaalset neeru- või maksafunktsiooni.

Hematoloogiline toksilisus

Leukopeenia, neutropeenia ja trombotsütopeenia on annusest sõltuvad ning annust piiravad.

Ravi ajal karboplatiiniga tuleb sageli teha perifeerse vere analüüse ja toksilisuse ilmnemisel jälgida patsienti kuni taastumiseni. Madalseisu mediaan on ainult karboplatiini saavatel patsientidel 21. päeval ja karboplatiini koos teiste kemoterapeutikumidega saavatel patsientidel 15. päeval. Üldiselt ei tohi üksikuid vahelduvaid karboplatiini süste korrata enne, kui leukotsüütide, neutrofiilide ja vereliistakute arv on normaliseerunud. Ravi ei tohi korrata enne 4 nädala möödumist eelnevast karboplatiini süstist ja/või enne, kui neutrofiilide arv on vähemalt 2000 rakku/mm³ ning vereliistakute arv vähemalt 100 000 rakku/mm³.

Karboplatiiniga ravitud patsientidel on esinenud hemolüütilist aneemiat koos seroloogiliste ravimist põhjustatud antikehadega. See seisund võib surmaga lõppeda.

Ägeda promüelotsüüt leukeemia ja müelodüsplastilise sündroomi/ ägeda müeloidleukeemia juhtumeid on esinenud aastaid peale ravi lõppu karboplatiini ja teiste kasvajakasvatuste ainetega.

Aneemia on sage ja kumulatiivne, kuid vajab harva vereülekannet.

Müelosupressiooni tõsidus suureneb varem ravi (eriti tsisplatiiniga) saanud patsientidel ja/või neerufunktsiooni kahjustuse korral. Algeid karboplatiini infusioonilahuse annuseid tuleb nendes patsiendirühmades vastavalt vähendada (vt lõik 4.2) ja toimet hoolikalt jälgida sagedaste vereanalüüsidega ravikuuride vahel.

Müelosupressiivne toime võib tugevneda patsientidel, kes saavad samal ajal keemiaravi. Raske ja püsiva müelosupressiooniga patsientidel esineb infektsioonsete tüsistuste, sealhulgas surmaga lõppevate tüsistuste suur risk (vt lõik 4.8). Tüsistuste tekkimisel tuleb ravi karboplatiiniga katkestada.

Hemolüütilis-ureemiline sündroom (HUS)

Hemolüütilis-ureemiline sündroom (HUS) on eluohtlik kõrvaltoime. Mikroangiopaatilise hemolüütilise aneemia esimeste nähtude (näiteks kiiresti vähenev hemoglobiinisaldus koos kaasuva trombotsütopeeniaga, seerumi bilirubiini-, seerumi kreatiniini-, vere urea lämmastiku või LDH sisalduse suurenemine) tekkimisel tuleb ravi karboplatiiniga lõpetada. Vaatamata ravi lõpetamisele võib neerupuudulikkus olla pöördumatu ja patsient võib vajada dialüüsi.

Allergilised reaktsioonid

Nagu teiste plaatinapreparaatide puhul, võivad ka nüüd tekkida perfusiooni ajal allergilised reaktsioonid, mis vajavad perfusiooni katkestamist ja asjakohast sümptomaatilist ravi. Kõikide plaatinaühendite puhul on teatatud ristreaktsioonidest, mis vahel võivad lõppeda surmaga (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Venoklusiivne maksahaigus

On esinenud venoklusiivse maksahaiguse juhtusid (sinusoidsete veenide ummistuse sündroom), millest mõned lõppesid surmaga. Patsiente tuleb jälgida maksafunktsiooni kõrvalekallete või portaalhüpertensiooni tunnuste ja sümptomite suhtes, mis selgelt ei tulene maksa metastaasidest.

Renaalne toksilisus

Kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel on karboplatiini toime hematopoeetilisele süsteemile enam väljendunud ja pikaajalisem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Selles riskirühmas tuleb ravi karboplatiiniga viia läbi eriti ettevaatlikult (vt lõik 4.2).

Neurotoksilisus

Kuigi perifeerne neuroloogiline toksilisus on üldiselt sage ja kerge, piirdudes paresteesia ning luu- ja kõõlusreflekside vähenemisega, sageneb selle esinemine üle 65-aastastel patsientidel ja/või patsientidel, keda on varem ravitud tsisplatiiniga. Neid patsiente tuleb jälgida ja teostada neuroloogilisi läbivaatusi regulaarsete ajavahemike järel.

Pöörduv posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom (PPLS)

Pöörduva posterioorse leukoentsefalopaatia sündroomi (PPLS) juhtudest on teatatud patsientidel, kes saavad karboplatiini kombineeritud keemiaravis. PPLS on harvaesinev, pärast ravi katkestamist pöörduv ja kiiresti tekkiv neuroloogiline seisund, mis võib hõlmata krampe, hüpertensiooni, peavalu, segasust, pimedaks jäämist ja muid visuaalseid ning neuroloogilisi häireid (vt lõik 4.8). PPLS-i diagnoos kinnitatakse aju pildindusuuringuga, eelistatavalt magnetresonantsmograafilise uuringuga.

Neerukahjustusega patsientidel on teatatud **nägemishäiretest**, sh nägemiskaotusest pärast karboplatiini soovitatavast suuremate süsteannuste kasutamist. Pärast suuremate annuste kasutamise lõpetamist peaks nägemine taastuma mõne nädala jooksul täielikult või olulisel määral.

Ototoksilisus

Karboplatiinravi ajal on teatatud kuulmiskahjustustest.

Ototoksilisus võib lastel olla enam väljendunud. Lapspatsientidel on teatatud hilisema algusega kuulmiskaotusest. Selles patsiendirühmas on soovitatav pikaajaline audiomeetriline jälgimine.

Tuumori lüüsi sündroom

Turuletulekujärgselt on patsientidel esinenud pärast karboplatiini kasutamist monoterapiiana või kombinatsiooni teiste keemiaravi ainetega tuumori lüüsi sündroomi. Tuumori lüüsi sündroomi suurema tekkeriskiga patsiente, näiteks kõrgema proliferatsiooni astmega või suure kasvajakoomusega ja tsütotoksiliste ainete suhtes väga tundlikke patsiente, tuleb hoolikalt jälgida ja võtta kasutusele sobivaid ettevaatusabinõusid.

Muud ohud

Elusvaktsiinide või nõrgestatud elusvaktsiinide manustamine kemoterapeutiliste ravimitega, sh karboplatiiniga, immuunkomprimeeritud patsientidele võib põhjustada raskeid või fataalseid infektsioone. Karboplatiinravi saavaid patsiente ei tohi vaksineerida elusvaktsiiniga. Surmatud või inaktiveeritud vaktsiine võib manustada, kuid vastus sellistele vaktsiinidele võib olla vähenenud.

Eakad

Uuringutes, milles kasutati kombineeritud ravi karboplatiini ja tsüklofosfamiidiga, tekkis karboplatiiniga ravitud eakatel patsientidel võrreldes noorematega suurema tõenäosusega raskekujuline trombotsütopeenia. Et neerufunktsioon on eakatel sageli vähenenud, siis peab neerufunktsiooni enne annuse määramist hindama (vt lõik 4.2).

4.5. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kasvajaliste haiguste korral esineva trombootilise riski suurenemise tõttu on vajalik antikoagulantravi. Suure individuaalse erinevuse tõttu hüübivuses haiguse ajal ja antikoagulantide ning kemoterapeutikumide koostoimete tõttu on vajalik suurenda INR-i jälgimise sagedust, kui patsienti otsustatakse ravida suukaudsete antikoagulantidega.

Vastunäidustatud kombinatsioonid

- Kollapalaviku vaktsiin: surmaga lõppevate generaliseerunud vaktsiinahaiguste risk (vt lõik 4.3).

Mittesoovitatavad kombinatsioonid

- Nõrgestatud elusvaktsiinid (v.a kollapalavik): süsteemsete, võimalike surmavate haiguste risk. Risk on suurem isikutel, keda on varem olemasoleva haiguse tõttu immuunsupresseeritud. Olemasolul kasutada inaktiveeritud vaktsiini (poliomüeliit).
- Fenütoiin, fosfenütoiin: krampide ägenemise risk, mis on tingitud tsütotoksilisest ravimist põhjustatud fenütoiini imendumise vähenemisest seedetraktist, või toksilisuse suurenemine või tsütotoksilise ravimi efektiivsuse kadumine fenütoiinist tingitud metabolismi suurenemisest maksas.

Kaalumist vajavad kombinatsioonid

- Tsüklosporiin (ja ekstrapoleerimisel takroliimus ja siroliimus): liigne immuunsupressioon koos lümfoproliferatsiooni riskiga.
- Aminoglükosiidid: karboplatiini ja aminoglükosiidantibiootikumide koosmanustamisel tuleb arvestada kumulatiivse nefrotoksilisuse ja ototoksilisuse tekkevõimalusega, eriti neerupuudulikkusega patsientidel.
- Lingudiureetikumid: karboplatiini kasutamisel koos lingudiureetikumidega tuleb arvestada kumulatiivse nefrotoksilisuse ja ototoksilisuse tekkevõimalusega.

4.6. Feriilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rasedale süstitud karboplatiin võib põhjustada lootekahjustusi. Rottidel, kellele manustati ravimit organogeneesi perioodil, ilmnis karboplatiini süstelahuse embrüotoksilisus ja teratogeensus.

Rasedatel ei ole kontrollitud uuringuid tehtud. Kui ravimit manustatakse raseduse ajal või kui naine rasestub karboplatiini kasutamise ajal, tuleb patsienti teavitada võimalikust riskist lootele. Fertiilses eas naised peavad hoiduma rasestumisest.

Imetamine

Ei ole teada, kas karboplatiin eritub rinnapiima. Kui ravi osutub vajalikuks imetamise ajal, tuleb rinnaga toitmine lõpetada.

Fertiilsus

Antineoplastilist ravi saavatel patsientidel võib tekkida gonadaalne supressioon, mis põhjustab amenorröad või azoospermiat. Need toimed on seotud annuse ja ravi kestusega ning võivad olla pöördumatud. Munandite või munasarjade funktsiooni kahjustuse ulatuse ennustamine on raskendatud, sest tavaliselt kasutatakse mitmete antineoplastiliste ainete kombinatsioone ja see muudab üksikainete toime hindamise raskeks.

Seksuaalselt küpsed mehed, kes saavad ravi karboplatiiniga, ei tohi ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi eostada last. Neile tuleb soovitada sperma säilitamist enne ravi algust, sest esineb võimalus pöördumatu viljatuse tekkeks karboplatiinravi tõttu.

4.7. Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud. Kuid karboplatiin võib põhjustada iiveldust, oksendamist, nägemishäireid ja ototoksilisust, seega tuleb patsiente hoiatada võimalike toimete eest autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8. Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete esinemissagedus põhineb kumulatiivsetel andmetel 1893 patsiendilt, mis on saadud karboplatiini monoterapia ja turuletulekujärgsest kogemusest.

Esinemissagedused on esitatud organite kaupa, eelistades MedDRA termineid. Sagedused on jaotatud järgmistesse kategooriatesse: väga sage (F1/10), sage (F1/100 kuni <1/10), aeg-ajalt (F1/1000 kuni <1/100), harv (F1/10 000 kuni <1/1000), väga harv (<1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Infektsioonid ja infestatsioonid

Sage: infektsioossed tüsistused*

Teadmata: kopsupõletik

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)

Teadmata: raviga seotud teisene pahaloomuline kasvaja.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga sage: trombotsütopeenia, neutropeenia, leukopeenia, aneemia

Sage: hemorraagia*

Teadmata: luuüdi puudulikkus, febrilne neutropeenia, hemolüütilis-ureemiline sündroom

Immuunsüsteemi häired

Sage: ülitundlikkus, anafülaktoidne reaktsioon

Ainevahetus- ja toitumishäired

Teadmata: dehüdratsioon, anoreksia, hüponatreemia, tuumori lüüsi sündroom

Närvisüsteemihäired

Sage: perifeerne neuropaatia, paresteesia, kõõlusreflekside vähenemine, sensoorsed häired, maitsetundlikkuse häired

Teadmata: insult*, pöörduv posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom (PPLS)

Silma kahjustused

Sage: nägemishäired, harvadel juhtudel nägemise kaotus

Kõrva ja labürindi kahjustused

Sage: ototoksilisus

Südame häired

Sage: kardiovaskulaarsed häired*

Teadmata: südamepuudulikkus*

Vaskulaarsed häired

Teadmata: emboolia*, hüpertensioon, hüpotsensioon

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: respiratoorsed häired, interstitsiaalne kopsuhaigus, bronhospasm

Seedetrakti häired

Väga sage: oksedamine, iiveldus, kõhuvalu

Sage: kõhulahtisus, kõhukinnisus, limaskestast kahjustused

Teadmata: stomatiit, pankreatiit

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: alopeetsia, naha kahjustused

Teadmata: urtikaaria, lööve, erüteem, pruritus

Lihaskoe, sidekoe ja luude kahjustused

Sage: lihas-skeleti kahjustused

Neerude ja kuseteede häired

Sage: kuse-suguorganite kahjustused

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: astenia

Teadmata: süstekoha nekroos, süstekoha reaktsioon, süstekoha, ekstravasatsioon, süstekoha erüteem, halb enesetunne

Uuringud

Väga sage: kreatiniini kliirensi vähenemine, suurenenud ureasisaldus veres, suurenenud aluselise fosfataasi sisaldus veres, aspartaataminotransferaasi sisalduse suurenemine, maksafunktsiooni testide normist kõrvalekaldumine, vere naatriumisalduse vähenemine, vere kaaliumisisalduse vähenemine, vere kaltsiumisisalduse vähenemine, vere magneesiumisisalduse vähenemine.

Sage: suurenenud bilirubiinisaldus veres, suurenenud kreatiniinisaldus veres, suurenenud kusi happesaldus veres

* Fataalne <1%-l juhtudest, surmaga lõppenud kardiovaskulaarsed juhud <1%, mille hulka kuuluvad kombineeritud südamepuudulikkus, emboolia ja ajuinsult.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Müelosupressioon on karboplatiini süstelahuse annust piirav toksiline reaktsioon. Normaalsete

algväärtustega patsientidel tekib trombotsütopeenia trombotsüütide arvuga alla 50 000/mm³ 25%-l patsientidest, neutropeenia koos granulotsüütide arvuga alla 1000/mm³ 18%-l patsientidest ning leukotsüütide arv langeb alla 2000/mm³ 14%-l patsientidest. Madalseis ilmneb tavaliselt 21. päeval.

Müelosupressioon võib halveneda karboplatiini süstelahuse süstimisel koos teiste müelosupressiivsete ühendite või ravimvormidega.

Müelotoksilisus on raskem varem ravitud patsientidel, eriti neil, keda on varem ravitud tsisplatiiniga, ning patsientidel, kellel esinevad neerufunktsiooni häired. Patsiendid, kes on halvema toimetulekuvõimega, on kogenud ka suurenenud leukopeeniat ja trombotsütopeeniat. Need mõjud, kuigi tavaliselt pöörduvad, on lõppenud nakkushaiguste ja hemorraagiliste tüsistustega vastavalt 4%-l ja 5%-l karboplatiini süstelahust saanud patsientidest. Need tüsistused on toonud kaasa surma vähem kui 1%-l patsientidest.

Aneemiat hemoglobiini väärtustega alla 8 g/dl on täheldatud 15%-l normaalsete algväärtustega patsientidest. Karboplatiini süstelahuse kasvav manustamine suurendab aneemia esinemissagedust.

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajakasvaja

Sekundaarsete ägedate pahaloomuliste kasvajate teket on täheldatud pärast karboplatiini sisaldavate kombineeritud tsütostaatiliste ravimeetodite rakendamist.

Immuunsüsteemi häired

Allergilised reaktsioonid

Anafülaktilist tüüpi reaktsioonid, mis mõnikord põhjustavad surma, võivad ilmuda minutitega pärast ravimi süstimist: näo turse, hingeldus, tahhükardia, madal vererõhk, urtikaaria, anafülaktiline šokk, bronhospasm.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Elektrolüüdid

Seerumi naatriumi-, kaaliumi-, kaltsiumi- ja magneesiumikontsentratsiooni vähenemine esineb vastavalt 29%-l, 20%-l, 22%-l ja 29%-l patsientidest. Harvadel juhtudel on esinenud hüponatreemiat. Elektrolüütide kaod on väikesed ja enamasti kulgevad ilma kliiniliste sümptomiteta.

Neuroloogilised häired

Perifeerset neuropaatiat (peamiselt paresteesiad ja koolusreflekside vähenemine) on ilmnenud 4%-l patsientidest, kes on saanud karboplatiini süsteravi. Üle 65-aastastel ja eelnevalt tsisplatiiniga ravitud patsientidel, samuti neil, kes saavad pikaajalist ravi karboplatiini süstelahusega, on ilmselt risk suurem.

Kliiniliselt olulised sensoorsed häired (nt nägemishäired ja maitse muutused) on esinenud 1%-l patsientidest. Üldine neuroloogiliste kõrvaltoimete esinemissagedus on suurem karboplatiini süstelahuse kombineeritud ravi saavatel patsientidel. See võib olla seotud ka pikema kumulatiivse kokkupuutega.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Ototoksilisus

Kuulmisdefektid väljaspool kõneväärtuse vahemikku ja kuulmiseravuse langust kõrgsagedusel (4000...8000 Hz) leiti audiomeetriliste uuringute käigus 15%-l juhtudest. Harvadel juhtudel on esinenud hüpoakuusiat.

Patsientidel, kelle kuulmine on eelnevalt tsisplatiini tõttu kahjustunud, võib ravi ajal karboplatiiniga kuulmisvõime veelgi langeda.

Seedetrakti häired

Oksendamist esineb 65%-l patsientidest, sealhulgas ühel kolmandikul on see raske. Iiveldus esineb lisaks 15%-l patsientidest. Varem ravitud patsientidel (eriti patsiendid, keda on varem ravitud tsisplatiiniga) esineb oksendamist rohkem. Need toimed kaovad üldiselt 24 tunni jooksul pärast ravi

lõpetamist ja on kontrollitavad või ennetatavad antiemeetiliste ravimitega. Oksendamine on tõenäolisem, kui karboplatiini süstelahust manustatakse koos teiste oksendamist soodustavate ühenditega.

Muudest seedetrakti kaebustest esines valu 8%-l patsientidest, kõhulahtisus ja kõhukinnisus 6%-l patsientidest.

Maksaja sapiteede häired

Maksafunktsiooni muutuseid täheldati normaalsete algväärtustega patsientidel, sealhulgas tõsis üldbilirubiin 5%-l, SGOT 15%-l ja alkaalne fosfataas 24%-l patsientidest. Need muutused olid tavaliselt möödud ja pöörduvad umbes pooltel patsientidest. Väiksel hulgal väga suurtes annustes karboplatiini süstelahust saanud ja autoloogse luuüdi transplantatsiooni läbinud patsientidel on esinenud suuri kõrvalekaldeid maksafunktsiooni testides.

Karboplatiini suurtes annustes manustamise järel on tekkinud mõningatel juhtudel äge fulminantne maksarakkude nekroos.

Neerude ja kuseteede häired

Kui karboplatiini manustada tavalistes annustes, siis neerufunktsiooni kahjustumine on väga harv, hoolimata asjaolust, et karboplatiini süstelahust on manustatud ilma suuremahulise hüdratsioonita ja/või diureesi forsseerimiseta. Seerumi kreatiniini tõus esineb 6%-l patsientidest, vere tõusnud lämmastikuurea esineb 14%-l ja kusihaape tõus 5%-l patsientidest. Need on tavaliselt kerged ja pöörduvad umbes pooltel patsientidest. Kreatiniini kliirens on osutunud kõige tundlikumaks neerufunktsiooni mõõdikuks karboplatiini süstelahust saavatel patsientidel. Kahekümne seitsmel protsendil (27%) patsientidest, kel on algväärtus 60 ml/min või rohkem, tekib aja jooksul ravi tulemusel karboplatiini süstelahusega kreatiniini kliirensi vähenemine.

Teised kõrvaltoimed

Harva on esinenud alopeetsia, palavik ja külmavärinad, mukosiit, asteenia, halb enesetunne ja maitsetundlikkuse häired.

Üksikjuhtudel on tekkinud hemolüütilis-ureemiline sündroom.

Üksikjuhtudel on esinenud südame-veresoonkonna häired (südamepuudulikkus, emboolia), samuti üksikjuhtudel tserebrovaskulaarsed haigused.

Harvadel juhtudel on esinenud hüpertensioon.

Paiksed reaktsioonid

Täheldatud on süstekoha reaktsioone (põletustunne, valu, punetus, turse, urtikaaria, nekroos seoses ekstravasatsiooniga).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9. Üleannustamine

Karboplatiini üleannustamise raviks ei ole teada ühtegi antidooti. Eeldatavate üleannustamise tüsistustena ilmnevad müelosupressioon, maksa- ja kuulmisfunktsiooni häire. Soovitatavatest suuremate karboplatiini annuste kasutamist on seostatud nägemise kaoga (vt lõik 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1. Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised antineoplastilised ained, plaatina ühendid, ATC-kood. L01XA02

Karboplatiin on kasvavastane aine, mille toime on tõestatud mitmete näriliste ja inimese rakuliinide puhul.

Nagu tsisplatiin toimib ka karboplatiin mitmetele kasvajatele, sõltumata nende paiknemisest.

Leelisvoolutuse meetodid ja DNA sidumisuuringud on näidanud, et karboplatiinil ja tsisplatiinil on kvalitatiivselt sarnane toimemehhanism. Nagu tsisplatiin põhjustab ka karboplatiin muutusi DNA superhelikaalses konformatsioonis, mis vastavad DNA lühenemiseefektile.

Lapsed: ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

5.2. Farmakokineetilised omadused

Lineaarsus

Pärast karboplatiini manustamist inimesele esineb annuse ja üldplaatina ning vaba ultrafiltreeritava plaatina plasmakontsentratsioonide vahel lineaarne suhe. Samuti näitab üldplaatina plasma kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala lineaarset suhet annusega, kui kreatiniini kliirens on ≥ 60 ml/min.

Imendumine

Korduv annustamine neljal järjestikusel päeval ei põhjustanud plaatina kuhjumist plasmas.

Eritumine

Pärast karboplatiini manustamist on vaba ultrafiltreeritava plaatina ja karboplatiini terminaalse eritumise poolväärtusaja väärtused inimesel ligikaudu vastavalt 6 tundi ning 1,5 tundi. Algfaasis esineb enamik vabast ultrafiltreeritavast plaatinast karboplatiinina. Plasma üldplaatina terminaalse poolväärtusaeg on 24 tundi. Ligikaudu 87% plasmas plaatinast on seotud plasmavalkudega 24 tunni jooksul pärast manustamist. Karboplatiin eritub peamiselt uriiniga, 24 tunniga eritub ligikaudu 70% manustatud plaatinast. Enamik toimeainest eritub esimese 6 tunni jooksul. Vaba ultrafiltreeritava plaatina kogu keha kliirens ja renaalsed kliirensid korreleeruvad glomerulaarfiltratsiooni kiirusega, kuid mitte tubulaarse sekretsiooniga.

Lastel on teatatud karboplatiini kliirensi 3...4-kordsest erinevusest. Kirjanduse andmed viitavad, et täiskasvanud patsientidel võib neerutalitlus mõjutada karboplatiini kliirensi varieerumist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel on karboplatiin osutunud embrüotoksiliseks ja teratogeenseks (vt lõik 4.6). Karboplatiin on mutageenne *in vivo* ja *in vitro* ning kuigi kartsinogeenset toimet ei ole uuritud, on sarnase toimemehhanismiga ainetel mutageenne ja kartsinogeenne toime.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1. Abiainete loetelu

Süstevesi.

6.2. Sobimatus

Karboplatiin võib kokkupuutel alumiiniumiga moodustada pretsipitaadi.

6.3. Kõlblikkusaeg

Müügipakendis: 18 kuud.

Kõlblikusaeg pärast lahjendamist: Pärast lahjendamist 5% glükoosilahusega on 0,4 mg/ml ja 4,0 mg/ml lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 28 päeva jooksul temperatuuridel 2...8°C või 20...25 °C, valguse eest kaitstult. Infusioonilahus tuleb ära kasutada viivitamatult pärast valmistamist, kui seda hoitakse toatemperatuuril ja mitte kaitstuna valguse eest.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine/ manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4. Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult. Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5. Pakendi iseloomustus ja sisu

Klaasviaal (tüüp I Ph Eur) halobutüülkorgiga koos plastist kaitsega („Onco-Safe“ või „Sleeving“) või ilma. „Onco-Safe“ ja „Sleeving“ ei ole kokkupuutes ravimiga ja on täiendav kaitse transportimisel ning lisab ohutust meditsiini- ja apteegipersonalile.

Sisu: 5 ml (50 mg), 15 ml (150 mg) ja 45 ml (450 mg).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6. Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamine/käsitsemine peab toimuma vastavalt tsütostaatikumide käsitsemise juhendi kohaselt. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

244999

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

6.02.1999/15.09.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuni 2021