

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Carboplatin Kabi 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 lahus, mis ei sisalda osakesi.

pH on 5,0...7,0.

Osmolaalsus on 200...300 mOsm/kg.

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 ja manustamine

Karboplatiini manustatakse ainult veenisiseselt. Karboplatiini soovitatav annus normaalse neerufunktsiooniga (kreatiini kliirens >60 ml/min) eelnevalt ravi mitte saanud täiskasvanutel on 400 mg/m² ühekordse lühiajalise (15...60 min) veenisese infusioonina.

Alternatiivselt võib annuse arvutamiseks kasutada allpool toodud Calvert'i valemit:

$$\text{Annus (mg)} = \text{AUC eesmärkväärtus (mg/ml x min)} \times [\text{GFR ml/min} + 25]$$

AUC eesmärkväärtus	Planeeritud keemiaravi	Patsiendi ravistaatus
5...7 mg/ml.min	Ainult karboplatiin	Eelnevalt ravi mittesaanud
4...6 mg/ml.min	Ainult karboplatiin	Eelnevalt ravi saanud
4...6 mg/ml.min	Karboplatiin koos tsüklofosfamiidiga	Eelnevalt ravi mittesaanud

Märkus: Calvert'i valemiga arvutatakse karboplatiini koguanus 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 midagi järgnevast:

- mitomütsiin C
- nitrosouurea
- doksorubiitsiini, tsüklofosfamiidi ja tsiplatiini kombineeritud ravi
- kombineeritud ravi 5 või enama erineva toimeainega
- kiiritusravi ≥ 4500 rad 20 x 20 cm alale või rohkem kui ühele ravialale.

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

Ravi ei tohi korrata enne 4 nädala möödumist eelmisest karboplatiini ravikuurist ja/või neutrofiilide arvu taastumist tasemele vähemalt 2000 rakku/mm³ ja trombotsüütide arvu 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% võrra.

Edasiseks annuse kohandamiseks on esimeste karboplatiini ravikuuride ajal soovitatav kord nädalas teha vereanalüüs hematoloogiliste näitajate madalaimate väärtuste leidmiseks.

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

Nii ravimi ettevalmistamisel kui manustamisel tuleb kinni pidada üldistest reeglitest ohtlike ravimite kasutamisel. Ravimi ettevalmistamine peab toimuma ohutu kasutamise väljaõppe saanud personali poolt, kes kannab kaitseriietust, näomaski ja kaitsekindaid.

Neerukahjustus

Patsientidel kreatiini kliirensiga alla 60 ml/min on suurenenud risk raskeks müelosupressiooniks. Järgmiste annustamissoovituste rakendamisel on raske leukopeenia, neutropeenia või trombotsütopeenia esinemissagedused püsinud ligikaudu 25% piires:

Ravieelne kreatiini kliirens	Algannus (Päev 1)
41...59 ml/min	250 mg/m ² i.v.
16...40 ml/min	200 mg/m ² i.v.

Karboplatiini süstete kasutamise kohta patsientidel, kellel kreatiini kliirens on 15 ml/min või väiksem, on vähe andmeid, et anda mingeid ravisoovitusi.

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

Kombineeritud ravi

Karboplatiini optimaalsel kombineerimisel teiste müelosupressiivsete ravimitega tuleb annust kohandada vastavalt kasutatavale skeemile.

Eakad patsiendid

Sõltuvalt patsiendi füüsilisest seisundist ja neerufunktsioonist võib üle 65-aastastel patsientidel olla vajalik esialgne või hilisem annuse kohandamine.

Lapsed

Puudulik saadaolev informatsioon ei võimalda anda annustamissoovitusi lastele.

Manustamisviis

Karboplatiini on lubatud kasutada üksnes intravenoosse manustamistee kaudu.

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

Ohtlike ainete ettevalmistamisel ja manustamisel tuleb rakendada ohutusalasid meetmeid. Ravimit võib ette valmistada ainult preparaadi ohutu käsitlemise alal ettevalmistuse saanud töötaja, kes kannab kaitsekindaid, näomaski ja kaitseriietust.

4.3 Vastunäidustused

Karboplatiin on vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb:

- ülitundlikkus toimeaine või teiste plaatinat sisaldavate ravimite suhtes;
- raske müelosupressioon;
- veritsevad kasvaja;
- eelnev raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min), välja arvatud juhul, kui nii arst kui ka patsient leiavad, et ravist saadav võimalik kasu kaalub üles sellega kaasnevad riskid;
- kollapalaviku vaktsiini samaaegne kasutamine (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused

Karboplatiini peab manustama kasvajakavastase ravi läbiviimise kogemusega arsti järelevalve all. Tuleb regulaarselt kontrollida verepilti, neeru- ja maksafunktsiooni ning lõpetada ravimi manustamine, kui täheldatakse luuüdi ebanormaalset supressiooni või maksa- või neerufunktsiooni kõrvalekaldeid.

Ravi õnnestumiseks ja võimalike tüsistuste raviks peavad diagnostika- ja ravivahendid olema valmis ja käepärast.

Hematoloogiline toksilisus

Karboplatiini infusioone ei tohi korrata sagedamini kui üks kord kuus tavatingimustes. Leukopeenia, neutropeenia ja trombotsütopeenia on annusest sõltuvad ja annust piiravad kõrvaltoimed. Perifeersetes vererakkude arvu tuleb kontrollida tihti karboplatiini süsteravi ajal ning toksilisuse ilmnemisel, kuni sellest paranemiseni. Patsientidel, kes saavad karboplatiini süsteid monoteerapiana, langevad vererakkude väärtused minimaalsele tasemele mediaanselt 21. päeval ning patsientidel, kes saavad karboplatiini süsteid kombineeritult teiste keemiaravimitega, mediaanselt 15. päeval.

Üldjuhul ei tohi karboplatiini ravikuuri süsteid korrata enne leukotsüütide, neutrofiilide ja vereliistakute arvu normaliseerumist. Ravi ei tohi korrata enne 4 nädala möödumist eelmisest karboplatiini kuurist ja/või neutrofiilide arvu taastumist tasemele vähemalt 2000 rakku/mm³ ja trombotsüütide arvu taastumist tasemele vähemalt 100 000 rakku/mm³.

Aneemia on sageli esinev ja kumuleeruv, nõudes väga harvadel juhtudel vereülekannet.

Hemolüütilis-ureemiline sündroom (HUS)

Hemolüütilis-ureemiline sündroom (HUS) on eluohtlik kõrvaltoime. Karboplatiini manustamine tuleb lõpetada kohe, kui tekivad mis tahes esmased mikroangiopaatilise hemolüütilise aneemiaga sobivad nähud, nagu kiiresti langev hemoglobiini sisaldus koos samaaegse trombotsütopeeniaga ning seerumi bilirubiini, kreatiniini, vere ureaalämmastiku või LDH tõus. Neerupuudulikkus ei pruugi olla pöörduv ravi lõpetamisel ja patsient võib vajada dialüüsi.

Müelosupressioon kulgeb raskemini patsientidel, kes on saanud varasemat keemiaravi (eeskätt tsisplatiiniga) ja/või neerufunktsiooni kahjustuse korral. Nendes patsiendirühmades tuleb süstitava karboplatiini algannuseid asjakohaselt vähendada (vt lõik 4.2) ning tähelepanelikult jälgida toimeid, teostades ravikuuride vahel sageli vereanalüüse.

Karboplatiini süsteravi kombineerimisel teiste müelosupressiivsete raviviisidega tuleb ravi planeerimisel olla eriti hoolikas annuste ja annustamisegaade määramisel, et minimeerida võimalikke kõrvaltoimeid.

Raske müelosupressiooniga patsiendid võivad vajada toetavat transfusioonravi.

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

Ägeda promüelotsüüt leukeemia ja müelodüsplastilise sündroomi/ägeda müeloidleukeemia juhtumitest on teatatud aastaid pärast ravi lõppu karboplatiini ja teiste kasvajakasvatuste ainetega.

Samaaegse keemiaravi mõjule võivad liituda müelosupressiivsed toimed. Raske ja püsiva müelosupressiooniga patsientidel on suur risk infektsioonide komplikatsioonide tekkeks, mis võivad lõppeda surmaga (vt lõik 4.8). Sellise kõrvaltoime tekkimisel tuleb katkestada karboplatiini annustamine ja kaaluda annuse modifitseerimist või ravi lõpetamist.

Maksa- ja/või neerupuudulikkus

Karboplatiin võib põhjustada neeru- ja maksafunktsiooni kahjustust. Karboplatiini väga suurte (monoterapias soovitatust ≥ 5 korda suuremad) annuste manustamine on põhjustanud maksa- ja/või neerufunktsiooni raskeid kõrvalekaldeid. Ei ole selge, kas patsiendi adekvaatne hüdratsioon võib vähendada nefrotoksilisust. Neeru- või maksafunktsiooni analüüsides mõõduka kuni raske kõrvalekalde esinemisel tuleb annust vähendada või ravi lõpetada (vt lõik 4.8).

Neerukahjustusega patsientidel on karboplatiini toime hematopoesile enam väljendunud ja kestab kauem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Selles riskirühmas tuleb ravi karboplatiiniga 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).

Neerufunktsiooni kahjustus on tõenäolisem patsientidel, kellel on varem ravi tagajärjel tsisplatiiniga esinenud nefrotoksilisus.

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.

Allergilised reaktsioonid

Sarnaselt teistele platinat sisaldavate ravimitega võib esineda allergilisi reaktsioone, kõige sagedamini infusiooni ajal, mille tõttu võib olla vajalik katkestada infusioon 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. Platinapreparaatide puhul on teatatud ristreaktsioonidest, mis mõnikord on lõppenud surmaga (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Patsiente tuleb võimalike allergiliste reaktsioonide suhtes hoolikalt jälgida ning rakendada asjakohast toetavat ravi, sh antihistamiinsete preparaatide, adrenaliini ja/või glükokortikosteroidide manustamine.

Toksilisuse esinemine ja raskus on tõenäoliselt suurem patsientidel, kes on eelnevalt oma haiguse tõttu saanud intensiivset ravi, kelle sooritusvõime on halb ja kelle haigus on aastate jooksul edasi arenenud. Enne ravi karboplatiiniga, ravi ajal ja pärast seda tuleb kontrollida neerufunktsiooni näitajaid.

Neurotoksilisus

Kuigi perifeerse neurotoksilisuse esinemissagedus on üldjuhul sage ja see on kerge, piirdudes paresteesia ning kõõlusperioostaalreflekside nõrgenemisega, suureneb selle esinemissagedus patsientidel, kes on vanemad kui 65-aastased ja/või on varem saanud ravi tsisplatiiniga. Neid patsiente tuleb jälgida ja teostada neuroloogilisi läbivaatusi regulaarsete ajavahemike järel.

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.

Pöörduv posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom (RPLS)

Patsientidel, kes saavad karboplatiini kombinatsioonis keemiaraviga, on teatatud pöörduva posterioorse leukoentsefalopaatia sündroomi (*Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome*, RPLS) juhtudest. RPLS on harvaesinev, pärast ravi lõpetamist pöörduv, ent kiiresti arenev neuroloogiline seisund, mis võib hõlmata krampe, hüpertensiooni, peavalu, segasust, pimedaks jäämist ning teisi nägemis- ja neuroloogilisi häireid (vt lõik 4.8). RPLS diagnoosi aluseks on kinnitav ajuskaneeringu tulemus (eelistatult MRI - magnetresonantsuuring).

Ototoksilisus

Ravi ajal karboplatiiniga on teatatud kuulmiskahjustustest.

Ototoksilisus lastel

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 teatatud tuumori lüüsi sündroomist pärast karboplatiini kasutamist monoterapiiana või kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega. Tuumori lüüsi sündroomi suurema tekkeriskiga patsiente, näiteks kõrgema proliferatsiooni astmega või suure kasvajakoomusega ja tsütotoksiliste ainete suhtes kõrge tundlikkusega patsiente, tuleb hoolikalt jälgida ja võtta kasutusele sobivad ettevaatusabinõud.

Kasutamine eakatel

Karboplatiini ja tsüklofosfamiidi kombineeritud ravi uuringutes esines karboplatiiniga ravi saanud patsientidel rasket trombotsütopeeniat palju tõenäolisemalt eakatel kui noorematel patsientidel. Kuna eakatel on tihti neerufunktsioon langenud, tuleb annuse määramisel võtta arvesse neerufunktsiooni (vt lõik 4.2).

Vaktsineerimised

Manustades elusvaktsiine või nõrgestatud elusvaktsiine patsientidele, kelle immuunsus on langenud kemoterapeutikumide, sh karboplatiini tõttu, võib tulemuseks olla tõsine või surmaga lõppev infektsioon. Karboplatiiniga ravi saavate patsientide vaktsineerimist elusvaktsiiniga tuleb vältida. Surmatud või inaktiveeritud vaktsiine tohib küll manustada, kuid nende vaktsiinide 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). Alumiinium reageerib karboplatiini süstelahusega, põhjustades sademe teket ja/või tõhususe kaotust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Karboplatiini kasutamisel koos teiste müelosupressiivsete ravimitega või kiiritusraviga võib karboplatiini ja/või teiste ravimite müelosupressiivne toime tugevneda.

Teiste nefrotoksiliste ravimite samaaegne kasutamine võib karboplatiini renaalse kliirensi aeglustumise tõttu raskendada ja pikendada müelotoksilisust.

Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud

- Kollapalaviku vaktsiin: risk vaksineerimisjärgseks surmaga lõpevaks generaliseerunud haigestumiseks (vt lõik 4.3).

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

- Nõrgestatud elusvaktsiinid (välja arvatud kollapalaviku vaktsiin): risk süsteemse, potentsiaalselt surmaga lõppeva haiguse tekkeks. See risk on suurem isikutel, kellel olemasoleva haiguse tõttu on juba eelnevalt tegemist immuunsuse langusega. Kasutage inaktiveeritud vaktsiine, kui need on olemas (poliomüeliit).
- Fenütoiin, fosfenütoiin - risk krampide intensiivistumiseks, mille põhjuseks on fenütoiini seedetraktist imendumise vähenemine tsütotoksilise ravimi toimele ning risk tsütotoksilise ravimi toksilisuse suurenemiseks või toime kadumiseks seoses fenütoiini suurenenud metabolismiga maksas.

Samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik

- Kelaativad ained - nõrgendavad karboplatiini toimet.
- Tsüklosporiin (ja ekstrapoleerides ka takroliimus ning siroliimus): liigne immunosupressioon koos lümfoproliferatsiooni riskiga.
- Aminoglükosiidid: karboplatiini samaaegsel kasutamisel koos aminoglükosiidi tüüpi antibiootikumidega tuleb arvestada kumulatiivse nefro- ja ototoksilisusega, seda eeskätt raske neerukahjustusega patsientide puhul.
- Lingudiureetikumid: karboplatiini samaaegsel kasutamisel koos lingudiureetikumidega tuleb arvestada kumulatiivse nefro- ja ototoksilisusega.
- Kasvajaliste haiguste korral suurenenud tromboosiriski 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. Seetõttu on nõutav, et VKA patsientide antikoagulantravi korral suurendataks INR väärtuste kontrollimise sagedust. Varfariini ja karboplatiini samaaegsel ravil on soovitatav ettevaatus ja sagedasem INR kontrollimine, sest on teatatud INR väärtuse suurenemisest.

Karboplatiin võib anda koostoimeid alumiiniumiga, moodustades musta sadet. Selle ravimi ettevalmistamisel ega manustamisel ei ole lubatud kasutada nõelu, süstlaid, kanüüle ja i.v. manustamissüsteeme, mis sisaldavad alumiiniumist detaile, mis võivad kokku puutuda karboplatiiniga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rasedale süstitud karboplatiin võib põhjustada lootekahjustusi. Rottidel, kellele manustati ravimit organogeneesi perioodil, ilmnes karboplatiini süstelahuse embrüotoksilisus ja teratogeensus. Rasedatel ei ole kontrollitud uuringuid läbi viidud.

Kui ravimit kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub ravi ajal selle ravimiga, tuleb patsienti teavitada võimalikust ohust lootele. Fertiilses eas naistele peab soovitama rasestumisest hoiduda.

Imetamine

Ei ole teada, kas karboplatiin eritub inimese rinnapiima.

Kui imetamise ajal tekib ravivajadus, tuleb imetamine lõpetada.

Fertiilsus

Antineoplastilist ravi saavatel patsientidel esineb sugunäärmete töö pärssimist, mille tulemuseks on amenorröa või azoospermia. Need toimed on ilmselt sõltuvad ravimi annusest ja ravi pikkusest ning võivad olla pöördumatud. Munandite või munasarjade funktsiooni kahjustuse ulatust on raske ennustada, sest sageli kasutatakse korraga mitmeid antineoplastilisi ravimeid, mis raskendab erinevate toimeainete mõju hindamist.

Karboplatiiniga ravi saavatele meestele tuleb soovitada ravi ajal ja kuni 6 kuu jooksul pärast ravi mitte eostada last ning kaaluda sperma külmutamist enne ravi, kuna ravi karboplatiiniga võib põhjustada pöördumatut viljatust.

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naistele tuleb soovitada, et nad hoiduksid rasestumisest. Karboplatiini ei tohi kasutada rasedatel ega fertiilses eas naistel, kes võiksid rasestuda, välja arvatud juhul, kui eeldatav kasu emale kaalub üles võimalikud riskid lootele.

Kui ravimit kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub ravi ajal selle ravimiga, tuleb patsienti teavitada võimalikest ohtudest lootele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Siiski võib karboplatiin põhjustada iiveldust, oksendamist, nägemishäireid ja ototoksilisust; seetõttu 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 süsteravi monoterapiiana ning turuletulekujärgne kogemus.

Loetelu on koostatud vastavalt organsüsteemi klassile, MedDRA eelsterminile ja esinemissagedusele, mis vastab järgmisele esinemissageduste kategooriatele:

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
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	Sage	Infektsioonid*
	Teadmata	Pneumoonia
<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajakud (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</i>	Aeg-ajalt	Raviga seotud sekundaarsed pahaloomulised kasvajakud
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Väga sage	Trombotsütopeenia, neutropeenia, leukopeenia,

		aneemia
	Sage	Hemorraagia*
	Harv	Febriilne neutropeenia
	Teadmata	Hemolüütilis-ureemiline sündroom, luuüdi puudulikkus
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Sage	Ülitundlikkus, anafülaktoidset tüüpi reaktsioon
	Harv	Anafülaksia, anafülaktiline šokk, angioödeem
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Väga sage	Hüperurikeemia
	Harv	Hüponatreemia, anoreksia
	Teadmata	Dehüdratsioon, tuumori lüüsi sündroom
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	Perifeerne neuropaatia, paresteesia, kõõlusperiostaalreflekside nõrgenemine, sensoorsed häired, düsgeusia
	Väga harv	Tserebrovaskulaarne sündmus*
	Teadmata	Pöörduv posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom (RPLS)
<i>Silma kahjustused</i>	Sage	Nägemishäired. Harvadel juhtudel nägemiskaotus
	Harv	Nägemisnärv põletik
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	Väga sage	Kuulmisteravuse subkliiniline langus, mis seisneb kõrgsagedusvahemiku (4000...8000 Hz) kuulmiskaotuses
	Sage	Tinnitus, ototoksilisus
<i>Südame häired</i>	Sage	Kardiovaskulaarne häire*
	Väga harv	Südamepuudulikkus*
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Väga harv	Emboolia*, hüpertensioon, hüpotensioon
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Sage	Respiratoorne häire, interstitsiaalne kopsuhaigus, bronhospasm
<i>Seedetrakti häired</i>	Väga sage	Oksendamine, iiveldus, kõhuvalu
	Sage	Kõhulahtisus, kõhukinnisus, limaskestade kahjustus
	Teadmata	Stomatiit, pankreatiit
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Harv	Raske maksafunktsiooni häire
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage	Alopeetsia, nahakahjustus, urtikaaria, erütematoosne lööve, kihelus
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	Sage	Lihaskahjustus
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Sage	Kusesuguteede häire
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Väga sage	Asteenia
	Sage	Gripilaadne sündroom
	Aeg-ajalt	Palavik ja külmavärinad ilma infektsiooni tunnusteta, süstekoha nekroos, süstekoha reaktsioon, süstekoha extravasatsioon, süstekoha erütem, halb enesetunne
<i>Uuringud</i>	Väga sage	Renaalse kreatiini kliirensi vähenemine, vere ureasisalduse tõus, alkaalse fosfaasi sisalduse suurenemine veres, aspartaaminotransferaasi aktiivsuse tõus, kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides, naatriumi sisalduse vähenemine veres, kaaliumi sisalduse vähenemine veres, kaltsiumi sisalduse vähenemine veres, magneesiumi sisalduse vähenemine veres
	Sage	Bilirubiini sisalduse suurenemine veres,

		kreatiniini sisalduse suurenemine veres, kusihaape sisalduse suurenemine veres
--	--	---

* Fataalsed < 1%, selle < 1% hulka kuuluvateks fataalseteks kardiovaskulaarseteks tüsistusteks olid südamepuudulikkus, emboolia ja tserebrovaskulaarne tüsistus kombineerituna.

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

Karboplatiini mono- või kombinatsioonravi järgselt on teatatud sekundaarsetest pahaloomulistest seisunditest (sh promüelotsütaarne leukeemia, mis tekkis 6 aastat pärast monoravi karboplatiiniga ja eelnevat kiiritusravi), mille põhjuslik seos ei ole kindlaks tehtud.

Hematoloogia

Müelosupressioon on karboplatiini süstelahuse annust piiravaks toksilisuseks. Ravieelsete normväärtustega patsientidel esineb trombotsütopeeniat vereliistakute hulgaga alla 50 000/mm³ 25%-l patsientidest, neutropeeniat granulotsüütide hulgaga alla 1000/mm³ 18%-l patsientidest ja leukopeeniat vere valgeliblede hulgaga alla 2000/mm³ 14%-l patsientidest. Madalaimad väärtused esinevad tavaliselt 21. päeval.

Müelosupressioon võib olla väljendunud kui karboplatiini süsteravi kombineeritakse teiste müelosupressiivsete komponentide või raviviisidega.

Müelotoksilisus on raskem varasemat ravi saanud patsientidel, eriti patsientidel kellel varasem ravi toimus tsisplatiiniga ja patsientidel, kellel neerufunktsioon on kahjustunud. Leukopeenia ja trombotsütopeenia on olnud väljendunud ka halva sooritusvõimega patsientidel. Need toimed, ehkki tavaliselt pöörduvad, on põhjustanud infektsioone ja hemorraagilisi tüsistusi vastavalt 4% ja 5% karboplatiini süsteravi saanud patsientidest. Need tüsistused lõppesid surmaga vähem kui 1% patsientidest.

15%-l ravieelselt normväärtustega patsientidest täheldati aneemiat koos hemoglobiini väärtustega alla 8 g/dl. Aneemia esinemissagedus suurenes koos karboplatiini süstelahuse ekspositsiooni suurenemisega.

Immuunsüsteemi häired

Allergilised reaktsioonid

Anafülaksia tüüpi reaktsioonid, mis mõnikord põhjustavad surma, võivad esineda kõige sagedamini esimestel minutitel pärast ravimpreparaadi süstimist: näo turse, düspnoe, tahhükardia, vererõhu langus, urtikaaria, anafülaktiline šokk, bronhospasm (vt lõik 4.4).

Sarnaseid reaktsioone on täheldatud ka pärast teiste plaatinat sisaldavate preparaatide manustamist ja neid saab kontrolli all hoida sobiva toetava raviga.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Elektrolüüdid

Naatriumi-, kaaliumi-, kaltsiumi- ja magneesiumitaseme langus seerumis esineb vastavalt 29%, 20%, 22% ja 29% patsientidest. Eeskätt on teatatud varajase hüponatreemia juhudest. Elektrolüütide kadu on väike ning enamasti ei kaasne mingeid kliinilisi sümptomeid.

Neuroloogilised häired

4% patsientidest on pärast karboplatiini süsteravi esinenud perifeerseid neuropaatiid (peamiselt paresteesiad ja kõõlusperiostaalreflekside nõrgenemine). Risk on ilmselt suurem üle 65-aastastel patsientidel ja varasemalt tsisplatiiniga ravi saanud patsientidel, samuti neil, kes saavad pikaajalist karboplatiini süsteravi.

Kliiniliselt olulisi sensoorseid häireid (st nägemishäired ja maitsetundlikkuse muutused) on esinenud 1% patsientidest.

Neuroloogiliste kõrvaltoimete üldine esinemissagedus on ilmselt suurenenud patsientidel, kes saavad karboplatiini süsteravi osana kombineeritud ravist. See võib olla seotud ka pikema kumulatiivse ekspositsiooniga.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Ototoksilisus: Audiomeetrilistel uuringutel leiti 15%-lise esinemissagedusega kuulmisaparaadi kahjustusi väljaspool kõne kuuldavusvahemikku, kahjustused jäid kõrgsagedusvahemikku (4000...8000 Hz). Väga harvadel juhtudel on teatatud kuulmislangusest.

Patsientidel, kellel esineb kuulmisaparaadi kahjustus varasema ravi tõttu tsisplatiiniga, on ravi ajal karboplatiiniga mõnikord esinenud kuulmisfunktsiooni edasist halvenemist.

Seedetrakti häired

Oksendamist esineb 65%-l patsientidest, kellest ühel kolmandikul kulgeb see raskelt. Lisaks esineb veel 15%-l iiveldust. Varasemat ravi (eeskätt tsisplatiiniga) saanud patsientidel on suurem kalduvus oksendamiseks.

Iiveldus ja oksendamine tekivad tavaliselt 6...12 tundi pärast karboplatiini manustamist.

Need toimed taanduvad tavaliselt 24 tunni jooksul pärast ravi ning üldjuhul alluvad ennetavale antiemeetilisele ravile. Oksendamise tõenäosus on suurem, kui karboplatiini süsteravi teostatakse kombineeritult teiste emetogeensete komponentidega.

Ülejäänud seedetrakti kaebused olid valu 8%-l patsientidest ja kõhulahtisus ning kõhukinnisus 6%-l patsientidest.

Maksa ja sapiteede häired

Ravieelselt normväärtustega patsientidel täheldati maksa funktsionaalseid muutusi, sh üldbilirubiinitaseme tõusu 5%-l, SGOT aktiivsuse tõusu 15%-l ja alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõusu 24%-l patsientidest. Need muutused olid üldjuhul kerged ja ligikaudu pooltel patsientidest pöörduvad. Vähesel hulgal patsientidel, kes said karboplatiini süsteravi väga suurtes annustes ning kellel teostati autoloogse luuüdi transplantatsioon, esines maksafunktsiooni analüüside tulemustes olulist aktiivsuse tõusu.

Harv: karboplatiini suurte annustega on teatatud maksarakkude akuutse, fulminantse nekroosi juhtudest.

Neerude ja kuseteede häired

Tavalistes annustes manustatuna on aeg-ajalt esinenud neerufunktsiooni kõrvalekaldeid, vaatamata asjaolule, et karboplatiini süsteravi manustati ilma suuremahulise hüdreerimiseta ja/või diureesi forsseerimiseta. Seerumi kreatiniini tõus esines 6%-l patsientidest, vere urea lämmastiku tõus 14%-l ja kusi happetaseme tõus 5%-l patsientidest. Need muutused on tavaliselt kerged ja pöörduvad peaaegu pooltel patsientidest. Kõige tundlikumaks neerufunktsiooni mõõdikuks on osutunud kreatiniini kliirens karboplatiini süsteravi saanud patsientidel. Karboplatiini süsteravi jooksul vähenes kreatiniini kliirensi väärtus kahekümne seitsmel protsendil (27%) patsientidest, kellel kreatiniini kliirensi väärtus oli ravieelselt 60 ml/min või suurem. Nefrotoksilisuse esinemissagedus ja raskusaste võivad olla suuremad patsientidel, kellel neerufunktsioon on häirunud juba enne ravi karboplatiiniga. 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.

Muud kõrvaltoimed

Sekundaarsete ägedate pahaloomuliste kasvajate tekkest on teatatud pärast karboplatiini sisaldavate kombineeritud tsütostaatiliste ravimite kasutamist.

Aeg-ajal on täheldatud alopeetsiat, palavikku ja külmavärinaid, mukosiiti, asteeniat, halba enesetunnet, düsgeusiat.

Üksikjuhtudel on teatatud hemolüütilis-ureemilisest sündroomist.

Üksikjuhtudel on teatatud kardiovaskulaarsetest tüsistustest (südamepuudulikkus, emboolia) ja ajuveresoonkonna tüsistustest.

On teatatud hüpertensiooni juhtudest.

Paiksed reaktsioonid

On teatatud reaktsioonidest süstekohal (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

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 ≥ 500 /mikroliitris 8...14 päeva pärast (mediaan 11 päeva) ja trombotsüütide sisaldus langes väärtuseni $\geq 25\ 000$ /mikroliitris 3...8 päeva pärast (mediaan 7 päeva).

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

Üleannustamise ravi

Karboplatiini üleannustamisel puudub teadaolev antidoot. Üleannustamise eeldatavad tüsistused on seotud müelosupressiooniga ning neeru- ja maksatalitluse häiretega ja kuulmisega. Hematoloogiliste kõrvaltoimete ravis võivad olla tõhusad luuüdi siirdamine ning trombotsüütide ja vere ülekanded. Karboplatiini süstelahuse kasutamist soovitatavast suuremates annustes on seostatud nägemise kaotusega (vt lõik 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, plaatinaühendid, ATC-kood: L01XA02.

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

Karboplatiinil on tsisplatiiniga võrreldav toime paljudesse 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 superhelikaalses konformatsioonis, mis vastavad "DNA lühenemiseefektile".

Lapsed

Lapsipsüüsiidid: ohutus ja efektiivsus lastel ei ole kindlaks tehtud (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Korduv annustamine neljal järjestikusel päeval ei põhjustanud plaatina kumuleerumist plasmas.

Biotransformatsioon

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

Eritumine

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

Lastel erineb karboplatiini kliirens 3 kuni 4 korda (vt lõigud 4.2 ja 4.4). 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 ultrafiltreeritava plaatina plasmakontsentratsiooni vahel. Lineaarset seost annusega näitab ka kogu plaatina plasmakontsentratsiooni ja aja suhte kõvera alune pindala tingimustes, kui kreatiniini kliirens on ≥ 60 ml/min.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel on karboplatiin osutunud embrüotoksiliseks ja teratogeenseks. Karboplatiin on mutageenne *in vivo* ja *in vitro* ja kuigi selle kartsinogeenset toimet ei ole uuritud, on sarnase toimemehhanismiga ja mutageensusega ained kartsinogeensed.

Toksilisuse uuringutes on näidatud, et karboplatiini ekstravasaalne manustamine põhjustab kudede nekroosi.

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, kanüüle ega i.v. manustamissüsteeme, mis võivad karboplatiiniga kokku puutuda. Sade võib vähendada kasvavavastast toimet.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata pakend

2 aastat

Pärast lahjendamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus pärast lahjendamist 5% glükoosi lahuses on tõestatud 96 tunni jooksul temperatuuridel 2°C kuni 8°C ja 20°C kuni 25°C.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus pärast lahjendamist 0,9% naatriumkloriidi lahuses on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C kuni 8°C ja 8 tunni jooksul temperatuuril 20°C kuni 25°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

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

Pärast lahjendamist: Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml/15 ml/45 ml/60 ml lahuse kontsentrati värvitus I tüüpi klaasviaalis, mis on suletud *fluorotec* kummist korgiga ja vastavalt ravimi tugevusele roheline/sinise/punase või kollase alumiiniumist klõpsuga korgikattega. Iga viaal võib olla mässitud kilesse ning võib, aga ei pruugi olla pakendatud plastkonteinerisse.

Pakendi suurus:

1 viaal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

See preparaat on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Kogu kasutamata infusioonilahus tuleb ära visata.

Lahjendamisjuhised

Enne infusiooni alustamist tuleb ravim lahjendada 5% glükoosi süstelahuses või 0,9% naatriumkloriidi süstelahuses kuni kontsentratsioonini 0,5 mg/ml (500 mikrogrammi/ml).

Enne manustamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida sademe ja värvimuutuste suhtes. Lahust tohib kasutada vaid juhul, kui see on läbipaistev ja ei sisalda nähtavaid osakesi.

Juhendid kasvavavastaste ainete ohutuks käsitlemiseks:

1. Karboplatiini võivad manustamiseks ette valmistada ainult isikud, kes on kemoterapeutikumide ohutuks käsitlemiseks saanud eriväljaõppe.
2. Ravimit võib käsitleda ainult selleks ettenähtud kohas.
3. Tuleb kanda sobivaid kaitsekindaid, näomaski ja kaitserõivastust.
4. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid vältimaks ravimi juhuslikku sattumist silma. Juhul kui ravim sattus silma, loputada silmi veega ja/või füsioloogilise lahusega.
5. Rasedad ei tohi tsütotoksilisi aineid käsitseda.
6. Tsütotoksiliste ainete ettevalmistamisel kasutatud vahendite (süstlad, nõelad jne) äraviskamisel tuleb rakendada adekvaatseid ettevaatusmeetmeid ja olla hoolikas. Ülejäänud materjal ja orgaanilised jäätmelained tuleb asetada topeltkinnitusega polüetüleenkotti ja tuhastada temperatuuril 1000°C.
7. Tööpind tuleb katta ühekordseks kasutamiseks mõeldud plastipõhjalise absorbeeriva paberiga.
8. Kõikide süstalde ja süsteemide sulgemiseks kasutage Luer-Lock kinnitust. Rõhu vähendamiseks ja aerosooli tekke minimeerimiseks on soovitatav kasutada suuri nõelu. Aerosooli teket saab vähendada ka ventilatsiooninõela kasutades.

Saastumine

Carboplatin Kabi 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.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa
Poola

8. MÜÜGILOA NUMBER

777812

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01.03.2012
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.01.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

oktoober 2019