

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Carboplatin Actavis, 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 10 mg karboplatiini.

Iga 5 ml viaal sisaldab 50 mg karboplatiini.

Iga 15 ml viaal sisaldab 150 mg karboplatiini.

Iga 45 ml viaal sisaldab 450 mg karboplatiini.

Iga 60 ml viaal sisaldab 600 mg karboplatiini.

INN. *Carboplatinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge värvitu kuni kergelt kollakas lahus, ei sisalda osakesi.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kaugelearenenud epiteelrakulise munasarja kartsinoomi

- esmavaliku ravim,
- teise valiku ravim, kui teised ravimeetodid ei ole andnud soovitud tulemusi.

Väikerakk-kopsuvähk.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Carboplatin Actavis'e soovitatav annus normaalse neerufunktsiooniga (kreatiniini kliirens >60 ml/min) eelnevalt ravi mittesaanud täiskasvanutel on 400 mg/m² ühekordse lühiajalise (15...60 min) veeni infusioonina. Alternatiivselt võib annuse arvutamiseks kasutada allpool toodud Calvert'i valemit:

Annus (mg) = AUC eesmärkväärtus (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]

| AUC eesmärkväärtus | Planeeritav keemiaravi | Patsiendi ravivastus |
|--------------------|--------------------------------------|----------------------------|
| 5...7 mg/ml x min | Ainult karboplatiin | Eelnevalt ravi mittesaanud |
| 4...6 mg/ml x min | Ainult karboplatiin | Eelnevalt ravi saanud |
| 4...6 mg/ml x min | Karboplatiin koos tsüklofosfamiidiga | Eelnevalt ravi mittesaanud |

Märkus: Calvert'i valemiga arvutatakse Carboplatin Actavis'e koguannus mg-des, mitte mg/m² kohta. Calvert'i valemit ei tohi kasutada annuse arvutamiseks patsientidel, kes on eelnevalt saanud intensiivset ravi**.

** Patsiendid loetakse intensiivset keemiaravi saanuteks, kui neile on manustatud ühte alljärgnevatest raviskeemidest:

- mitomütsiin C,
- nitroosouurea,
- doksorubiitsiini, tsüklofosfamiidi ja tsisplatiini kombinatsioonravi,
- kombinatsioonravi 5 või enama erineva kasvjavastase ainega,
- kiiritusravi ≥ 4500 rad 20 x 20 cm alale või enam kui ühele alale.

Karboplatiinravi tuleb katkestada ravivastuse puudumise, haiguse progresseerumise ja/või talumatute kõrvaltoimete tekkimise korral.

Ravi ei tohi korrata enne 4 nädala möödumist eelmisest Carboplatin Actavis'e kuurist ja/või neutrofiilide hulga taastumist tasemele vähemalt 2000 rakku/mm³ ja trombotsüütide hulga taastumist tasemele vähemalt 100 000 rakku/mm³.

Patsientidel, kellel esinevad riskifaktorid, nagu eelnev müelosupressiivne ravi ja halb funktsionaalne seisund (ECOG-Zubrod indeks 2...4 või Karnofsky indeks alla 80), on soovitatav vähendada esialgset annust 20...25%.

Edasiseks annuse kohandamiseks on esimeste Carboplatin Actavis'e-ravikuuride ajal soovitatav üks kord nädalas teha vereanalüüs hematoloogiliste näitajate madalaimate väärtuste leidmiseks.

Karboplatiini süstelahuse ettevalmistamisel või manustamisel ei tohi kasutada nõelu või intravenoosseid komplekte, mille karboplatiiniga kokkupuutuvad osad on alumiiniumist. Alumiinium reageerib karboplatiiniga, põhjustades sademe tekkimist ja/või toimivuse kadu.

Süstelahuse valmistamisel ja manustamisel tuleb järgida ohtlike ainetega töötamise ohutusmeetmeid.

Karboplatiini süstelahust tohivad valmistada töötajad, kes on läbinud ohutu kasutamise koolituse ning kannavad kaitsekindaid, näomaski ja kaitseriietust.

Neerukahjustus

Patsientidel kreatiini kliirensiga alla 60 ml/min on suurenenud risk raskeks müelosupressiooniks. Kui raske leukopeenia, neutropeenia või trombotsütopeenia esinemissagedus on püsinud ligikaudu 25% piires, siis on soovitatav kasutada järgmisi annuseid:

| <u>Ravieelne kreatiini kliirens</u> | <u>Algannus (1. päev)</u> |
|-------------------------------------|----------------------------|
| 41...59 ml/min | 250 mg/m ² i.v. |
| 16...40 ml/min | 200 mg/m ² i.v. |

Andmete puudumise tõttu ei ole ravisoovitusi võimalik anda karboplatiini kasutamise kohta patsientidel, kellel on kreatiini kliirens 15 ml/min või väiksem.

Kõik eelnevad annustamissoovitused kehtivad esmase ravikuuri kohta. Järgnevad annused tuleb kohandada vastavalt patsiendi taluvusele ja müelosupressiooni vastuvõetavale tasemele.

Kombinatsioonravi

Carboplatin Actavis'e optimaalsel kombineerimisel teiste müelosupressiivsete ravimitega tuleb annust kohandada vastavalt kasutatavale skeemile.

Lapsed

Annustamissoovituste andmiseks on saadaolev informatsioon puudulik.

Eakad

Üle 65-aastastel patsientidel on üldseisundist lähtuvalt vajalik karboplatiini annuse kohandamine esimesel ja järgnevatel ravikuuridel.

Manustamisviis

Carboplatin Actavis't manustatakse ainult veenisiseselt.

Enne manustamist tuleb seda ravimit lahjendada. Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Carboplatin Actavis on vastunäidustatud, kui esineb:

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes;
- raske müelosupressioon;
- veritsev kasvaja;
- eelnev raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min), välja arvatud juhul, kui arsti ja patsiendi hinnangul kaaluvad ravitulemused üles võimalikud ohud;
- kollapalaviku vaktsiini samaaegne kasutamine (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Karboplatiini võib kasutada ainult arst, kellel on kogemus kasvajakasvatuste ainete kasutamisega. Regulaarselt tuleb kontrollida nii verepilti, kui neeru- ja maksafunktsiooni. Ravimi kasutamine tuleb lõpetada, kui esineb luuüdi ebanormaalne depressioon või täheldatakse neeru- või maksafunktsiooni häireid.

Hematoloogiline toksilisus

Leukopeenia, neutropeenia ja trombotsütopeenia on annusest sõltuvad ja annust piiravad kõrvaltoimed. Perifeerset vererakkude arvu tuleb ravi ajal karboplatiiniga pidevalt jälgida ning toksilisuse tekkimisel kuni normaalse verepildi taastumiseni. Patsientidel, kes saavad karboplatiini monoterapiana, langevad vererakkude väärtused minimaalsele tasemele mediaanselt 21. päeval ning patsientidel, kes saavad karboplatiini kombineeritult teiste keemiaravimitega, mediaanselt 15. päeval. Üldiselt ei tohi karboplatiini ravikuuri korrata enne, kui leukotsüütide, neutrofiilide ja trombotsüütide arv on normaliseerunud. Ravi ei tohi korrata enne 4 nädala möödumist eelmisest karboplatiinkuurist ja/või neutrofiilide arvu taastumist tasemele vähemalt 2000 rakku mm³ kohta ning trombotsüütide arv vähemalt 100 000 rakku mm³ kohta.

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

Hemolüütilis-ureemiline sündroom (HUS)

Hemolüütilis-ureemiline sündroom (HUS) on eluohtlik kõrvaltoime. Karboplatiini kasutamine tuleb lõpetada kohe, kui ilmnevad mikroangiopaatilise hemolüütilise aneemia esimesed tunnused nagu kiiresti langev hemoglobiini tase koos samaaegse trombotsütopeeniaga, seerumi bilirubiini, seerumi kreatiniini, vere lämmastikuurea või LDH tõus. Neerupuudulikkus ei pruugi olla pöörduv pärast ravi katkestamist ning patsient võib vajada dialüüsi.

Aneemia on sageli esinev ja kumuleeruv ning nõuab väga harva vereülekannet. Müelosupressioon kulgeb raskemini patsientidel, kes on varem saanud keemiaravi (eeskätt tsisplatiiniga) ja/või kellel esineb neerufunktsiooni häire. Nendes patsiendirühmades tuleb karboplatiini algannuseid vastavalt vähendada (vt lõik 4.2) ning tähelepanelikult jälgida toimeid, teostades ravikuuride vahel sageli vereanalüüse. Karboplatiini kombineerimisel teiste müelosupressiivsete raviviisidega tuleb ravi planeerida väga hoolikalt nii annuste kui ka annustamisaegade määramisel, et vähendada kõrvaltoimete teket. Patsiendid, kellel tekib raskekujuline müelosupressioon, võivad vajada toetavat transfusioonravi.

Samaaegse keemiaravi kõrvaltoimetele võivad lisanduda müelosupressiivsed toimed. Raske ja püsiva müelosupressiooniga patsientidel on kõrge risk infektsioosete tüsistuste tekkeks, kaasa arvatud surmaga lõppevad juhud (vt lõik 4.8). Kui esineb mõni neist sündmustest, tuleb karboplatiini manustamine peatada ja kaaluda annuse muutmist või ravi lõpetamist.

Ägeda promüelotsütleukeemia ja müelodüsplastilise sündroomi/ägeda müeloidleukeemia juhtumitest on teatatud aastaid pärast ravi lõppu karboplatiini ja teiste kasvjavastaste ainetega.

Pöörduva posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom (RPLS, *Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome*)

Pöörduva posterioorse leukoentsefalopaatia sündroomi (RPLS) juhtudest on teatatud patsientidel, kes said karboplatiini kombinatsioonis kemoterapiaga. RPLS on harvaesinev, pöörduv pärast ravi lõpetamist, kiirelt arenev neuroloogiline seisund, mille sümptomiteks võivad olla krambid, hüpertensioon, peavalu, segasus, pimedaks jäämine ning muud nägemis- ja neuroloogilised häired (vt lõik 4.8). RPLS diagnoosi peab kinnitama aju pildiagnostika, soovitatavalt MRT (magnetresonantstomograafia).

Allergilised reaktsioonid

Nagu teiste plaatina sisaldavate ravimite puhul, võib esineda allergilisi reaktsioone, kõige sagedamini infusiooni ajal, mille tõttu tuleb infusioon katkestada ja rakendada vastavat sümptomaatilist ravi. Harvadel juhtudel on seoses karboplatiiniga teatatud allergilistest reaktsioonidest, nt erütematoosne lööve, ilmse põhjuseta palavik või naha sügelus. Harva on tekkinud anafülaksia, angioödem ja anafülaktilised reaktsioonid, sh bronhospasm, nõgestõbi ja näoturse. Sarnased reaktsioonid võivad tekkida ka pärast teiste plaatinapreparaatide manustamist ja need võivad ilmned minutitega. Kuigi eelnev ravi plaatinapreparaatidega võib suurendada allergiliste reaktsioonide esinemissagedust, on need siiski tekkinud pärast esmast ravi karboplatiiniga. Patsiente tuleb võimalike allergiliste reaktsioonide suhtes hoolikalt jälgida ning rakendada asjakohast toetavat ravi, sh antihistamiinsete preparaatide, adrenaliini ja/või glükokortikosteroidide manustamine. *Mõnikord isegi surmaga lõppenud ristreaktsioonidest on teatatud kõigi plaatinapreparaatide kasutamisel (vt lõik 4.8).*

Neerutoksilisus ja maksafunktsioon

Karboplatiini kasutamisel tuleb arvestada võimaliku neeru- ja maksafunktsiooni langusega. Karboplatiini väga suurte (monoteraapiana soovitatust >5 korda suuremad) annuste manustamine on põhjustanud maksa- ja/või neerufunktsiooni raskeid häireid. Ei ole selge, kas patsiendi adekvaatne hüdratsioon võib vähendada nefrotoksilisust. Neeru- või maksafunktsiooni mõõduka või raske häire korral tuleb annust vähendada või ravi lõpetada (vt lõik 4.8).

Nefrotoksilisuse esinemissagedus ja raskusaste on tõenäoliselt suurem patsientidel, kellel neerufunktsioon on halvenenud juba enne karboplatiinravi. Neerufunktsiooni halvenemine on tõenäolisem ka patsientidel, kellel eelneva tsisplatiinravi tulemusena on tekkinud nefrotoksilisus. Selles riskirühmas tuleb karboplatiinravi läbi viia erilise ettevaatusega (vt lõik 4.2). Kuigi puudub kliiniline tõendus nefrotoksilisuse kumuleerumisest, ei ole soovitatav karboplatiini kombineerida aminoglükosiidide ega teiste nefrotoksiliste ainetega (vt lõik 4.5).

Venooklusiivne maksahaigus

On teatatud venooklusiivse maksahaiguse juhtumitest (sinusoidaalne obstruktiivne sündroom), millest mõned lõppesid surmaga. Patsiente tuleb jälgida maksafunktsiooni kõrvalekallete või portaalhüpertensiooni tunnuste ja sümptomite suhtes, mis selgelt ei tulene maksa metastaasidest.

Neurotoksilisus

Kuigi perifeerne neurotoksilisus 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.

Neerukahjustusega patsientidel on teatatud nägemishäireid, sh nägemise kadu, pärast karboplatiini soovitatust suuremate annuste kasutamist. Nägemine taastub täielikult või olulisel määral mõne nädala jooksul pärast nende suurte annuste kasutamise lõpetamist.

Tuumori lüüsi sündroom

Turuletulekujärgselt on patsientidel teatatud tuumori lüüsi sündroomist pärast karboplatiini kasutamist monoteraapiana või kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega. Tuumori lüüsi sündroomi

suurema tekkeriskiga patsiente, näiteks kõrgema proliferatsiooni astmega, suure kasvajakoomusega ja tsütotoksiliste ainete suhtes kõrge tundlikkusega patsiente, tuleb hoolikalt jälgida ja võtta kasutusele sobivad ettevaatusabinõud.

Eakad

Uuringutes, milles kasutati kombineeritud ravi karboplatiini ja tsüklofosfamiidiga, tekkis karboplatiiniga ravitud eakatel patsientidel raskekujulist trombotsütopeeniat suurema tõenäosusega võrreldes noorematega.

Et neerufunktsioon on eakatel sageli langenud, siis tuleb annuse määramisel võtta arvesse neerufunktsiooni (vt lõik 4.2).

Ototoksilisus

Ravi käigus karboplatiiniga on teatatud kuulmiskahjustustest.

Ototoksilisus lastel

Ototoksilisus võib olla lastel rohkem väljendunud. Lastel on teatatud hilisema tekkega kuulmiskaotuse juhtudest. Selles patsiendirühmas on soovitatav rakendada pikaajalist audiomeetrilist jälgimist.

Vaktsineerimised

Elusvaktsiinide või nõrgestatud elusvaktsiinide manustamine patsientidele, kellel immuunsus on langenud kemoterapeutiliste ravimite, sh karboplatiin, tõttu võib põhjustada tõsiseid või fataalseid infektsioone. Karboplatiinravi saavate patsientide vaktsineerimist elusvaktsiiniga tuleb vältida. Surmatud või inaktiveeritud vaktsiine võib manustada, kuid nende vaktsiinidele puhul võib immuunvastus olla vähenenud.

Muu

Karboplatiini kartsinogeenset toimet ei ole uuritud, kuid sarnase toimemehhanismi ja mutageensusega ainete kasutamisel on kirjeldatud kartsinogeensust (vt lõik 5.3).

Lastel ei ole karboplatiini ohutust ja efektiivsust tõestatud.

Karboplatiin võib põhjustada iiveldust ja oksendamist. Nende kõrvaltoimete esinemissagedust ja raskusastet saab vähendada antiemeetiliste ravimite eelneva manustamisega.

Karboplatiini lahuse valmistamisel ja manustamisel ei tohi kasutada alumiiniumi sisaldavaid seadmeid (vt lõik 6.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kasvajaliste haigustega kaasneva tromboosiriski suurenemise tõttu kasutatakse neil patsientidel sageli antikoagulantravi. Patsientidevahelised erinevused vere hüübivuses haiguse kestel on suured ning võimalik on koostoimete esinemine suukaudsete antikoagulantide ja vähivastaste keemiaravimite vahel, mistõttu on vajalik INR-i jälgimissageduse suurendamine, juhul kui otsustatakse manustada suukaudseid antikoagulante.

Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud

- Kollalapalaviku vaktsiin: risk vaktsineerimisjärgseks surmaga lõppevaks generaliseerunud haigestumiseks (vt lõik 4.3).

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

- Nõrgestatud elusvaktsiinid (välja arvatud kollalapalavik): risk süsteemse, võimaliku fataalse lõppega haiguse tekkeks. See risk on suurem isikutel, kellel olemasoleva haiguse tõttu on juba eelnevalt tegemist immuunsuse langusega. Kasutage inaktiveeritud vaktsiini, kui see on olemas (poliomüeliit).
- Fenütoiin, fosfenütoiin: esineb risk krampide intensiivistumiseks, mis tuleneb seedetraktist fenütoiini imendumise vähenemisest tsütotoksilise ravimi toimel või risk tsütotoksilise ravimi

toksilisuse suurenemiseks või toime kadumiseks seoses fenütoiini suurenenud metabolismiga maksas.

Samaaegne kasutamine, mis nõuab ettevaatust

- Tsüklosporiin (ja ekstrapoleerides ka takroliimus ning siroliimus): liigse immunosupressiooni oht koos lümfoproliferatsiooni riskiga.
- Aminoglükosiidid: karboplatiini samaaegsel kasutamisel koos aminoglükosiid-antibiootikumidega tuleb arvestada, et võib esineda kumulatiivne nefro- ja ototoksilisus, eriti neerupuudulikkusega patsientidel.
- Lingudiureetikumid: karboplatiini samaaegsel kasutamisel koos lingudiureetikumidega tuleb arvestada, et võib esineda kumulatiivne nefro- ja ototoksilisus.
- Kelaativad ained: vältida tuleks karboplatiini ja kelaativate ainete samaaegset manustamist, kuna teoreetiliselt võib see vähendada karboplatiini kasvavastast toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Karboplatiin võib rasedal põhjustada lootekahjustusi. Rottidel, kellele manustati karboplatiini organogeneesi perioodil, ilmnis karboplatiini süstelahuse embrüotoksilisus ja teratogeensus. Rasedatel naistel ei ole kontrollitud uuringuid läbi viidud. Kui ravimit kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub selle ravimi kasutamise ajal, tuleb patsienti teavitada võimalikust ohust lootele. Fertiilses eas naistele peab soovutama rasestumisest hoiduda.

Imetamine

Ei ole teada, kas karboplatiin eritub inimese rinnapiima. Kui ravi osutub vajalikuks imetamise ajal, siis tuleb imetamine lõpetada.

Fertiilsus

Sugunäärmete talitluse langusest tingitud amenorröa või azoospermia võivad tekkida patsientidel, kes saavad antineoplastilist ravi. Need toimed näivad olevat seotud ravimi annuse ja ravi kestusega ning võivad olla pöördumatud. Munandite või munasarjade funktsiooni kahjustuse ulatuse ennustamine on keeruline, sest tavaliselt kasutatakse korruga mitmeid antineoplastilisi ravimeid, mistõttu on ka iga üksiku ravimi mõju raske hinnata. Karboplatiiniga ravitavatel meestel on soovitatav mitte eostada last ravi ajal ja kuni 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu ning samuti on soovitatav kaaluda sperma krüosäilitamise võimalust enne ravi, sest ravi karboplatiiniga võib põhjustada pöördumatut viljatust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud. Siiski võib karboplatiin põhjustada iiveldust, oksendamist, nägemishäireid ja ototoksilisust, seega tuleb patsiente hoiatada nende kõrvaltoimete võimaliku mõju eest autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Teatatud kõrvaltoimete esinemissageduste aluseks on kumulatiivne andmebaas 1893 patsiendi kohta, kes said karboplatiini monoterapiat ja turuletulekujärgne kogemus.

Loetelu on esitatud vastavalt organsüsteemi klassile, MedDRA eelisterminile ja esinemissagedusele, kasutades järgmisi esinemissageduste kategooriaid:

väga sage ($\geq 1/10$),

sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$),

aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$),

harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$),

väga harv ($< 1/10\ 000$),

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

| Organsüsteemi klass | Esinemissagedus | Kõrvaltoime (MedDRA termin) |
|---|------------------------|---|
| <i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i> | Sage | Infektsioonid* |
| | Tadmata | Pneumoonia |
| <i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sh tsüstid ja polüübid)</i> | Aeg-ajalt | Raviga seotud teised pahaloomulised protsessid |
| <i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i> | Väga sage | Trombotsütopeenia, neutropeenia, leukopeenia, aneemia |
| | Sage | Hemorraagia* |
| | Harv | Febriilne neutropeenia |
| | Tadmata | Hemolüütilis-ureemiline sündroom, luuüdi puudulikkus, promüelotsütaarne leukeemia |
| <i>Immuunsüsteemi häired</i> | Sage | Ülitundlikkus, anafülaktoidset tüüpi reaktsioon |
| | Harv | Anafülaksia, anafülaktiline šokk, angioödem |
| <i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i> | Väga sage | Hüperurikeemia |
| | Harv | Hüponatreemia, anoreksia |
| | Tadmata | Dehüdratsioon, tuumori lüüsi sündroom |
| <i>Närvisüsteemi häired</i> | Sage | Perifeerne neuropaatia, paresteesia, kõõlusreflekside nõrgenemine, sensoorsed häired, düsgeusia |
| | Väga harv | Tserebrovaskulaarne tüsistus* |
| | Tadmata | Pöörduva posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom (RPLS) |
| <i>Silma kahjustused</i> | Sage | Nägemishäired. Harvadel juhtudel nägemise kaotus |
| | Harv | Silmanärvipõletik |
| <i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i> | Väga sage | Subkliiniline kuulmisteravuse vähenemine, mis väljendub kõrgsagedusliku (4000...8000 Hz) kuulmiskaona |
| | Sage | Tinnitus, ototoksilisus |
| <i>Südame häired</i> | Sage | Kardiovaskulaarsed häired* |
| | Väga harv | Südamepuudulikkus* |
| <i>Vaskulaarsed häired</i> | Väga harv | Emboolia*, hüpertensioon, hüpotensioon |
| <i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiimumi häired</i> | Sage | Hingamishäired, interstitsiaalne kopsuhaigus, bronhospasm |
| <i>Seedetrakti häired</i> | Väga sage | Oksendamine, iiveldus, kõhuvalu |
| | Sage | Kõhulahtisus, kõhukinnisus, limaskesta kahjustus |
| | Tadmata | Stomatiit, pankreatiit |
| <i>Maksa ja sapiteede häired</i> | Harv | Raske maksa düsfunktsioon |
| <i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i> | Sage | Alopeetsia, nahakahjustused, urtikaaria, erütematoosne lööve, pruuritus |
| <i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i> | Sage | Lihaskoe häired |
| <i>Neerude ja kuseteede häired</i> | Sage | Kuseteede häired |
| <i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i> | Väga sage | Astenia |
| | Sage | Gripilaadsed sümptomid |
| | Aeg-ajalt | Palavik ja külmavärinad ilma põletiku nähtudeta, süstekoha nekroos, süstekoha reaktsioon, süstekoha ekstravasatsioon, süstekoha punetus, nõrkus |

| | | |
|-----------------|-----------|--|
| <i>Uuringud</i> | Väga sage | Renaalse kreatiniinikliirensi aeglustumine, vere urea sisalduse suurenemine, vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus, aspartaat aminotransferaasi aktiivsuse tõus, maksafunktsiooni analüüside vastustes kõrvalekalded, vere naatriumi sisalduse vähenemine, vere kaaliumi sisalduse vähenemine, vere kaltsiumi sisalduse vähenemine, vere magneesiumi sisalduse vähenemine |
| | Sage | Vere bilirubiini sisalduse suurenemine, vere kreatiniini sisalduse suurenemine, vere kusihaape sisalduse suurenemine |

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

Hematoloogia

Müelosupressioon on karboplatiini annust limiteeriv kõrvaltoime. Normaalse algväärtustega patsientidel tekib trombotsütopeenia trombotsüütide arvuga alla 50 000/mm³ 25%-l patsientidest, neutropeenia granulotsüütide arvuga alla 1000/mm³ 18%-l patsientidest ning leukopeenia leukotsüütide arvuga alla 2000/mm³ 14%-l patsientidest. Madalaimad väärtused ilmnevad tavaliselt 21. päeval. Müelosupressioon võib halveneda karboplatiini kasutamisel koos teiste müelosupressiivsete ühendite või ravimvormidega.

Müelotoksilisus on raske varasemat ravi saanud patsientidel, eriti neil, keda on varem ravitud tsisplatiiniga ning patsientidel, kellel esinevad neerufunktsiooni häired. Patsiendid, kes on halvema toimetulekuvõimega, on ka kogenud enam väljendunud leukopeeniat ja trombotsütopeeniat. Need toimed, kuigi tavaliselt pöörduvad, on põhjustanud infektsioone ja hemorraagilisi tüsistusi vastavalt 4%-l ja 5%-l karboplatiini saanud patsientidest. Need tüsistused on põhjustanud surma vähem kui 1%-l patsientidest.

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

Seedetrakt

Oksendamist esineb 65%-l patsientidest, kellest ühel kolmandikul on see raske. Lisaks esineb iiveldust 15%-l patsientidest. Varasemat ravi saanud patsientidel (eriti patsiendid, keda on varem ravitud tsisplatiiniga) esineb oksendamist rohkem. Need toimed kaovad üldiselt 24 tunni jooksul pärast ravi lõpetamist ja alluvad või on ennetatavad antiemeetiliste ravimitega. Oksendamine on tõenäolisem, kui karboplatiini manustatakse koos teiste oksendamist soodustavate ühenditega. Muudest seedetrakti kaebustest esines valu 8%-l patsientidest, kõhulahtisus ja kõhukinnisus 6%-l patsientidest.

Neuroloogilised häired

Perifeerset neuropaatiat (peamiselt paresteesiad ja kõõlusreflekside vähenemine) on ilmnenud 4%-l patsientidest, kes on saanud karboplatiini. Üle 65-aastastel ja eelnevalt tsisplatiiniga ravitud patsientidel, samuti neil, kes saavad pikaajalist ravi karboplatiiniga, on ilmselt risk suurem. Kliiniliselt olulised sensoorsed häired (nt nägemishäired ja maitse muutused) on esinenud 1%-l patsientidest. Üldine neuroloogiliste kõrvaltoimete esinemissagedus näib olevat suurem karboplatiini kombineeritud ravi saavatel patsientidel. See võib olla seotud ka pikema kumulatiivse kokkupuutega.

Ototoksilisus

Audiomeetriliste uuringute käigus leiti 15%-l juhtudest kuulmisaparaadi kahjustusi väljaspool kõne kuuldavuse vahemikku, mis jäid kõrgsageduse vahemikku (4000...8000 Hz). Väga harva on teatatud hüpoakuusiat. Patsientidel, kellel esineb kuulmisaparaadi kahjustus varasema tsisplatiinravi tõttu, on ravi ajal karboplatiiniga mõnikord esinenud kuulmisfunktsiooni edasist halvenemist.

Neerud

Kui karboplatiini manustada tavalistes annustes, on neerufunktsiooni kahjustumist esinenud aeg-ajalt, hoolimata asjaolust, et karboplatiini on manustatud ilma suuremahulise hüdratsioonita ja/või diureesi forsseerimiseta. Seerumi kreatiniini tõus esineb 6%-l patsientidest, vere ureaalämmastiku tõus esineb 14%-l ja kusihappe tõus 5%-l patsientidest. Need muutused on tavaliselt kerged ja pöörduvad ligikaudu pooltel patsientidest. Kreatiniini kliirens on osutunud kõige tundlikumaks neerufunktsiooni mõõdikuks karboplatiini saavatel patsientidel. Kahekümne seitsmel protsendil (27%) patsientidest, kellel oli kreatiniini kliirensi algväärtus ravieelselt 60 ml/min või rohkem, see vähenes ravi ajal karboplatiiniga. Nefrotoksilisuse esinemissagedus ja raskusaste võivad olla suuremad patsientidel, kellel neerufunktsioon on häirunud juba enne karboplatiinravi. Ei ole selge, kas asjakohane hüdratsioon võiks seda kõrvaltoimet vältida, kuid neerufunktsiooni keskmise raskusega häire (kreatiniini kliirens 41...59 ml/min) või raske neerukahjustuse (kreatiniini kliirens 21...40 ml/min) korral tuleb annust vähendada või ravi katkestada. Karboplatiin on vastunäidustatud patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on 20 ml/min või alla selle.

Elektrolüüdid

Naatriumi-, kaaliumi-, kaltsiumi- ja magneesiumitaseme langus seerumis esineb vastavalt 29%-l, 20%-l, 22%-l ja 29%-l patsientidest. Eeskätt on teatatud varajase hüponatreemia juhtudest. Elektrolüütide kaod on väikesed ja enamasti kulgevad ilma kliiniliste sümptomiteta.

Maks

Maksafunktsiooni muutuseid täheldati ravieelsete normaalsete algväärtustega patsientidel, sealhulgas tõusis üldbilirubiin 5%-l, SGOT 15%-l ja alkaalne fosfataas 24%-l patsientidest. Need muutused olid tavaliselt kerged ja pöörduvad ligikaudu pooltel patsientidest. Väikesel hulgal patsientidest, kes said karboplatiini väga suurtes annustes ja kellel teostati autoloogse luuüdi transplantatsioon, esines maksafunktsiooni analüüsides tulemustes olulist aktiivsuse tõusu. Karboplatiini suurte annuste manustamise järel on ilmnenu maksarakkude ägeda fulminantse nekroosi juhtusid.

Allergilised reaktsioonid

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

Teised kõrvaltoimed

Sekundaarsete ägedate pahaloomuliste kasvajate tekkest on teatatud pärast karboplatiini sisaldavate kombineeritud tsütostaatiliste ravimite kasutamist. Aeg-ajalt on täheldatud alopeetsiat, palavikku ja külmavärinaid, mukosiiti, asteeniat, halba enesetunnet ja maitsetundlikkuse häireid. Üksikjuhtudel on täheldatud hemolüütilis-ureemilist sündroomi. Üksikjuhtudel on teatatud südame-veresoonkonna häireid (südamepuudulikkus, emboolia), samuti üksikjuhtudel ka tserebrovaskulaarseid haiguseid. On teatatud hüpertensiooni juhtudest.

Paiksed reaktsioonid

On teatatud süstekoha reaktsioonidest (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.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomid

I faasi uuringutes manustati karboplatiini veenisiseselt annuses kuni 1600 mg/m² ravikuuri kohta. Selle annuse manustamise järgselt tekkisid eluohtlikud hematoloogilised kõrvaltoimed, sh granulotsütopeenia, trombotsütopeenia ja aneemia. Granulotsüütide, trombotsüütide ja hemoglobiini väärtused olid madalaimad 9...25. päeval (mediaan 12...17. päev). Granulotsüütide sisaldus langes

väärtuseni $\geq 500/\mu\text{l}$ pärast 8...14 päeva (mediaan 11 päeva) ja trombotsüütide sisaldus langes väärtuseni $\geq 25\ 000/\mu\text{l}$ pärast 3...8 päeva (mediaan 7 päeva).

Lisaks tekkisid ka järgmised mittehematoloogilised kõrvaltoimed: neerufunktsiooni häired koos glomerulaarfiltratsiooni kiiruse langusega enam kui 50%, neuropaatia, ototoksilisus, nägemise kaotus, hüperbilirubineemia, mukosiit, kõhulahtisus, peavaluga kaasnev iiveldus ja oksendamine, erüteem ja raske infektsioon. Kuulmishäired olid enamikel juhtudel mööduvad ja pöörduvad.

Üleannustamise ravi

Antidoot karboplatiini üleannustamisel puudub. Üleannustamise eeldatavad tüsistused on seotud müelosupressiooniga ning neeru- ja maksatalitluse ning kuulmishäiretega. Hematoloogiliste kõrvaltoimete ravis võivad olla tõhusad luuüdi siirdamine ning ülekanded (trombotsüüdid, veri). Karboplatiini kasutamist soovitatavast suuremates annustes on seostatud nägemise kaotusega (vt lõik 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, plaatinaühendid,
ATC-kood: L01XA02

Karboplatiin on kasvajavastane aine, mille toime on tõestatud erinevatel hiire ja inimeste rakuliinidel.

Karboplatiinil on tsisplatiiniga võrreldav toime mitmetesse erinevatesse tuumoritesse sõltumata kasvaja asukohast.

Toimemehhanism

Alkaalse elutsiooni meetodid ja DNA sidumisuuringud on näidanud, et karboplatiin ja tsisplatiin on kvalitatiivselt sarnase toimemehhanismiga. Sarnaselt tsisplatiiniga põhjustab karboplatiin muutusi DNA superheliikaalses konformatsioonis, mis on vastavuses "DNA lühenemise efektiga".

Lapsed

Ohutus ja toime lastel ei ole kindlaks tehtud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Korduv annustamine neljal järjestikusel päeval ei põhjustanud plaatina kuhjumist plasmas.

Biotransformatsioon

Karboplatiini manustamise järgselt inimesele olid vaba ultrafiltreeritava plaatina ja karboplatiini terminaalse eliminatsiooni poolväärtusajad vastavalt ligikaudu 6 ja 1,5 tundi. Algfaasis on enamus vabast ultrafiltreeritavast plaatinast karboplatiini kujul. Kogu plaatina terminaalse poolväärtusaeg plasmas on 24 tundi. Ligikaudu 87% plasmas sisalduvast plaatinast seondub valkudega 24 tunni jooksul manustamisest.

Eritumine

Karboplatiin eritub peamiselt uriiniga, kus 24 tunni jooksul esineb ligikaudu 70% kogu manustatud plaatinast. Enamus ravimist eritub esimese 6 tunni jooksul. Vaba ultrafiltreeritava plaatina kogu- ja renaalne kliirens korreleerub glomerulaarfiltratsiooni kiirusega, kuid mitte tubulaarsekretsiooniga.

Lastel erineb karboplatiini kliirens 3 kuni 4 korda. Sarnaselt täiskasvanud patsientidele, viitavad kirjanduse andmed sellele, et erinevused karboplatiini kliirensis võivad tuleneda neerufunktsioonist.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Karboplatiini manustamise järgselt inimesele on näidatud lineaarset seost annuse ning kogu plaatina ja vaba ultrafiltritavat plaatina plasmakontsentratsiooni vahel. Lineaarset seost annusega näitab ka kogu plaatina plasmakontsentratsiooni ja aja suhte kõvera alune pindala tingimustes, kui kreatiini kliirens on ≥ 60 ml/min.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

On näidatud, et rottidel on karboplatiin embrüotoksiline ja teratogeenne. Karboplatiin on *in vivo* ja *in vitro* mutageenne ja kuigi selle kartsinogeenset toimet ei ole uuritud, on sarnase toimemehhanismiga ja mutageensusega ained kartsinogeensed.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Karboplatiin võib reageerida alumiiniumiga, moodustades musta värvusega sademe. Karboplatiini lahuse valmistamisel või manustamisel ei tohi kasutada alumiiniumi sisaldavaid nõelu, süstlaid, kateetreid ega infusioonisüsteeme, mis võivad karboplatiiniga kokku puutuda. Sade võib vähendada kasvavavastast toimet.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal:

18 kuud.

Lahjendatud lahus:

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 8 tunni jooksul temperatuuril 25°C.

Kui lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Avamata viaalid: Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Värvitu klaasviaal (tüüp I) bromobutüülkummist sulguriga ja metallist kattega (alumiinium), millel on polüpropüleenist ketas.

Viaalid on pakitud ilma või koos kaitsva ümbrisega.

Pakendi suurused:

1 x 5 ml viaal

5 x 5 ml viaal

1 x 15 ml viaal

1 x 45 ml viaal

1 x 60 ml viaal

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

See preparaat on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Saastumine

Carboplatin Actavis'e sattumisel silma või nahale tuleb ravimiga kokkupuutunud kohta pesta rohke vee või füsioloogilise lahusega. Mööduva torkimistunde leevendamiseks võib nahale määrada pehmet kreemi. Ravimi sattumisel silma tuleb pöörduda meditsiinipersonali poole.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Lahjendamine

Seda preparaati tuleb enne manustamist lahjendada 5% glükoosi- või 0,9% naatriumkloriidilahusega, nii et kasutamiskõlbav lahuse kontsentratsioon oleks 0,5 mg/ml.

Juhendid kasvjavastaste ainete ohutuks käsitlemiseks:

1. Carboplatin Actavis't võivad manustamiseks ette valmistada ainult isikud, kes on kemoterapeutikumide ohutuks käsitlemiseks saanud eriväljaõppe.
2. Ravimit võib käsitleda ainult selleks ettenähtud ruumides.
3. Tuleb kanda sobilikke kaitsekindaid.
4. Kasutusele tuleb võtta abinõud vältimaks ravimi juhuslikku sattumist silma. Kui see juhtub, tuleb silma pesta vee ja/või füsioloogilise lahusega.
5. Rasedad ei tohi tsütotoksilisi ravimeid käsitleda.
6. Tsütotoksiliste ravimitega kokkupuutunud materjalid (süstlad, nõelad jne) tuleb hävitada ettevaatusega. Järelejäänud materjalid ja väljaheidet tuleb hävitamiseks panna topeltsuletud polüetüleenkotti ja tuhastada temperatuuril 1000°C. Vedeljäätmeid võib loputada rohke veega.
7. Tööpind tuleb katta ühekordseks kasutamiseks mõeldud plastikpõhjalise adsorbeeriva paberiga.
8. Kõikide süstalde ja süsteemide sulgemiseks kasutage Luer-Lock kinnitust. Soovitav on kasutada suure läbimõõduga nõelu surve ja aerosoolide tekkevõimaluse vältimiseks. Viimast võib vähendada ka spetsiaalse nõela kasutamisega.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Island

8. MÜÜGILOA NUMBER

668410

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.02.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 11.10.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Mai 2018