

 29. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Carboplatin ”Fresenius Kabi”, koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

1. **D.SP.NR.**

 27598

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

 Carboplatin ”Fresenius Kabi”

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 10 mg carboplatin.

Hvert 5 ml hætteglas indeholder 50 mg carboplatin.

Hvert 15 ml hætteglas indeholder 150 mg carboplatin.

Hvert 45 ml hætteglas indeholder 450 mg carboplatin.

Hvert 60 ml hætteglas indeholder 600 mg carboplatin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

 Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

 En klar, farveløs til bleggul opløsning uden synlige partikler.

 pH: 5,0-7,0.

 Osmolalitet: 200-300 mOsm/kg.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

 Carboplatin ”Fresenius Kabi” er indiceret til behandling af:

1. Fremskreden ovariekarcinom af epitelial oprindelse som:

1. førstelinjebehandling
2. andenlinjebehandling, hvor andre behandlinger ikke har været effektive

 2. Småcellet karcinom i lungerne

* 1. **Dosering og administration**

 Dosis og indgivelse

 Carboplatin ”Fresenius Kabi” bør kun indgives intravenøst. Den anbefalede dosis carboplatin til voksne patienter, der ikke før er behandlet og har normal nyrefunktion, dvs. kreatininclearance > 60 ml/min, er 400 mg/m² administreret som en kortvarig intravenøs enkeltdosis ved 15 til 60 minutters infusion. Alternativt kan Calvert-formlen herunder anvendes til at fastsætte dosis:

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **AUC-mål** | **Planlagt kemoterapi** | **Patientens behandlingsstatus** |
| 5- 7 mg/ml x min | carboplatin som monoterapi | Ikke behandlet før |
| 4- 6 mg/ml x min | carboplatin som monoterapi | Behandlet før |
| 4- 6 mg/ml x min | carboplatin plus cyclophosphamid | Ikke behandlet før |

 Bemærk: Når Calvert-formlen anvendes, beregnes den totale dosis carboplatin i mg og ikke i mg/m². Calvert-formlen bør ikke anvendes til patienter, der tidligere har modtaget omfattende behandling\*\*.

\*\* Patienter betragtes som tidligere omfattende behandlet, hvis de har været behandlet med følgende lægemidler:

* Mitomycin C
* Nitrosourea
* Kombinationsbehandling med doxorubicin/cyclophosphamid/cisplatin
* Kombinationsbehandling med 5 eller flere lægemidler
* Radioterapi ≥ 4500 rad, fokuseret i et område på 20 x 20 cm eller på mere end et område.

Behandling med carboplatin bør afbrydes, hvis tumoren ikke reagerer, ved progressiv sygdom og/eller der opstår bivirkninger, patienten ikke kan tåle.

Behandling bør ikke gentages før 4 uger efter den forudgående behandling med carboplatin, og/eller når neutrofiltallet er mindst 2.000 celler/mm3 og blodpladetallet er på mindst 100.000 celler/mm3.

Det anbefales at sænke startdosis med 20-25 % hos de patienter, der har risikofaktorer som forudgående myelosuppressiv behandling og lav performance status (ECOG-Zubrod 2-4 eller Karnofsky under 80).

Det anbefales at fastlægge den hæmatologiske nadir gennem ugentlige blodprøver i de indledende behandlingsfaser med carboplatin til anvendelse ved senere dosisjustering.

Kanyler og infusionssæt, der indeholder aluminiumsdele, der kan komme i kontakt med carboplatin, må ikke anvendes til tilberedning eller administration. Aluminium reagerer med carboplatin infusionsvæske og kan forårsage præcipitatdannelse og/eller tab af styrke.

De sikkerhedsmæssige foranstaltninger for farlige stoffer skal overholdes ved forberedelse og administration. Forberedelsen må kun udføres af personale, som er blevet trænet i sikker brug af beskyttelseshandsker, ansigtsmaske og beskyttende tøj.

Nyreinsufficiens

Patienter med kreatininclearance på under 60 ml/min har øget risiko for alvorlig myelosuppression. Hyppigheden af alvorlig leukopeni, neutropeni eller thrombocytopeni har været fastholdt på omkring 25% med følgende dosisanbefalinger:

Baseline kreatininclearance Initialdosis (Dag 1)

41-59 ml/min 250 mg/m2 i.v.

16-40 ml/min 200 mg/m2 i.v.

På baggrund af utilstrækkelige data er det ikke muligt at anbefale en behandling med carboplatin injektion i patienter med kreatininclearance på 15 ml/min eller mindre.

Alle ovenstående dosisanbefalinger er anvendelige ved den initiale behandling. Dosis bør efterfølgende justeres i henhold til patientens tolerance og det acceptable niveau af myelosuppresion.

Kombinationsbehandling

Optimal anvendelse af carboplatin i kombination med andre myelosuppressive lægemidler kræver dosisjusteringer, så det tilpasses det regime og den tidsplan, der skal følges.

Ældre patienter

Til patienter over 65 år er det nødvendigt at justere dosis i løbet af den første og de efterfølgende behandlinger afhængig af patientens generelle tilstand og nyrefunktion.

Pædiatrisk population

Der foreligger ikke tilstrækkelig information til at kunne anbefale en dosis til børn.

Administrationsmetode

Carboplatin må kun anvendes intravenøst.

Lægemidlet skal fortyndes før infusion. Se afsnit 6.6 vedr. instruktion om fortynding af lægemidlet inden administration.

Sikkerhedsforanstaltninger for farlige stoffer skal overholdes ved forberedelse og administration. Forberedelsen bør udføres af personale, som er trænet i sikker håndtering ved brug af beskyttelsesbriller, ansigtsmaske og beskyttende tøj.

* 1. **Kontraindikationer**

 Carboplatin ”Fresenius Kabi” er kontraindiceret hos patienter, der:

* er overfølsomme over for det aktive stof eller andre platinholdige lægemidler
* lider af svær myelosuppression
* har blødende tumorer
* har eksisterende svær nyreinsufficiens (med kreatininclearance på ≤ 30 ml/min.), medmindre lægen og patienten vurderer, at de mulige fordele ved behandlingen overstiger risikoen.
* samtidig får gul feber vaccine (se pkt. 4.5)
	1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 **Advarsler**

Carboplatin bør kun indgives af personale under overvågning af en kvalificeret læge, som har erfaring med at anvende antineoplastiske stoffer.

Blodtal såvel som nyre- og leverfunktion skal testes jævnlig, og lægemidlet skal seponeres, hvis unormal undertrykkelse af knoglemarven eller unormal nyre- eller leverfunktion er konstateret.

Diagnosticerings- og behandlingsudstyr skal være til rådighed for at styre behandlingen og mulige komplikationer.

**Hæmatologisk toksicitet**

I normale tilfælde bør der mindst være en måneds mellemrum mellem infusioner med carboplatin. Leukopeni, neutropeni og thrombocytopeni er dosisafhængige og dosisbegrænsende. Perifere blodtal skal jævnligt monitoreres i løbet af behandling med carboplatin injektion, og i tilfælde af toksicitet, indtil bedring er opnået. Gennemsnitsdagen for nadir er dag 21 hos patienter, som får enkelt stof carboplatin injektion og dag 15 hos patienter, som får carboplatin injektion i kombination med andre kemoterapeutiske stoffer.

Generelt bør enkelt intermitterende behandlinger med carboplatin ikke gentages før leukocyt, neutrofil-og blodpladetallene er tilbage på normalt niveau. Behandlingen skal ikke gentages før end 4 uger efter den tidligere behandling med carboplatin injektion og/eller indtil neutrofiltallet er mindst 2.000 celler/mm3 og blodpladetallet er mindst 100.000 celler/mm3.

Anæmi er hyppig og kumulativ, men kræver meget sjældent transfusion.

Hæmolytisk-uræmisk syndrom (HUS)

Hæmolytisk-uræmisk syndrom (HUS) er en livstruende bivirkning. Carboplatin skal seponeres ved de første tegn på noget som helst bevis på mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi, såsom hurtigt faldende hæmoglobin med samtidig trombocytopeni, forhøjelse af serumbilirubin, serumkreatinin, blodureanitrogen eller LDH. Nyresvigt er ikke nødvendigvis reversibelt ved seponering af behandlingen, og dialyse kan være nødvendigt.

Alvorligheden af myelosuppresion er øget hos patienter, som tidligere er behandlet (i særdeleshed med cisplatin) og/eller nedsat nyrefunktion. Den initiale carboplatin injektion dosis til disse grupper af patienter skal reduceres til passende niveau (se afsnit 4.2) og effekten skal omhyggeligt monitoreres ved hjælp af jævnlige blodprøver mellem behandlingerne.

Kombinationsbehandling af carboplatin injektion med andre myelosuppresive former for behandling skal planlægges meget nøje med hensyn til dosis og timing for at minimere de additive effekter.

Støttende transfusionsbehandling kan være nødvendig til patienter, som lider af alvorlig myelosuppresion.

Hæmolytisk anæmi med tilstedeværelse af serologiske lægemiddelinducerede antistoffer er rapporteret hos patienter, der blev behandlet med carboplatin. Denne hændelse kan være fatal.

Akut promyelocistisk leukæmi og myelodysplastisk syndrom (MDS)/akut myeloid leukæmi (AML) er blevet rapporteret flere år efter behandling med carboplatin og andre antineoplastiske behandlinger.

Myelosuppressive virkninger kan være additive til myelosuppressive virkninger fra samtidig kemoterapi. Patienter med svær og vedvarende myelosuppression har høj risiko for komplikationer i form af infektion, herunder med fatalt resultat (se pkt. 4.8.). Hvis en eller flere af disse hændelser forekommer, skal dosering med carboplatin afbrydes, og dosisjustering eller seponering skal overvejes.

**Lever- og/eller nyreinsufficiens**

Der kan opstå nyre- og leverinsufficiens i forbindelse med carboplatin. Meget høje doser carboplatin (≥5 gange anbefalet dosis for monoterapi) har givet svære abnormaliteter i lever- og/eller nyrefunktion. Det vides ikke med sikkerhed, om et passende hydreringsprogram kan overvinde virkningerne på nyrefunktionen. Dosisnedsættelse eller afbrydelse af behandling er nødvendig, hvis der opstår moderate til svære ændringer i nyre- eller levertal. (Se pkt. 4.8).

Hos patienter med nedsat nyrefunktion, er virkningen af carboplatin på det hæmatopoietiske system mere udtalt og længerevirkende end hos patienter med normal nyrefunktion. I denne risikogruppe skal behandlingen med carboplatin udføres med særlig omhyggelighed (se afsnit 4.2). Hæmatologisk toksicitet). Selvom der ikke er evidens for, at nefrotoksicitet akkumuleres ved brug af flere stoffer, anbefales det ikke at kombinere carboplatin med aminoglykosider eller andre nefrotoksiske stoffer (se afsnit 4.5).

Nedsættelse af nyrefunktionen er mere sandsynlig hos patienter, som tidligere har oplevet nefrotoksicitet som følge af cisplatinbehandling.

Venookklusiv leversvigt

Tilfælde med hepatisk venookklusiv svigt (sinus-obstruktion syndrom) er blevet rapporteret, hvoraf nogle var fatale. Patienterne bør overvåges for tegn og symptomer på unormal leverfunktion eller portal hypertension, som ikke åbenlyst er et resultat af lever-metastaser.

**Allergiske reaktioner**

Som ved andre platinholdige lægemidler forekommer de allergiske reaktioner oftest i løbet af perfusionen og nødvendiggør et ophør af perfusionen og en passende symptomatisk behandling. Sjældne allergiske reaktioner overfor carboplatin er blevet rapporteret f.eks. erytematøst udslæt, feber uden umiddelbar årsag eller pruritus. Der har været sjældne tilfælde af anafylaksi, angioødem og anafylaktoide reaktioner, herunder bronkospasmer, urticaria og faciale ødemer. Krydsreaktioner, nogle gange fatale, er blevet rapporteret med alle platinholdige stoffer (se pkt. 4.3 og pkt. 4.8).

Patienter bør nøje overvåges for mulige allergiske reaktioner og behandles med passende understøttende behandling, herunder antihistaminer, adrenalin og/eller glukokortikoider.

Forekomsten og alvorligheden af toksiciteten er sandsynligvis større hos patienter, som tidligere har modtaget omfattende behandling for deres sygdom, har en dårlig performance status og er oppe i årene. De renale funktionsparametre skal vurderes før, under og efter carboplatinbehandlingen.

Der er blevet indberettet overfølsomhedsreaktioner med progression til Kounis syndrom (akut allergisk koronararteriospasme, som kan føre til myokardieinfarkt, se pkt. 4.8).

**Neurotoksicitet**

Selvom perifer neurologisk toksicitet generelt er almindelig og mild, begrænset til paræstesi og nedsat refleks i dybtliggende sener, er dets hyppighed øget hos patienter ældre end 65 år og/eller hos patienter, som tidligere er blevet behandlet med cisplatin. Monitorering og neurologiske undersøgelser bør udføres med jævne intervaller.

Visuelle forstyrrelser, inklusive tab af syn, er blevet rapporteret efter brug af carboplatin injektion i højere doser end dem, som anbefales til patienter med nedsat nyrefunktion. Synet kommer helt igen eller til en signifikant grad indenfor uger efter ophør af de høje doser.

Reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom (RPLS)

Der er indberettet tilfælde af reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom (RPLS) hos patienter, der fik carboplatin i kombinationskemoterapi. RPLS er en sjælden neurologisk lidelse, som udvikles hurtigt, og som er reversibel efter behandlingsseponering. Den kan omfatte krampeanfald, hypertension, hovedpine, konfusion, blindhed og andre visuelle og neurologiske forstyrrelser (se pkt. 4.8). Diagnosen RPLS er baseret på bekræftelse ved scanning af hjernen, fortrinsvis MR-scanning (magnetisk resonansscanning).

**Ototoksicitet**

Høreskader er blevet rapporteret ved behandling med carboplatin.

Ototoksicitet hos børn

Ototoksicitet kan være mere udtalt hos børn. Tilfælde af høretab med en forsinket opstart er rapporteret for pædiatriske patienter. Længerevarende audiometrisk follow-up er anbefalet i denne population.

**Tumorlysesyndrom (TLS)**

Erfaringer indhentet efter markedsføring har rapporteret tumorlysesyndrom (TLS) hos patienter efter brug af carboplatin alene eller sammen med andre kemoterapimidler. Patienter med høj risiko for TLS, som f.eks. patienter med en høj proliferationsrate, høj tumorbyrde og høj følsomhed overfor cytotoksiske midler, bør overvåges tæt, og de relevante forholdsregler bør træffes.

**Geriatrisk anvendelse**

I studier, som involverer kombinationsbehandling med carboplatin og cyclophosphamid, havde ældre patienter behandlet med carboplatin større sandsynlighed for at udvikle alvorlig thrombocytopeni end yngre patienter. Da nyrefunktionen ofte er nedsat hos ældre, skal nyrefunktionen tages i betragtning, når dosis bestemmes (se afsnit 4.2).

Vaccinationer

Administration af levende eller svækkede levende vacciner til patienter, som er immunkompromitteret af kemoterapeutiske stoffer så som carboplatin, kan resultere i alvorlige eller fatale infektioner. Vaccination med levende vacciner skal undgås til patienter, som får carboplatin. Dræbte eller inaktiverede vacciner kan indgives. Dog kan responset af sådanne variationer være formindsket.

Andet

Det carcinogene potentiale af carboplatin er ikke blevet undersøgt men lægemiddelstoffer med lignende virkningsmekanisme og mutagenicitet er rapporteret at være carcinogene (se pkt. 5.3). Sikkerhed og effektivitet af carboplatin administration til børn er ikke bevist. Carboplatin kan forårsage kvalme og opkastning. Præ-medicinering med antiemetika er blevet rapporteret at være gavnligt for at reducere forekomsten og intensiteten af disse virkninger.

Aluminiumholdigt udstyr må ikke anvendes ved tilberedelse og indgift af carboplatin (se pkt. 6.2). Aluminium reagerer med carboplatin injektion, som forårsager dannelse af bundfald og/eller tab af styrke.

Der skal træffes passende foranstaltninger for at undgå graviditet under og i mindst 6 måneder efter behandlingen. Mænd skal også tage præventionsforanstaltninger under og i mindst 3 måneder efter behandlingen, da kromosomer i humane spermatozoer kan blive ødelagt på grund af carboplatins mutagene potentiale.

Hvis børn er ønsket, anbefales rådgivning om sædkonservering før påbegyndelse af behandlingen. Gravide kvinder bør undgå at håndtere carboplatin.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Når carboplatinkombineres med andre myelosuppressive lægemidler eller strålebehandling, kan carboplatins og/eller andre lægemidlers myelosuppressive virkning blive mere udtalt. Patienter, der samtidig behandles med andre nefrotoksiske midler har større risiko for at få alvorligere og forlænget myelotoksicitet på grund af carboplatins nedsatte renale clearance.

Samtidig brug er kontraindiceret

* Gul feber vaccine: risiko for dødelig generaliseret vaccinefremkaldt sygdom (se afsnit 4.3).

 Samtidig brug er ikke anbefalet

* Levende svækkede vacciner (undtagen gul feber): risiko for systemisk, muligvis fatal sygdom. Denne risiko øges hos patienter, som allerede er immunsupprimeret på grund af deres underliggende sygdom. Anvend inaktiverede vacciner, hvor de eksisterer (poliomyelitis).
* Fenytoin, fosfenytoin: risiko for eksacerbation af kramper som et resultat af nedsat fenytoin absorption i fordøjelseskanalen pga. det cytotoksiske lægemiddel eller risiko for øget toksicitet eller tab af virkning af det cytotoksiske lægemiddel, som skyldes øget hepatisk metabolisme pga. fenytoin.

 Samtidig brug til særlig overvejelse

* Chelater – nedsat effekt af carboplatin
* Cyclosporin (og ved ekstrapolering tacrolimus og sirolimus): overdreven immunsuppresion med risiko for lymfeproliferation.
* Aminoglykosider: samtidig brug af carboplatin og aminoglykosid-antibiotika skal nøje overvejes på grund af den kumulative nefrotoksicitet og ototoksicitet, særligt hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion.
* Loop-diuretika: samtidig brug af carboplatin og loop-diuretika skal nøje overvejes på grund af den kumulative nefrotoksicitet og ototoksicitet.
* På grund af øget trombotisk risiko i tilfælde af tumorale sygdomme er anvendelse af antikoagulations-behandling hyppig. Den høje intraindividuelle variabilitet af koagulationen under sygdom samt muligheden for interaktion mellem orale antikoagulantia og anticancer kemoterapi kræver øget hyppighed af INR (International Normalised Ratio) monitorering, hvis det besluttes at behandle patienten med orale antikoagulantia. Forsigtighed og hyppigere INR monitorering er anbefalet ved samtidig behandling af warfarin med carboplatin, da øget INR er rapporteret.

Carboplatin kan interagere med aluminium og danne et sort bundfald. Nåle, sprøjter, katetre eller IV-administrationssæt, som indeholder aluminiumdele må ikke komme i kontakt med carboplatin og skal derfor ikke anvendes til forberedelse eller administration af lægemidlet.

* 1. **Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Carboplatin injektion kan forårsage fosterskader ved administration til en gravid kvinde.

Carboplatin injektion har vist sig at være embryotoksisk og teratogent i rotter, som fik stoffet i løbet af organogenesen. Der er ikke udført kontrollerede studier på gravide kvinder.

Hvis lægemidlet anvendes under graviditet eller hvis patienten bliver gravid, imens lægemidlet anvendes, skal patienten underrettes om den potentielle fare for fosteret. Kvinder i den fødedygtige alder skal bruge effektiv prævention under og i mindst 6 måneder efter behandlingen.

Amning

Det vides ikke, om carboplatin injektion udskilles i modermælk.

Hvis behandling bliver nødvendig i løbet af ammeperioden, skal amningen ophøre.

Fertilitet

Gonadal undertrykkelse resulterende i amenorrhea eller azospermia kan forekomme hos patienter, som får antineoplastisk behandling. Disse virkninger forekommer at være relateret til dosis og behandlingens varighed og kan være irreversible. Det er kompliceret at forudsige graden af funktionsnedsættelse i ovarie og testikler ved samtidig brug af kombinationer af flere forskellige antineoplastiske stoffer, som gør det vanskeligt at vurdere virkningen af det individuelle stof.

Carboplatin er genotoksisk. Mandlige patienter i den seksuelt modne alder, der behandles med carboplatin, anbefales ikke at gøre en kvinde gravid under og i mindst 3 måneder efter behandlingen, og om at søge rådgivning vedrørende konservering af sperma forud for behandling på grund af risikoen for irreversibel infertilitet som følge af behandling med carboplatin.

Kvinder i den fødedygtige alder:

 Kvinder i den fødedygtige alder skal rådes til at undgå graviditet. Carboplatin må ikke anvendes af gravide kvinder eller kvinder i den fødedygtige alder, som kan blive gravide med mindre, at de potentielle fordele for moderen overstiger de potentielle risici for fosteret. Hvis dette stof anvendes i løbet af graviditeten eller hvis patienten bliver gravid i løbet af behandlingen, skal patienten informeres om potentielle skade af fosteret.

* 1. **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

 Ingen undersøgelser er udført vedr. effekten på evnen til at køre eller betjene maskiner. Carboplatin kan dog forårsage kvalme, opkastning, synsforstyrrelser og ototoksicitet. Patienter bør derfor advares om disse tilstandes mulige virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

* 1. **Bivirkninger**

 Hyppigheden af rapporterede bivirkninger er baseret på en kumulativ database over 1.893 patienter, som har fået carboplatin injektion som enkelt stof og post-marketing erfaringer.

 Listen er præsenteret efter systemorganklasse, fortrukne MedDRA termer og hyppighed ved følgende hyppighed-kategorier:

Følgende hyppigheder er anvendt:

Meget almindelige (≥1/10)

Almindelige (≥1/100 til <1/10)

Ikke almindelige (≥1/1.000 til <1/100)

Sjældne (≥1/10.000 til <1/1.000)

Meget sjældne (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse**  | **Hyppighed**  | **MedDRA term** |
| *Infektioner og parasitære sygdomme* | Almindelig | Infektioner\* |
| Ikke kendt | Pneumoni |
| *Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper)* | Ikke almindelig | Behandlingsrelaterede sekundære maligniteter |
| *Blod og lymfesystem* | Meget almindelig | Thrombocytopeni, neutropeni, leukopeni, anæmi |
| Almindelig | Hæmoragi\* |
| Sjælden | Febril neutropeni |
| Ikke kendt | Knoglemarvssvigt, hæmolytisk-uræmisk syndrom |
| *Immunsystemet* | Almindelig | Hypersensitivitet, anafylaktoide reaktioner |
| Sjælden | Anafylaksi, anafylaktisk shock, angioødem  |
| *Metabolisme og ernæring*  | Meget almindelig | Hyperurikæmi |
| Sjælden | Hyponatriæmi, anoreksi |
| Ikke kendt  | Dehydrering, tumorlysesyndrom |
| *Nervesystemet* | Almindelig | Perifer neuropati, paræstesi, tab af refleks i de dybtliggende sener, føleforstyrrelser, dysgeusi.  |
| Meget sjælden | Apopleksi\* |
| Ikke kendt | Reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom (RPLS) |
| *Øjne* | Almindelig | Visuelle forstyrrelser, i sjældne tilfælde tab af syn. |
| Sjælden | Optisk neuritis |
| *Øre og labyrint*  | Meget almindelig | Subklinisk fald i hørelsens skarphed i form af høretab ved højere frekvenser (4000-8000 Hz)  |
| Almindelig | Tinnitus, ototoksicitet |
| *Hjerte* | Almindelig | Kardiovaskulær lidelse\* |
| Meget sjælden | Hjertesvigt |
| Ikke kendt | Kounis syndrom |
| *Vaskulære sygdomme* | Meget sjælden | Embolisme\*, hypertension, hypotension |
| *Luftveje, thorax og mediastinum*  | Almindelig | Respiratorisk lidelse, interstitiel lungesygdom, bronkospasme |
| *Mave-tarm-kanalen*  | Meget almindelig | Opkastning, kvalme, mavesmerter |
| Almindelig | Diarré, forstoppelse, lidelser i slimhinden  |
| Ikke kendt | Stomatitis, pancreatitis |
| *Lever og galdeveje* | Sjælden | Svær hepatisk dysfunktion |
| *Hud og subkutane væv* | Almindelig | Alopeci, hudlidelse, urticaria, erytematøst udslæt, pruritus |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* | Almindelig | Muskel-skelet lidelser |
| *Nyrer og urinveje* | Almindelig | Urogenitale lidelser |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | Meget almindelig | Asteni |
| Almindelig | Influenzalignende syndrom |
| Ikke almindelig | Feber og kulderystelser uden evidens for infektion. Reaktion på injektionsstedet, nekrose på injektionsstedet, ekstravasation på injektionsstedet, erytem på injektionsstedet, utilpashed |
| *Undersøgelser* | Meget almindelig | Nedsat renal kreatininclearance, øget urinstof i blodet, øget basisk fosfatase i blodet, øgede aspartataminotransferaser, abnorm leverfunktionstest, nedsat natrium i blodet, nedsat kalium i blodet, nedsat calcium i blodet, nedsat magnesium i blodet. |
| Almindelig | Øget bilirubin i blodet, øget kreatinin i blodet, øget urinsyre i blodet. |

\*Fatal hos <1%, fatal apopleksi hos <1% inklusive hjertesvigt, embolisme og kombineret apopleksi.

**Benigne, maligne og uspecificerede neoplasmer (inkl. cyster og polypper)**

Sekundære maligniteter (herunder promyelocytisk leukæmi, som opstod 6 år efter monoterapi med carboplatin og forudgående strålebehandling) er rapporteret efter indgivelse af carboplatin som monoterapi eller i kombinationsbehandling (årsagssammenhæng ikke fastslået).

**Hæmatologi**

Myelosuppression er den dosisbegrænsende toksicitet af carboplatin injektion. Hos patienter med normale baseline værdier forekommer thrombocytopeni med blodpladetal under 50.000/mm3 hos 25% af patienterne, neutropeni med granulocyttal under 1.000/mm3 hos 18% af patienterne og leukopeni med antal hvide blodlegemer under 2.000 m3 hos 14% af patienterne. Nadir forekommer almindeligvis på dag 21.

Myelosuppresion kan forværres ved kombination af carboplatin injektion med andre myelosuppressive stoffer eller former for behandling.

Myelotoksicitet er mere alvorlig hos tidligere behandlede patienter, særligt hos patienter, som tidligere er blevet behandlet med cisplatin og hos patienter med nedsat nyrefunktion. Patienter med ringe performance status har også oplevet øget leukopeni og thrombocytopeni. Disse virkninger, om end almindeligvis reversible, har resulteret i infektiøse og hæmoragiske komplikationer hos henholdsivs 4% og 5% af patienterne, som får carboplatin injektion. Disse komplikationer har ført til døden for mindre end 1% af patienterne.

Anæmi med hæmoglobinværdier under 8 g/dl er blevet observeret hos 15% af patienterne med normale baseline værdier. Forekomsten af anæmi er øget med stigende eksponering af carboplatin injektion.

**Immunsystemet**

Allergiske reaktioner:

Anafylaktiske reaktioner, til tider fatale, kan forekomme oftest i minutterne efter injektion af produktet: facialt ødem, dyspnø, takykardi, lavt blodtryk, urticaria, anafylaktisk chok, bronkospasme (se afsnit 4.4)

Disse reaktioner svarer til dem, der er set efter indgift af andre platinholdige lægemidler og bør imødegås med passende understøttende behandling.

**Metabolisme og ernæring**

Elektrolytter

Fald i serum natrium, kalium, calcium og magnesium forekommer hos henholdsvis 29%, 20%, 22% og 29% af patienterne. Særligt har tilfælde af tidlig hyponatriæmi været rapporteret. Elektrolyttabene er mindre og medfører i løbet af en behandling for det meste ingen kliniske symptomer.

**Nerurologisk**

Perifer neuropati (hovedsagelig paræstesi og tab af refleks i de dybtsiddende sener) har forekommet hos 4% af patienter, som har fået indgivet carboplatin injektion. Patienter ældre end 65 år og patienter, som tidligere er blevet behandlet med cisplatin, såvel som dem, som får en forlænget behandling, synes at have en større risiko.

Klinisk signifikante sensoriske forstyrrelser (f.eks. visuelle forstyrrelser og smagsmodifikationer) har forekommet hos 1% af patienterne.

Den totale hyppighed af neurologiske bivirkninger synes at være øget hos patienter som modtager carboplatin injektion som kombinationsbehandling. Dette kan også være relateret til længere kumulativ eksponering.

**Øre og labyrint**

Ototoksicitet: Auditære defekter uden for taleområdet med nedsættelse i det højfrekvente område (4.000-8.000 Hz) var set i række audiometriske undersøgelser med en hyppighed på 15%. I meget sjældne tilfælde er hypoakusi rapporteret.

Hos patienter, som allerede har en skade i høreorganet på grund af cisplatin, vil en yderligere forværring af hørefunktionen nogle gange forekomme i løbet af behandlingen med carboplatin.

**Mave-tarmkanalen**

Opkastning forekommer hos 65% af patienterne, hvoraf det for en trediedel er alvorligt. Kvalme forekommer hos yderligere 15%. Tidligere behandlet patienter (særligt de patienter, som tidligere er blevet behandlet med cisplatin) synes at have større tilbøjelighed til opkastning.

Kvalme og opkastning opstår normalt først 6-12 timer efter indgift af carboplatin.

Disse virkninger forsvinder almindeligvis indenfor 24 timer efter behandling og responderer generelt på eller bliver forebygget af antiemetisk medicin. Opkastning er mere sandsynlig, når carboplatin injektion gives i kombination med andre emetogene stoffer.

Andre gastrointestinale gener er smerter hos 8% af patienterne, diarré og obstipation hos 6% af patienterne.

**Lever og galdeveje**

Modifikation af leverfunktionen hos patienter med normal baselineværdier er observeret, inklusive elevation af total bilirubin hos 5%, SGOT hos 15% og alkalisk phosphatase hos 24% af patienterne. Disse modifikationer var generelt milde og reversible hos omkring halvdelen af patienterne. I et begrænset antal patienter, der fik meget høje doser af carboplatin injektion og autolog knoglemarvstransplantation, forekom alvorlig elevation af leverfunktionstestene.

*Sjældne:* Tilfælde af akut fulminant levernekrose er forekommet efter administration af høj-dosis carboplatin.

**Nyrer og urinveje**

Udvikling af abnormal nyrefunktion har ikke været almindelig, når der gives i sædvanlige doser på trods af, at carboplatin injektion er blevet administreret uden høj-volumen væskehydrering og/eller forceret diurese. Elevation af serumkreatinin forekommer hos 6% af patienterne, elevation af blod urea nitrogen hos 14% og af urinsyre hos 5% af patienterne. Disse er almindeligvis milde og er reversible hos omkring halvdelen af patienterne. Kreatinin clearance har vist sig at være den mest sensitive nyrefunktionsmåling hos patienter, der modtager carboplatin injektion. 27% af patienterne, som har en baseline værdi på 60 ml/min eller større, oplever en reduktion i kreatinin clearance i løbet af behandlingen med carboplatin injektion. Forekomsten og alvorligheden af nefrotoksicitet kan øges hos patienter, som har nedsat nyrefunktion før behandling med carboplatin. Det er ikke klart, hvorvidt et passende hydreringsprogram kan overvinde en sådan effekt, men dosisreduktion eller behandlingsophør er påkrævet i tilfælde af en moderat ændring af nyrefunktionen (kreatininclearance 41-59 ml/min) eller ved svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 21-40 ml/min). Carboplatin er kontraindiceret til patienter med en kreatininclearance på eller under 20 ml/min.

**Andre bivirkninger**

Sekundære, akutte maligniteter er rapporteret efter cytostatisk kombinationsbehandling indeholdende carboplatin.

Alopeci, feber og kulderystelser, mucositis, asteni, utilpas såvel som dysgeusi er af og til observeret.

Isolerede tilfælde af hæmolytisk uræmisk syndrom er blevet rapporteret.

Isolerede tilfælde af kardiovaskulære hændelser (hjerteinsufficiens, embolisme) så vel som isolerede tilfælde af cerebrovaskulære hændelser er rapporteret.

Tilfælde af hypertension er blevet rapporteret.

**Lokale reaktioner**

Reaktioner på injektionsstedet (brændende, smerte, rødme, hævelser, urticaria, nekrose i forbindelse med extravasation) er blevet rapporteret.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

**Symptomer på overdosering**

Carboplatin blev indgivet i fase I-studier i doser på op til 1600 mg/m2 intravenøst pr. forløb. Ved denne dosis sås der livstruende hæmatologiske bivirkninger med granulocytopeni, trombocytopeni og anæmi. Nadir for granulocyt, trombocyt og hæmoglobin sås mellem 9. og 25. dag (median: 12.-17. dag). Granulocytterne nåede værdier på ≥ 500/µl efter 8-14 dage (median: 11), og trombocytterne nåede værdier på ≥ 25.000/µl efter 3-8 dage (median: 7).

Følgende ikke-hæmatologiske bivirkninger sås også: forstyrrelse i nyrefunktionen med et fald på 50 % i den glomerulære filtrationshastighed, neuropati, ototoksicitet, synstab, hyperbilirubinæmi, mucositis, diarré, kvalme og opkastning med hovedpine, erytem og svær infektion. I de fleste tilfælde var høretab forbigående og reversibel.

**Behandling af overdosering**

Der er ingen kendt antidot til en overdosis carboplatin. De komplikationer, der kan forventes ved overdosis af lægemidlet, vil være relateret til myelosuppression såvel som nedsat lever-, nyre- og auditiv funktion. Knoglemarvstransplantation og transfusioner (trombocytter, blod) kan være effektive metoder til at modvirke hæmatologiske bivirkninger. Brug af højere doser af carboplatin end anbefalet er blevet forbundet med synstab (se pkt. 4.4).

* 1. **Udlevering**

 A

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
	1. **Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, platinforbindelser, ATC-kode:
L01XA02.

 Carboplatin er et antineoplastisk stof. Stoffets virkemåde er vist på flere forskellige murine og humane cellelinjer.

 Carboplatin udviste aktivitet sammenlignelig med cisplatin mod en lang række tumorer uanset implantationssted.

 Virkningsmekanisme

 Alkaliske elueringsteknikker og studier af DNA-binding har vist carboplatins og cisplatins kvalitativt ensartede virkningsmåder. Ligesom cisplatin inducerer carboplatin ændringer i DNA’s spiraldannelse, hvilket svarer til en “DNA-afkortende virkning”.

 Pædiatrisk population

 Pædiatriske patienter: Sikkerhed og effekt på pædiatriske patienter er ikke fastslået (se afsnit 4.2, 4.4 og 5.2)

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

 Fordeling

 Gentagne doser i fire på hinanden følgende dage resulterede ikke i en akkumulering af platin i plasma.

 Biotransformation

 Der blev efter indgift af carboplatin rapporteret en eliminationshalveringstid for fri, ultrafiltrerbart platin og carboplatin hos mennesker på henholdsvis ca. 6 timer og 1,5 timer. I startfasen findes den største del af fri, ultrafitrerbart platin som carboplatin. Halveringstid for total plasmaplatin er 24 timer. Ca. 87 % af plasmaplatin findes som proteinbundet inden for 24 timer efter indgift.

 Elimination

 Carboplatin udskilles primært i urinen, hvor ca. 70 % af den indgivne platin genfindes inden for 24 timer. Det meste af lægemidlet udskilles i løbet af de første 6 timer. Total clearance fra krop og nyre af fri ultrafiltrerbart platin er korreleret til den glomerulære filtreringshastighed, men ikke til tubulær udskillelse.

 Der er rapporteret, at carboplatinclearance varierer 3-4 gange i værdi hos pædiatriske patienter (se afsnit 4.2 og 4.4)

 Som for voksne patienter viser litterære data, at nyrefunktionen kan være en medvirkende årsag til variationen i carboplatinclearance.

 Linearitet/ikke-linearitet

 Efter administration af carboplatin til mennesker er der et lineært forhold mellem dosis og plasmakoncentrationer af totalt og frit ultrafiltrerbart platin. Arealet under plasmakoncen-trationskurven versus tidskurven for totalt platin viser også et lineær forhold med dosis, når kreatininclearance ≥60 ml/min.

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Carboplatin har vist sig at være embryotoksisk og teratogent hos rotter. Det er mutagent *in vivo* og *in vitro,* og selv om carboplatins karcinogene virkning ikke er undersøgt, er midler med lignende virkningsmekanisme og mutagenicitet rapporteret som værende karcinogene.

Toksicitetsstudier har vist, at ekstravasal administration af carboplatin kan forårsage vævsnekrose.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
	1. **Hjælpestoffer**

 Vand til injektionsvæsker.

* 1. **Uforligeligheder**

 Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler med undtagelse af dem, der er anført i pkt. 6.6.

 Carboplatin kan reagere med aluminium og danne et sort bundfald.

 Kanyler, sprøjter, katetre eller iv-administrationssæt, der indeholder aluminiumdele, som kan komme i kontakt med carboplatin, må ikke anvendes til at forberede eller indgive carboplatin. Præcipitat kan føre til en reduktion af den antineoplastiske aktivitet.

* 1. **Opbevaringstid**

Uåbnet

 2 år.

Efter fortynding

Kemisk og fysisk brugsstabilitet er blevet påvist efter fortynding i glucose 5 % i 96 timer ved 2-8 °C og 20-25 °C.

Kemisk og fysisk brugsstabilitet er blevet påvist efter fortynding i natriumchlorid 0,9 % i 24 timer ved 2-8 °C og 8 timer ved 20-25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis det ikke bruges straks, er opbevaringstider og -forhold før brug brugerens ansvar og bør sædvanligvis ikke overstige 24 timer ved 2-8 °C, med mindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**Uåbnede hætteglas: Må ikke opbevares over 25⁰C.

Opbevar hætteglasset i den ydre emballage for at beskytte mod lys.

 Efter fortynding: Se pkt. 6.3 vedr. opbevaringsbetingelser for det fortyndede lægemiddel.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

5 ml/15 ml/45 ml/60 ml koncentrat til opløsning i et farveløs Ph Eur type I hætteglas med chlorbutyl eller brombutyl gummiprop med grøn/blå/rød og gul aluminium flip-off kapsel for hver præsentation.

Hvert hætteglas kan være forsynet med plastforsegling og kan være med eller uden plastikbeholder.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Dette produkt er kun beregnet til engangsbrug. Ubrugt infusionsvæske skal kasseres.

**Fortyndingsinstruktion**

Produktet skal fortyndes før infusion med 5 % glucose til injektion eller 0,9 % natriumchlorid til injektion til koncentrationer på ned til 0,5 mg/ml (500 mikrogram/ml).

Opløsningen skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Opløsningen bør kun anvendes, hvis den er klar og fri for partikler.

**Retningslinjer for sikker håndtering af antineoplastiske stoffer**

* 1. Carboplatin må kun forberedes til indgift af professionelt personale, som er uddannet i sikker anvendelse af kemoterapeutiske midler.
	2. Forberedelse skal foregå i et dertil indrettet område.
	3. Der skal anvendes passende beskyttelseshandsker, ansigtsmaske og beskyttelsestøj.
	4. Der skal træffes foranstaltninger for at undgå, at lægemidlet kommer i kontakt med øjnene. Hvis lægemidlet kommer i kontakt med øjnene, skylles med vand og/eller saltvand.
	5. Cytotoksiske midler må ikke håndteres af gravide.
	6. Passende forsigtighed skal udvises og foranstaltninger træffes ved bortskaffelse af emner (sprøjter, kanyler osv.), der er brugt ved rekonstitution af cytotoksiske lægemidler. Overskydende materiale og affaldsstoffer bortskaffes i en polyethylenpose med dobbelt forsegling og forbrændes ved en temperatur på 1000 °C.
	7. Arbejdsoverflader skal dækkes af absorberende engangspapirstykker med plastikbagside.
	8. Anvend Luer-Lock-koblinger på alle sprøjter og sæt. Det anbefales at anvende kanyler med stort hul for at nedbringe tryk og undgå, at der dannes aerosol. Sidstnævnte kan også undgås ved at anvende udluftningskanyle.

**Kontaminering**

I tilfælde af, at Carboplatin kommer i øjne eller på huden, skal det berørte område vaskes med rigelige mængder af vand eller saltvand. En kølende creme kan anvendes til at behandle forbigående svie i huden. Der skal søges læge, hvis stoffet kommer i øjnene.

 **Bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel eller affald skal bortskaffes i overensstemmelse med de lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Fresenius Kabi AB

 Rapsgatan 7

 751 74 Uppsala

 Sverige

 **Repræsentant**

Fresenius Kabi

(filial af Fresenius Kabi AB)

Islands Brygge 57

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 48062

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 2. april 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 29. januar 2025