

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Carboplatin Accord 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 10 mg karboplatiini.

Üks 5 ml viaal sisaldab 50 mg karboplatiini.

Üks 15 ml viaal sisaldab 150 mg karboplatiini.

Üks 45 ml viaal sisaldab 450 mg karboplatiini.

Üks 60 ml viaal sisaldab 600 mg karboplatiini.

INN. *Carboplatinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge, värvitu kuni kergelt kahvatukollane, osakestevaba lahus.

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

Karboplatiini soovitatav annus normaalse neerufunktsiooniga, st kreatiniini kliirens > 60 ml/min, eelnevalt ravi mittesaanud täiskasvanutel on 400 mg/m² ühekordse lühiajalise veeniinfusioonina manustatuna 15...60 min jooksul. Alternatiivselt võib annuse arvutamiseks kasutada allpool toodud Calvert'i valemit:

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

Annus (mg) = AUC eesmärgväärtus (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]		
AUC eesmärgväärtus	Planeeritav keemiaravi	Patsiendi ravistaatus
5...7 mg/ml x min	Ainult Carboplatin Accord	Eelnevalt ravi mittesaanud
4...6 mg/ml x min	Ainult Carboplatin Accord	Eelnevalt ravi saanud
4...6 mg/ml x min	Carboplatin Accord koos tsüklofosfamiidiga	Eelnevalt ravi mittesaanud

Märkus: Calvert'i valemiga arvutatakse Carboplatin Accord'i koguannus mg-des, mitte mg/m² kohta.

Ravi ei tohi korrata enne nelja nädala möödumist eelmisest Carboplatin Accord'i ravikuurist 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/või halb funktsionaalne seisund (ECOG-Zubrod indeks 2...4 või Karnofsky indeks alla 80), tuleb vähendada algannust 20...25%.

Edasiseks karboplatiini annuse kohandamiseks ja ravikuuride ajakava määramiseks on esimeste 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. Süstelahust tohivad valmistada töötajad, kes on läbinud ohutu kasutamise koolituse ning kannavad kaitsekindaid, näomaski ja kaitseriietust.

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb karboplatiini annust vähendada (vt Calvert'i valem) ja jälgida hematoloogiliste näitajate madalaimaid väärtusi ning neerufunktsiooni.

Patsientidel kreatiniini kliirensiga alla 60 ml/min on suurenenud risk raske müelosupressiooni tekkeks. Raske leukopeenia, neutropeenia või trombotsütopeenia esinemissagedus on ligikaudu 25%-lise taseme juures järgmiste soovitatavate annuste korral:

Kreatiniini kliirensi algväärtus	Algannus (1. päev)
41...59 ml/min	250 mg/m ² i.v.
16...40 ml/min	200 mg/m ² i.v.

Puudulike andmete tõttu ei ole ravisoovitusi võimalik anda karboplatiini kasutamise kohta patsientidel, kellel on kreatiniini 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

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

Eakad

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

Lapsed

Annustamissoovituste andmiseks on saadaolev informatsioon puudulik.

Manustamisviis

Carboplatin Accord'i tohib kasutada ainult intravenoosselt. Ravimpreparaadi lahjendamise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Karboplatiin on vastunäidustatud:

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes;
- raske müelosupressiooniga patsientidel;
- eelneva raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens ≤ 30 ml/min) välja arvatud juhul, kui nii arst kui ka patsient on otsusel, et ravist eeldatav kasu kaalub üles sellega võetava riski;
- veritsevate kasvajatega patsientidel;
- samaaegsel kasutamisel koos kollapalaviku vaktsiiniga (vt lõik 4.5);
- patsientidele, kellel on esinenud raske allergiline reaktsioon teiste plaatinat sisaldavate ravimite suhtes.

Annuse kohandamise korral võib kasutamine olla võimalik kerge neerukahjustuse korral (vt lõik 4.2).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Karboplatiini tohib manustada ainult kvalifitseeritud arsti järelevalve all, kes on kogenud kasutama kemoterapeutikume. Diagnostika- ja ravivahendid peavad olema kergesti kättesaadavad ravi ja võimalike tüsistuste ilmnemise ajal.

Perifeersete vererakkude arvu, neerude ja maksafunktsiooni teste tuleb hoolikalt jälgida. Vereanalüüs tuleb teha enne karboplatiini ravi algust ja seejärel iga nädal. Ravi tuleb lõpetada, kui tuvastatakse ebanormaalne luuüdi depressioon või kõrvalekalded neeru- või maksafunktsioonis.

Üldjuhul ei tohi karboplatiini ravikuure korrata sagedamini kui iga 4 nädala järel tagamaks, et vererakkude arvu alampiir on saavutatud ja taastumine on rahuldaval tasemel.

Toksilisuse esinemine, raskus ja püsimine on tõenäoliselt suurem patsientidel, kes on saanud eelnevalt oma haiguste tõttu ulatuslikku ravi selle ravimiga või tsisplatiiniga, kellel on halb üldseisund ja kelle haigus on aastate jooksul edasi arenenud. Neerufunktsiooni näitajaid tuleb hinnata enne ravi karboplatiiniga, ravi ajal ja pärast ravi.

Hematoloogiline toksilisus

Leukopeenia, neutropeenia ja trombotsütopeenia on annusest sõltuvad ja annust piiravad. Perifeersete vererakkude arvu tuleb jälgida ravi ajal karboplatiiniga. See võimaldab jälgida toksilisust ja aitab määrata madalseisu ja hematoloogiliste näitajate taastumist ning kohandada järgnevat annust. Madalseisu mediaanpäev on karboplatiini monoterapiiana manustamise korral 21. päev ja karboplatiini kombinatsioonravi korral teiste kemoterapeutikumidega 15. päev. Üldjuhul ei tohi ühekordset vahelduvat karboplatiini ravikuuri korrata enne leukotsüütide, neutrofiilide ja trombotsüütide arvu normaliseerumist. Kui neutrofiilide tase on alla 2000 raku/mm³ või vereliistakute tase on vähem kui $100\,000$ rakku/mm³ tuleb kaaluda karboplatiini ravi edasilükkamist, kuni luuüdi taastumine on ilmne. See taastumine võtab tavaliselt 5...6 nädalat. Ravi jätkamiseks võivad olla vajalikud vereülekanDED ja soovitatav on annuse vähendamine.

Raske ja püsiva müelosupressiooniga patsientidel on kõrgem 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.

Karboplatiini ravi tulemusena esinev müelosupressioon on tihedalt seotud ravimi renaalse kliirensiga. Seetõttu, neerufunktsiooni häirega või samaaegselt nefrotoksilisi ravimeid saavatel patsientidel võib esineda raskem ja pikaajalisem müelosupressioon, eriti trombotsütopeenia. Esialgsel karboplatiini annust tuleb nendes patsiendi rühmades asjakohaselt vähendada (vt lõik 4.2) ja ravi mõju hoolikalt jälgida, tehes sagedasi vereanalüüse ravikuuride vahel.

Müelosupressiivsed toimed võivad olla samaaegset keemiaravi saavatel patsientidel aditiivsed. Kombinatsioonravi korral teiste müelosupressiivsete ravimitega võib olla vajalik muuta annust/ajakava, et minimeerida aditiivsed toimed.

Aneemia on sageli esinev ja kumulatiivne, aga harva on vajalik vereülekanne.

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

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

Hemolüütilis-ureemiline sündroom (HUS)

Hemolüütilis-ureemiline sündroom (HUS) on eluohtlik kõrvaltoime. Ravi karboplatiiniga tuleb lõpetada mikroangiopaatilise hemolüütilise aneemia esimeste sümptomite ilmnemisel, nt kiiresti langev hemoglobiini tase samaaegse trombotsütopeeniaga, seerumi bilirubiini, seerumi kreatiniini, vere jääklämmastiku või LDH taseme tõus. Ravi katkestamisel ei pruugi neerupuudulikkus olla pöörduv ja vajalik võib olla dialüüs.

Allergilised reaktsioonid

Nagu teiste plaatinat sisaldavate ravimite puhul, võib esineda allergilisi reaktsioone, kõige sagedamini manustamise ajal, mille tõttu tuleb infusioon katkestada. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja selliste juhtumite korral tuleb samuti alustada asjakohast sümptomaatilist ravi, sh antihistamiinsete preparaatide, adrenaliini ja/või glükokortikoidide manustamine. Kõigi plaatinapreparaatide kasutamisel on teatatud ristreaktsioonidest, mis on mõnikord surmaga lõppenud (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Neerutoksilisus

Nefrotoksilisuse esinemissagedus ja raskusaste võib suureneda patsientidel, kellel on neerufunktsiooni häire juba enne karboplatiini ravi. Ei ole selge, kas adekvaatne hüdratsioon võib seda toimet vähendada, aga neerufunktsiooni raske häire korral tuleb annust vähendada või ravi lõpetada. Neerufunktsiooni häire on tõenäolisem patsientidel, kellel eelneva tsisplatiini ravi tulemusena on esinenud nefrotoksilisus.

Venooklusiivne maksahaigus

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

Tuumori lüüsi sündroom (TLS)

Turuletulekujärgselt on patsientidel teatatud tuumori lüüsi sündroomist pärast karboplatiini kasutamist monoterapiana või kombinatsioonis teiste keemiaravi ainetega. Tuumori lüüsi sündroomi suurema tekkeriskiga patsiente, näiteks kõrge proliferatsiooni astmega, suure kasvajakoomusega ja tsütotoksiliste ainete suhtes väga tundlikke patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja võtta kasutusele sobivad ettevaatusabinõud.

Neuroloogiline toksilisus

Kuigi perifeerne neuroloogiline toksilisus on üldiselt sage ja kerge, piirdudes paresteesia ning luu- ja kõõlusreflekside nõrgenemisega, suureneb selle esinemissagedus 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 nägemishäiretest, sh nägemise kadu, pärast karboplatiini soovitatust suuremate annuste kasutamist. Nägemine taastub täielikult või olulisel määral mõne nädala jooksul pärast nende suurte annuste kasutamise lõpetamist.

Pöörduva posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom

Pöörduva posterioorse leukoentsefalopaatia sündroomi (*Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome, 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 pildidiagnostika, soovitatavalt MRT (magnetresonantstomograafia).

Kasutamine eakatel

Uuringutes, milles kasutati kombineeritud ravi karboplatiini ja tsüklofosfamiidiga, tekkis karboplatiiniga ravitud eakatel patsientidel rasket trombotsütopeeniat suurema tõenäosusega võrreldes noorematega. Et neerufunktsioon on eakatel sageli langenud, siis tuleb annuse määramisel võtta arvesse neerufunktsiooni.

Muu

Ravi käigus karboplatiiniga on teatatud kuulmiskahjustustest. Ototoksilisus võib olla lastel rohkem väljendunud ja on tõenäolisem patsientidel, keda on eelnevalt ravitud tsisplatiiniga. Lastel on teatatud hilisema tekkega kuulmislanguse juhtudest. Selles patsiendirühmas on soovitatav rakendada pikaajalist audiomeetrilist jälgimist.

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

Carboplatin Accord'i lahuse valmistamisel ja manustamisel ei tohi kasutada alumiiniumi sisaldavaid seadmeid (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Karboplatiin võib reageerida alumiiniumiga, mille tulemusel moodustub must sade. Nõelu, süstlaid, kateetreid või intravenoosel manustamisel kasutatavaid instrumente, mis sisaldavad alumiiniumist osakesi, mis võivad kokku puutuda karboplatiiniga, ei tohi ravimi valmistamiseks või manustamiseks kasutada.

Tromboosiohu suurenemise tõttu kasvajaliste haiguste korral kasutatakse 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, kui patsienti ravitakse suukaudsete antikoagulantidega.

Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud:

Kollapalaviku vaktsiin: risk surmaga lõppevaks generaliseerunud haigestumiseks (vt lõik 4.3).

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav:

- nõrgestatud elusvaktsiinid (välja arvatud kollapalavik): risk süsteemse, võimaliku fataalse lõppega haiguse tekkeks. See risk on suurem isikutel, kellel olemasoleva haiguse tõttu on juba eelnevalt tegemist immuunsuse langusega. Kasutada inaktiveeritud vaktsiini, kui see on olemas (poliomüeliit);
- fenütoiin, fosfenütoiin: esineb risk krampide intensiivistumiseks (tuleneb seedetraktist fenütoiini imendumise vähenemisest tsütotoksilise ravimi toimel), 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): liigne immunosupressioon koos lümfoproliferatsiooni riskiga;
- samaaegne ravi nefrotoksiliste või ototoksiliste ravimitega, näiteks aminoglükosiidid, vankomütsiin, kapreomütsiin ja diureetikumid, võib suurendada või raskendada toksilisust, eriti neerupuudulikkusega patsientidel, kuna karboplatiini mõjutab renaalset kliirensit;
- lingudiureetikumid: ettevaatlik tuleb olla karboplatiini samaaegsel kasutamisel koos lingudiureetikumidega kumulatiivse nefrotoksilisuse ja ototoksilisuse tõttu.

Kombinatsioonravi puhul teiste müelosupressantidega võib olla vajalik annuse muutmine või annuste manustamise ajakava muutmine, et vähendada aditiivset müelosupressiivset mõju.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Karboplatiin võib manustamisel rasedale põhjustada lootekahjustusi. Rottidel, kellele manustati ravimit organogeneesi perioodil, ilmnis karboplatiini embrüotoksilisus ja teratogeensus. Rasedatel naistel ei ole kontrollitud uuringuid läbi viidud.

Karboplatiini ohutust kasutamisel raseduse ajal ei ole kindlaks tehtud. Karboplatiini saavaid mehi ja naisi tuleb teavitada võimalikust kahjuliku mõju riskist reproduksioonile (vt lõik 5.3). Fertiilses eas naistele tuleb soovitada vältida rasestumist, kasutades tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ja neid tuleb põhjalikult teavitada võimalikest ohtudest lootele, kui nad peaksid rasestuma ravi ajal karboplatiiniga. Karboplatiini ei tohi kasutada rasedatel ega fertiilses eas naistel, kes võivad rasestuda, välja arvatud juhul, kui oodatav kasu emale ületab võimalikud ohud lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas karboplatiin eritub rinnapiima.

Et vältida võimalikke kahjulikke toimeid imikule, tuleb rinnaga toitmine lõpetada karboplatiiniga ravi ajal.

Fertiilsus

Sugunäärmete supressioonist 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 korraga mitmeid antineoplastilisi ravimeid, mistõttu on iga üksiku ravimi mõju raske hinnata.

Karboplatiiniga ravitavatel suguküpses eas meestel on soovitatav mitte eostada last ravi ajal ja kuni 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Meespatsiendid peaksid enne ravi alustamist küsima nõu sperma säilitamise kohta, kuna karboplatiini ravi tulemusena võib tekkida pöördumatu viljatus.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

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

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

väga sage ($\geq 1/10$)

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

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

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

väga harv ($< 1/10\,000$)

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	MedDRA termin
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajak (sh tsüstid ja polüübid)	Teadmata	Raviga seotud sekundaarsed pahaloomulised kasvajak
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Infektsioonid*
	Teadmata	Pneumoonia
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Trombotsütopeenia, neutropeenia, leukopeenia, aneemia
	Sage	Verejooks*
	Harv	Febriilne neutropeenia
	Teadmata	Luuüdi puudulikkus, hemolüütilis-ureemiline sündroom, hemolüütiline aneemia
Immuunsüsteemi häired	Sage	Ülitundlikkus, anafülaktoidne reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	Teadmata	Dehüdratsioon, anoreksia, tuumori lüüsi sündroom, hüponatreemia
Närvisüsteemi häired	Sage	Perifeerne neuropaatia, paresteesia, luu- ja kõõlusreflekside vähenemine, sensoorsed häired, maitsetundlikkuse häired
	Teadmata	Tserebrovaskulaarne episood*, pöörduv posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom (RPLS), entsefalopaatia
Silma kahjustused	Sage	Nägemishäired (sh harvadel juhtudel nägemise kaotus)
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Ototoksilisus
Südame häired	Sage	Kardiovaskulaarsed häired*
	Teadmata	Südamepuudulikkus*
Vaskulaarsed häired	Teadmata	Emboolia*, hüpertensioon, hüpotensioon, venooklusiiivne haigus**
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Hingamisteede häire, interstitsiaalne kopsuhaigus, bronhospasm
Seedetrakti häired	Väga sage	Oksendamine, iiveldus, kõhuvalu

	Sage	Kõhulahtisus, kõhukinnisus, limaskestade häire
	Teadmata	Stomatiit, pankreatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Alopeetsia, nahakahjustus
	Teadmata	Urtikaaria, lööve, erüteem, sügelus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Lihaste ja luustiku kahjustused
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Urogenitaalsüsteemi häire
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Asteenia
	Teadmata	Süstekoha nekroos, süstekoha reaktsioon, süstekoha ekstravasatsioon, süstekoha erüteem, halb enesetunne
Uuringud	Väga sage	Renaalse kreatiini kliirensi vähenemine, vere ureasisalduse suurenemine, vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse tõus, maksafunktsiooni analüüsides vastustes kõrvalekalded, vere naatriumisisalduse vähenemine, vere kaaliumisisalduse vähenemine, vere kaltsiumisisalduse vähenemine, vere magneesiumisisalduse vähenemine
	Sage	Vere bilirubiinisisalduse suurenemine, vere kreatiniinisisalduse suurenemine, vere kusi happesisalduse suurenemine

* Letaalne <1%, letaalsed kardiovaskulaarsed juhtumid <1%, sealhulgas südamepuudulikkus, emboolia ja tserebrovaskulaarne episood kombineerituna.

** Sealhulgas surmaga lõppevad juhtumid.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Müelosupressioon on karboplatiini annust limiteeriv toksilisus. Normaalsete algväärtustega patsientidel tekib trombotsütopeenia trombotsüütide arvuga alla 50 000/mm³ 25%-l patsientidest, neutropeenia granulotsüütide arvuga alla 1000/mm³ 18%-l patsientidest ning leukopeenia vere valgeliblede 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 raskem varasemat ravi saanud patsientidel, eriti neil, keda on varem ravitud tsisplatiiniga ning neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel. Patsiendid, kes on halvema üldseisundiga, 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.

Müelosupressioon võib avalduda raskemal kujul ja kestvamalt neerufunktsiooni häirega patsientidel, eelnevalt intensiivset ravi saanud, halvasti üldseisundis ja üle 65-aastastel patsientidel.

Karboplatiini maksimaalse talutava annuse manustamisel monoravina tekib ligikaudu kolmandikul patsientidest trombotsütopeenia trombotsüütide madalaima väärtusega alla 50x10⁹/l. Madalaim tase esineb tavaliselt 14. ja 21. päeva vahel ja taastumine toimub 35 päeva jooksul ravi algusest.

Ka leukopeenia on tekkinud ligikaudu 20% patsientidest, kuid taastumine madalaimast väärtusest (14. ja 28. päeva vahel) võib olla aeglasem ning toimub tavaliselt 42 päeva jooksul ravi algusest. Neutropeenia granulotsüütide arvuga alla $1 \times 10^9/l$ tekib ligikaudu 1/5 patsientidest. 48%-l algselt normaalse hemoglobiinisisaldusega patsientidest on hemoglobiinisisaldus langenud alla 9,5 mg/100 ml.

Hea-, pahaloolumulised ja täpsustamata kasvajakasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)

On teatatud sekundaarsetest ägedatest pahaloolumulistest kasvajatest pärast tsütostaatilisi kombinatsioonteraapiaid, mis sisaldasid karboplatiini.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv: kopsufibroos, mis avaldub raskustundena rindkeres ja hingeldusena. Selle esinemist tuleks kaaluda juhul, kui on välistatud pulmonaalne ülitundlikkus (vt „Üldised häired“ allpool).

Seedetrakti häired

Oksendamine esineb 65% patsientidest ja ühel kolmandikul patsientidest on see raske. Iiveldus tekib täiendavalt 15% patsientidest. Oksendamine näib tekkivat sagedamini eelnevalt ravitud patsientidel (eelkõige eelnevalt tsisplatiini ravi saanud patsientidel). Iiveldus ja oksendamine tekivad tavaliselt 6...12 tundi pärast karboplatiini manustamist, on kergesti kontrollitavad või ennetatavad antiemeetikumidega ning mööduvad 24 tunni jooksul. Oksendamine on tõenäolisem, kui karboplatiini süstitakse koos teiste emetogeensete komponentidega.

Teistest seedetrakti häiretest esines valu 8% patsientidest, kõhulahtisus ja kõhukinnisus 6%-l patsientidest. On teatatud ka kõhukrampide esinemisest.

Närvisüsteemi häired

Perifeerset neuropaatiat (peamiselt paresteesiad ja kõõlusreflekside vähenemine) on esinenud 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. Enne ravi esinenud paresteesia, eriti kui see on seotud eelneva tsisplatiini raviga, võib karboplatiiniga ravi ajal püsida või süveneda (vt lõik 4.4).

Silma kahjustused

Nägemishäireid, sealhulgas nägemiskaotust, on tavaliselt seostatud suurte annuste manustamisega neerukahjustusega patsientidele.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Väga sage: audiomeetriliste uuringute käigus leiti 15%-l juhtudest kuulmise kahjustusi väljaspool kõne kuuldavuse vahemikku, mis jäid kõrgsageduse vahemikku (4000...8000 Hz). Väga harva on teatatud hüpakuusiat.

Sage: samuti on sageli teatatud tinnitusest. Patsientidel, kellel on kuulmislangu tekkinud seoses eelneva tsisplatiini raviga, võib kuulmiskahjustus püsida või süveneda. Soovitatust suuremate annuste kombineerimisel teiste ototoksiliste ravimitega on lastel tekkinud karboplatiini manustamisel kliiniliselt oluline kuulmislangu.

Maksa ja sapiteede häired

Maksafunktsiooni muutuseid täheldati ravieelsete normaalsete algväärtustega patsientidel, sealhulgas tõsisis 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 autoloogsete tüvirakkude siirdamine, esines maksafunktsiooni analüüside tulemustes olulist aktiivsuse tõusu.

Karboplatiini suurte annuste manustamise järel on ilmnunud maksarakkude ägeda fulminantse nekroosi juhtusid.

Neerude ja kuseteede häired

Manustatuna tavalistes annustes, on neerufunktsiooni häireid tekkinud aeg-ajalt, hoolimata asjaolust, et karboplatiini on manustatud ilma suuremahulise vedeliku hüdratsioonita ja/või diureesi forsseerimiseta. Seerumi kreatiniini tõus esineb 6%-l patsientidest, vere jääklämmastiku tõus esineb 14%-l ja kusihaape 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. Neerufunktsiooni kahjustus tekib suurema tõenäosusega nendel patsientidel, kellel on eelnevalt juba tsisplatiini ravi tagajärjel esinenud nefrotoksilisust.

Väga sage: neerutoksilisus ei ole karboplatiini saavatel patsientidel tavaliselt annust piiravaks kõrvaltoimeks, samuti ei vaja see preventiivseid meetmeid, nagu hüdratsioon rohke vedelikuga või diureesi forsseerimine.

Sage: neerufunktsiooni kahjustus määratletuna kreatiniini kliirensi langusena alla 60 ml/min.

Immuunsüsteemi häired

Anafülaktilist tüüpi reaktsioonid, mõnikord fataalsed, võivad tekkida mõne minuti jooksul pärast ravimi süstimist: näo turse, düspnoe, tahhükardia, madal vererõhk, urtikaaria, anafülaktiline šokk, bronhospasm.

On teatatud ka ilma selge põhjuseta ilmnevast palavikust.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

On tekkinud erütematoosne lööve, palavik ja sügelus. Need reaktsioonid olid sarnased pärast tsisplatiini ravi tekkivatele reaktsioonidele, kuid mõnedel juhtudel puudus ristreaktiivsus.

Uuringud

Seerumi naatriumi, kaaliumi, kaltsiumi ja magneesiumi vähenemine esines vastavalt 29%, 20%, 22% ja 29% patsientidest. Eriti on teatatud varase hüponatreemia juhtudest. Elektrolüütide kaod on väikesed ja enamasti kulgevad ilma kliiniliste sümptomiteta.

Südame häired

On teatatud kardiovaskulaarsete juhtude (südamepuudulikkus, emboolia) ja tserebrovaskulaarsete episoodide üksikjuhtumitest.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

On teatatud süstekoha reaktsioonidest (põletustunne, valu, punetus, paistetused, urtikaaria, nekroos seoses ekstravasatsiooniga).

Aeg-ajalt on täheldatud palavikku, külmavärinaid ja limaskestapõletikku.

Maksa ja sapiteede häired

Väga sage: alkaalse fosfataasi tase on tõusnud sagedamini kui SGOT, SGPT või üldbilirubiini tase. Enamik neist kõrvalkalletest taandub spontaanselt ravi ajal.

Harv: karboplatiini soovitatust suuremate annuste manustamise järgselt on teatatud maksatalitluse rasketest häiretest (sealhulgas äge maksanekroos).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Kliiniliste uuringute käigus ei esinenud üleannustamist.

Sümptomid

Sümptomiteks võivad olla müelosupressioon, neeru-, maksa- ja kuulmisfunktsiooni häired. Teated annuste kohta kuni 1600 mg/m² näitavad, et patsiendid tunnevad ennast väga halvasti ja tekib kõhulahtisus ning alopeetsia. Soovitatust suuremate karboplatiini annuste kasutamisel on tekkinud nägemise kaotus (vt lõik 4.4).

Üleannustamise ravi

Karboplatiini üleannustamisel puudub teadaolev antidoot. Vajadusel võib patsient siiski vajada toetavat ravi seoses müelosupressiooni, neeru-, maksa- ja kuulmisfunktsiooni kahjustusega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, plaatinaühendid, ATC-kood: LO1XA02.

Sarnaselt tsisplatiiniga mõjutab karboplatiin ravimiga kokkupuutuvate rakkude DNA ahelatesiseseid- ja ristsidemeid. DNA reageerimisvõime on korrelatsioonis tsütotoksilisusega.

Lapsed

Ohutus ja efektiivsus lastel ei ole kindlaks tehtud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Carboplatin Accord'i manustamise järgselt inimesele on näidatud lineaarset seost annuse ja kogu plaatina ning vaba ultrafiltreeritava plaatina plasmakontsentratsioonide vahel. Lineaarset seost annusega näitab ka kogu plaatina plasmakontsentratsiooni ja aja suhte kõvera alune pindala tingimustes, kui kreatiniini kliirens on ≥ 60 ml/min.

Korduv annustamine neljal järjestikusel päeval ei põhjustanud plaatina kumuleerumist plasmast.

Imendumine

Pärast ühetunnist infusiooni (20...520 mg/m²) väheneb plasma kogu plaatina sisaldus ja vaba (ultrafiltreeritav) plaatina sisaldus esmaste kineetiliste muutuste järgselt bifaasiliselt. Vaba plaatina algfaasi (t alfa) poolestusaeg on ligikaudu 90 minutit ja hilisema faasi (t beeta) poolestusaeg ligikaudu 6 tundi. Kogu vaba plaatina on manustamisjärges esimese 4 tunni vältel karboplatiini kujul.

Jaotumine

Karboplatiini seondumine valkudega jõuab 85...89%-ni 24 tunni jooksul pärast manustamist, ehkki esimese 4 tunni jooksul seondub valkudega ainult kuni 29% annusest. Halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel võib osutada vajalikuks annuse kohandamine karboplatiini muutunud farmakokineetika tõttu.

Eritumine

Karboplatiin eritub peamiselt glomerulaarfiltratsiooni teel uriiniga, kus 24 tunni jooksul esineb ligikaudu 65% kogu manustatud annusest. Enamus ravimist eritub esimese 6 tunni jooksul. Ligikaudu 32 % manustatavast karboplatiini annusest eritub muutumatul kujul.

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel on karboplatiin osutunud embrüotoksiliseks ja teratogeenseks. See on *in vivo* ja *in vitro* mutageenne ja kuigi Carboplatin Accord'i kartsinogeenset toimet ei ole uuritud, on sarnase toimemehhanismi 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 veenisisesest manustamise komplekte, mis võivad karboplatiiniga kokku puutuda. Sade võib vähendada kasvjavastast toimet (vt lõik 4.5).

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata

2 aastat

Pärast lahjendamist

Kasutamiskõlblikkus: ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul toatemperatuuril ja 30 tunni jooksul temperatuuril 2...8°C.

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 on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Carboplatin Accord on pakendatud I tüüpi merevaiguvärvi klaasist 5 ml, 15 ml, 50 ml, 100 ml viaalidesse, mis sisaldavad vastavalt 5 ml, 15 ml, 45 ml, 60 ml lahuse kontsentrati. Viaalid on suletud halli klorobutüülkummist korgiga/ kummikorgi ja äratõmmatava alumiiniumsulguriga.

Ühes pappkarbis on 1 klaasiviaal.

5 ml viaal sisaldab 50 mg karboplatiini, 10 mg/ml.

15 ml viaal sisaldab 150 mg karboplatiini, 10 mg/ml.

50 ml viaal sisaldab 450 mg karboplatiini, 10 mg/ml.

100 ml viaal, sisaldab 600 mg karboplatiini, 10mg/ml.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

See preparaat on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Saastumine

Karboplatiini sattumisel silma või nahale tuleb ravimiga kokkupuutunud kohta pesta rohke vee või füsioloogilise lahusega. Mõõduva 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

Preparaati tuleb enne infusiooni lahjendada 5% dekstroosi- või 0,9% naatriumkloriidilahusega, nii et kasutamiskõlbav lahuse kontsentratsioon oleks 0,5 mg/ml.

Juhendid kasvajavastaste ainete ohutuks käsitlemiseks:

- 1 Karboplatiini võivad manustamiseks ette valmistada ainult töötajad, kes on kemoterapeutikumide ohutuks käsitlemiseks saanud eriväljaõppe.
- 2 Seda tuleb teha 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 asjakohase ettevaatusega. Järelejäänud materjalid ja kehaeritised võib hävitamiseks panna topeltsuletud polüetüleenkotti ja tuhastada temperatuuril 1000°C. Vedeljäätmeid võib loputada rohke veega.
- 7 Tööpind tuleb katta ühekordseks kasutamiseks mõeldud plastikpõhjalise absorbeeriva paberiga.
- 8 Kõikide süstalde ja süsteemide sulgemiseks kasutada Luer-Lock kinnitust. Soovitav on kasutada suure läbimõõduga nõelu surve ja aerosoolide tekkevõimaluse minimeerimiseks. Viimast võib vähendada ka spetsiaalse nõela kasutamisega.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

627909

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17.04.2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.03.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Märts 2022