

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

CARBOPLASIN

10 mg/ml

koncentrat za rastvor za infuziju

karboplatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 10 mg karboplatina.

Listu pomoćnih supstanci vidjeti u odjeljku 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistar, bezbojan rastvor, praktično bez čestica u suspenziji.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Napredni epitelni karcinom jajnika kao lijek prvog izbora ili kao lijek drugog izbora u slučaju neuspjeha neke druge terapije.

Mikrocelularni karcinom pluća, u kombinaciji sa drugom antikancerogenom terapijom.

4.2 Doziranje i način primjene

Carboplasin 10mg/ml koncentrat za rastvor za infuziju se primjenjuje isključivo intravenski.

Prethodno neliječeni odrasli bolesnici sa normalnom funkcijom bubrega primaju 400 mg karboplatina po m² površine tijela kao kratkotrajnu intravensku infuziju (15 - 60 min.).

Uobičajena formula za izračunavanje doze (Calvertova formula), bazirana na brzini glomerularne filtracije kod bolesnika (GFR u ml/min.) i ciljnoj površini ispod krive koncentracija/vrijeme (AUC u mg/ml x min.) je:

Doza (mg) = ciljni AUC (mg/ml x min) x [GFR (ml/min) + 25]		
Ciljni AUC	Planirana hemoterapija	Status bolesnika
5 - 7 mg/ml x min	Karboplatin kao monoterapija	Prethodno neliječeni
4 - 6 mg/ml x min	Karboplatin kao monoterapija	Prethodno liječeni
4 - 6 mg/ml x min	Karboplatin i ciklofosfamid	Prethodno neliječeni

Napomena: Prema Calvertovoj formuli, ukupna doza karboplatina se računa u mg, a ne u mg/m².

Terapija se ne smije ponoviti sve do 4 nedjelje nakon prethodne primjene karboplatina i/ili dok broj neutrofila ne bude najmanje 2 000 stanica/mm³ i trombocita najmanje 100 000 stanica/mm³.

U prisustvu faktora rizika kao što je prethodno mijelosupresivno liječenje i loše opšte stanje bolesnika (ECOG-Zubrod 2-4 ili Karnofsky ispod 80) preporučuje se smanjenje početne doze za 20 - 25%.

Preporučuje se određivanje najnižih nivoa hematoloških parametara na nedjeljnoj osnovi tokom početnih ciklusa liječenja radi prilagođavanja doze karboplatina u sljedećim ciklusima.

Pacijenti s oštećenjem funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, doza karboplatina se treba redukovati (u skladu sa Clavert-ovom formulom) te se zahtijeva često praćenje hematoloških parametara i bubrežne funkcije.

Kombinovana terapija

Primjena karboplatina, u kombinaciji s drugim mijelosupresivnim lijekovima, zahtijeva prilagođavanje doze zavisno od plana liječenja.

Stariji pacijenti

Kod pacijenata starijih od 65 godina, prilagođavanje doze karboplatina provodi se uzimajući u obzir opšte stanje pacijenta i to tokom prvog i u narednim ciklusima liječenja.

Pedijatrijska populacija

Zbog ograničenih podataka o efikasnosti i sigurnosti primjene kod djece i adolescenata ne preporučuje se terapija karboplatinom kod ove populacije.

4.3. Kontraindikacije

Carboplasin je kontraindikovan kod:

- pacijenata sa teškom mijelosupresijom
- pacijenata sa postojećim teškim oštećenjem bubrega (**klirens kreatinina < 30 mL/min**); osim ako prema procjeni ljekara i bolesnika, mogući povoljni učinci liječenja nadilaze rizike.
- pacijenata sa istorijom teške alergijske reakcije na karboplatin, na druge lijekove koji u svom sastavu imaju platinu.
- preosjetljivosti na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu koja se nalazi na listi u odjeljku 6.1.

Uz podešavanje doze, dopuštena je upotreba kod blagog oštećenja bubrega (vidjeti odjeljak 4.2.)

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Upozorenja

Mijelosupresija indukovana karboplatinom je usko povezana sa renalnim klirensom. Kod bolesnika sa poremećenom funkcijom bubrega ili kod onih koji se istovremeno liječe lijekovima nefrotoksičnog potencijala, vjerovatna je ozbiljnija i produžena mijelotoksičnost. Parametre funkcije bubrega treba pažljivo procijeniti prije i za vrijeme liječenja.

Pojava, ozbiljne i teže toksičnosti je češća kod pacijenata koji su prethodno bili na terapiji, kod pacijenata sa lošijim opštim stanjem organizma i kod starijih. Prije i poslije terapije sa karboplatinom potrebno je praćenje parametara bubrežne funkcije.

Početne doze karboplatina kod ovih grupa pacijenata trebale bi se odgovarajuće smanjiti (vidjeti dio 4.2.), a dejstvo pažljivo pratiti kroz česte provjere krvne slike između terapija. Mijelosupresivni efekti mogu biti aditivni kod istovremene hemoterapije.

Potrebno je redovno pratiti krvnu sliku (uključujući broj trombocita, eritrocita i hemoglobin) za vrijeme i nakon liječenja karboplatinom. Kombinovano liječenje karboplatinom i drugim mijelosupresivnim jedinjenjima može zahtijevati prilagođavanje doze/ režima za poboljšanje tolerancije.

U normalnim uslovima, cikluse karboplatina ne bi trebalo ponoviti češće od svake 4 sedmice, kako bi se osigurao oporavak krvne slike do zadovoljavajućeg nivoa.

Trombocitopenija, leukopenija i anemija se mogu javiti nakon primjene karboplatina.

Pacijenti sa teškom i trajnom mijelosupresijom su u opasnosti od komplikacija infekcijama, uključujući fatalan ishod (vidjeti odjeljak 4.8.). Ukoliko se javi neko od ovih stanja, terapiju karboplatinom treba prekinuti, te razmotriti prilagođavanje doze ili prekid terapije.

Alergijske reakcije

Kao i kod ostalih lijekova na bazi platine, mogu se pojaviti alergijske reakcije najčešće tokom primjene i zahtijevati prekid infuzije. Pacijente treba pažljivo promatrati i u takvim se slučajevima mora pokrenuti odgovarajući simptomatski tretman (uključujući antihistaminike, adrenalin i / ili glukokortikoide). Ukrštene reakcije, ponekad kobne, prijavljene su sa svim jedinjenjima platine (vidi odjeljke 4.3 i 4.8).

Postoje izvještaji o reakcijama preosjetljivosti koje su napredovale do *Kounis*-ovog sindroma (akutni alergijski koronarni arteriospazam koji može da dovede do infarkta miokarda, vidjeti odjeljak 4.8).

Čep za bočicu sadrži suhu prirodnu gumu (derivat lateksa), što može uzrokovati alergijske reakcije.

Bubrežna toksičnost

Kod bolesnika sa oštećenom funkcijom bubrega, dejstvo karboplatina na hematopoetski sistem je izraženiji i dugotrajniji nego kod bolesnika sa normalnom funkcijom bubrega. U ovoj grupi rizika, terapija sa karboplatinom mora se izvesti s posebnim oprezom (vidjeti dio 4.2).

Mjere opreza

Karboplatin se treba primjenjivati samo pod nadzorom ljekara koji ima iskustva u primjeni hemoterapije. Ljekar mora biti obučan za dijagnozu i terapiju da bi upravljao neželjenim efektima i mogućim komplikacijama.

Krvna slika i bubrežna i jetrena funkcija trebaju biti pažljivo kontrolisane. Potrebno je redovno pratiti krvnu sliku za vrijeme i nakon liječenja karboplatinom, tokom početnog ciklusa liječenja se preporučuje i sedmična kontrola periferne krvne slike. To omogućava praćenje toksičnosti i paćenje oporavka krvne slike nakon terapije te pruža uvid ljekaru da prilagodi doziranje.

Lijek se treba prestati davati ukoliko se primjete depresija koštane srži ili poremećaji u bubrežnoj ili jetrenoj funkciji.

Hematološka toksičnost

Leukopenija, neutropenija i trombocitopenija su dozno zavisne i dozno ograničene. Tokom terapije karboplatinom potrebno je pratiti vrijednosti periferne krvi. Time će se pratiti toksičnosti pomoći da se odredi oporavak hematoloških vrijednosti i pomoći u daljim prilagođavanjima doziranja. Medijan najniže hematološke vrijednosti je 21. Dan kod pacijenata koji su liječeni samo karboplatinom, odnosno 15. Dan kod pacijenata koji su liječeni karboplatinom u kombinaciji sa drugim citostaticima. Uopšteno, pojedini ciklusi liječenja karboplatinom se ne smiju ponavljati dok se broj leukocita, neutrofila i trombocita ne vrati u granice normale.

Trombocitopenija se prati između 14 i 21. dana od početne terapije. Trombocitopenija je najviše izražena kod pacijenata koji su prethodno bili na hemoterapiji koja je izazvala mijelosupresiju. Leukocitopenija se prati između 14. i 28. dana od početne terapije. Ukoliko nivoi bijelih krvnih ćelija padnu ispod 2000 ćelija/mm³ ili crvenih krvnih ćelija manje od 100, 000 ćelija/mm³, treba uzeti u obzir

odgađanje terapije karboplatinom do oporavka koštane srži. Oporavak obično traje od 5 do 6 sedmica. Transfuzija može biti neophodna kao i redukcija doze u nastavku liječenja.

Anemija se javlja često i kumulativna je, ali rijetko zahtjeva transfuziju.

Hemolitički-uremijski sindrom (HUS)

Hemolitički-uremijski sindrom (HUS) je po život opasan neželjeni događaj. Primjenu karboplatina treba prekinuti pojavom prvih znakova koji na bilo koji način mogu upućivati na mikroangiopatsku hemolitičku anemiju, kao što je naglo opadanje hemoglobina uz istovremenu trombocitopeniju, povećanje serumskog bilirubina, serumskog kreatinina, uree u krvi ili LDH. Insuficijencija bubrega može biti ireverzibilna i nakon prekida terapije može zahtijevati dijalizu.

Renalna toksičnost

Kod pacijenata sa poremećajem bubrežne funkcije prije terapije karboplatinom, učestalost i težina bubrežne toksičnosti može biti povećana. Još uvijek nije potpuno razjašnjeno kako odgovarajuća hidratacija može prevladati štetne efekte na bubrege. Redukcija doze ili prekid terapije se preporučuje u slučaju umjerenog ili jakoga poremećaja bubrežne ili jetrene funkcije (vidjeti odjeljak 4.8). Pogoršanje bubrežne insuficijencije češće nastaje kod pacijenata kod kojih se prethodno javljala nefrotoksičnost tokom terapije sa cisplatinom.

Neurološka toksičnost

Iako je periferna neurološka toksičnost generalno česta i blaga te ograničena na paresteziju i smanjenje osteotetivnog refleksa, učestalost se povećava kod bolesnika starijih od 65 godina kao i onih koji su ranije bili liječeni cisplatinom. Potrebno je redovno nadzirati i provoditi neurološke pretrage kod bolesnika.

Smetnje vida, uključujući gubitak vida, prijavljene su nakon primjene karboplatina u dozama većima od preporučenih doza kod bolesnika sa oštećenjem funkcije bubrega. Nakon prestanka primjene visokih doza lijeka unutar nekoliko sedmica vid se gotovo u potpunosti ili potpuno vraća u normalu.

Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS)

Prijavljeni su slučajevi sindroma reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS) kod pacijenata koji su primali karboplatin u kombinovanoj hemoterapiji. RPLS je rijedak, reverzibilan nakon prekida liječenja, sa brzim nastankom neuroloških stanja koja mogu uključivati napade, hipertenziju, glavobolju, konfuziju, sljepilo i druge vizuelne i neurološke poremećaje (pogledajte odjeljak 4.8). Dijagnoza RPLS se postavlja na osnovu pozitivnih nalaza snimka mozga, po mogućnosti magnetnom rezonancom (eng. Magnetic Resonance Imaging).

Gerijatrijska upotreba

U ispitivanjima koja uključuju kombinovano liječenje karboplatinom i ciklofosfamidom, bolesnici starije životne dobi imali su veći rizik za razvoj teške trombocitopenije u odnosu na mlađe bolesnike. Budući da je kod starijih bolesnika često smanjena bubrežna funkcija, pri određivanju doze lijeka potrebno je uzeti u obzir bubrežnu funkciju (vidjeti dio 4.2).

Ostalo

Karboplatin može prouzrokovati poremećaj sluha. Ototoksičnost može biti izraženija kod djece. Opisani su slučajevi gubitka sluha s odgođenim nastupom kod pedijatrijskih bolesnika. U takvim slučajevima se preporučuju dugoročne audiometrijske analize.

Primjena živih ili živih-atenuiranih vakcina kod pacijenata imunokompromitovanih primjenom hemoterapijskih lijekova uključujući i karboplatin, može dovesti do nastanka teških ili fatalnih infekcija. Kod pacijenata koji primaju karboplatin treba izbjegavati vakcinaciju živim vakcinama. Mrtve ili inaktivisane vakcine mogu se primjenjivati; međutim, odgovor na takve vakcine može biti umanjen.

Izbjegavati kontakt sadržaja infuzije sa materijalima koji sadrže aluminijum.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Karboplatin može stvarati crne precipitate u kontaktu sa aluminijem. Igle, šprice, kateteri ili intravenski setovi koji sadrže aluminijum i mogu doći u kontakt sa karboplatinom ne trebaju se koristiti. Precipitacija može uzrokovati smanjenje aktivnosti.

Zbog povećanog rizika od tromboze kod tumorskih bolesti, često je liječenje antikoagulansima. Visoka intra-individualna varijabilnost koagulacije tokom bolesti te mogućnost interakcije između oralnih antikoagulansa i antitumorske terapije, zahtijeva, ukoliko se odluči da bolesnik uzima oralne antikoagulanse, povećanje učestalosti praćenja INR-a (protrombinskog vremena).

Istovremene primjena je kontraindikovana uz:

- Vakcinu za žutu groznicu: rizik od fatalne sistemske bolesti uzrokovane vakcinom (vidjeti dio 4.3)

Istovremena primjena nije preporučena uz:

- Oslabljene žive vakcine (osim vakcine protiv žute groznice): rizik od sistemske, moguće smrtonosne bolesti. Ovaj rizik je povećan kod osoba koje su već imunosuprimirane zbog postojeće bolesti. Mora se primijeniti inaktivirana vakcina kada takva postoji (poliomijelitis).
- Fenitoin, fosfofenitoin: rizik od egzacerbacije konvulzija koji nastaje zbog smanjenja apsorpcije fenitoina u probavnom sistemu uzrokovano citotoksičnim lijekovima ili rizik od pojačavanja toksičnosti ili gubitka djelotvornosti citotoksičnog lijeka zbog povećanog metabolizma
- fenitoina u jetri.

Istovremenu primjenu potrebno je razmotriti uz:

- Ciklosporin (kao i takrolimus i sirolimus): snažna imunosupresija s rizikom od limfoproliferacije.
- Istovremena terapija sa nefrotoksičnim ili ototoksičnim lijekovima kao što su aminoglikozidi, vankomicin, kapreomicin i diuretici mogu povećati toksičnost, naročito kod pacijenata sa poremećajem bubrežne funkcije, jer karboplatin indukuje promjene u bubrežnom klirensu.
- Diuretike Henleove petlje: Potrebno je razmotriti istovremenu primjenu karboplatina s diureticima Henleove petlje zbog kumulativne nefrotoksičnosti i ototoksičnost.

Kombinovana terapija sa drugim mijelosupresivnim lijekovima može zahtijevati prilagođavanje doze kako bi se smanjili adhezivni mijelosupresivni efekti.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Carboplasin može uzrokovati oštećenje fetusa kada se daje trudnici. Dokazano je da je karboplatin embriotoksičan i teratogen kod štakora koji je primao lijek tokom organogeneze. Nisu sprovedene kontrolisane studije kod trudnica.

Sigurnost upotrebe karboplatina u trudnoći nije utvrđena. I muškarci i žene koji primaju karboplatin trebaju biti obavješteni o mogućem riziku od štetnog dejstva na reprodukciju (vidjeti odjeljak 5.3). Žene u reproduktivnom dobu trebaju biti u potpunosti obavještene o potencijalnoj opasnosti za fetus ako ostanu trudne u toku terapije karboplatinom. Karboplatin se ne smije koristiti kod trudnica niti kod žena koje bi mogle zatrudniti osim ako potencijalna korist za majku ne prelazi mogući rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato da li se karboplatin izlučuje u majčino mlijeko. Da bi se izbjegle moguće štetne posljedice za dojenčad, dojenje se mora prekinuti tokom terapije karboplatinom.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nema podataka o uticaju Carboplasina na upravljanje motornim vozilom i rukovanje mašinama. Ipak Carboplasin može uzrokovati mučninu, povraćanje, poremećaj vida i sluha, tako da pacijenti trebaju biti upozoreni na moguće javljanje ovih reakcija i njihov uticaj na vožnju i korištenje mašina.

4.8. Neželjena dejstva

Učestalost prijavljenih neželjenih dejstava temelji se na kumulativnim podacima za 1893 bolesnika koji su primali monoterapiju karboplatina te na iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet.

Spisak je sačinjen prema klasifikaciji sistema organa, terminima koje preporučuje MedDRA i neželjenim dejstvima razvrstanim prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često (>1/10), često (> 1/100 i <1/10), manje često (> 1/1000 i <1/100), rijetko (> 1/10000 i <1/1000), vrlo rijetko (< 1/10000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Sistem organa	Učestalost	MedDRA termini
<i>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane neoplazme (uključujući ciste i polipe)</i>	Nepoznate učestalosti	Sekundarni malignitet povezan sa liječenjem
Infekcije i infestacije	Često	Infekcije*
	Nepoznate učestalosti	Pneumonija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Vrlo često	Trombocitopenija, neutropenija, leukopenija, anaemija
	Često	Hemoragije*
	Nepoznate učestalosti	Zatajivanje koštane srži, febrilna neutropenija, hemolitičko-uremijski sindrom
Poremećaj imunog sistema	Često	Hiperosjetljivost, anafilaktoidne reakcije
Poremećaj metabolizma i ishrane	Nepoznate učestalosti	Dehidracija, anoreksia, hiponatremija

Poremećaj nervnog sistema	Često	Periferna neuropatija, parestezija, slabljenje osteotativnog refleksa, senzorni poremećaji, disgeuzija
	Nepoznate učestalosti	Cerebrovaskularni događaj*, sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS)
Poremećaj oka	Često	Poremećaj vida (uključujući rijetke slučajeve gubitka vida)
Poremećaj uha i lavirinta	Često	Ototoksičnost
Srčani poremećaji	Često	Kardiovaskularni poremećaji*
	Nepoznate učestalosti	Zatajenje srca* , <i>Kounis</i> -ov sindrom
Vaskularni poremećaji	Nepoznate učestalosti	Embolija*, hipertenzija, hipotenzija
Respiratorni, grudni i medijastinalni poremećaji	Često	Poremećaji disanja, intersticijska bolest pluća, bronhospazam
Gastrointestinalni poremećaji	Vrlo često	Mučnina, povraćanje, abdominalni bol
	Često	Mučnina, povraćanje, bol i grčevi u abdomenu
	Nepoznate učestalosti	Stomatitis, pankreatitis
Poremećaj kože i potkožnog tkiva	Često	Alopecija, poremećaji kože
	Nepoznate učestalosti	Urtikarija, osip, eritem, svrbež
Mišićno skeletni i poremećaji vezivnog tkiva	Često	Mišićno skeletni poremećaji
Bubrežni i urinarni poremećaji	Često	Urogenitalni poremećaji
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Astenija
	Nepoznate učestalosti	Nekroza na mjestu primjene, reakcije na mjestu primjene, ektravazacija na mjestu primjene, eritem na mjestu primjene, malaksalost
Pretrage	Vrlo često	Povećanje nivoa uree u krvi, povećanje alkalne fosfataze i aspartat aminotransferaze, abnormalni testovi funkcije jetre, smanjen nivo natrija, kalija, kalcija i magnezija u krvi

	Često	Povećane vrijednosti bilirubina, kreatinina, mokraćne kiseline u krvi
--	-------	---

**Smrtni ishod u < 1%, kardiovaskularni događaji sa smrtnim ishodom u < 1% uključujući kombinaciju zatajivanja srca, embolije i cerebrovaskularnog događaja.*

Poremećaj krvotoka i limfnog sistema

Mijelosupresija je toksičnost koja ograničava dozu karboplatina. Kod bolesnika s normalnim početnim vrijednostima, trombocitopenija s brojem trombocita ispod 50 000/mm³ javlja se kod 25% bolesnika, neutropenija s vrijednostima granulocita ispod 1000/mm³ u 18% bolesnika i leukopenija s brojem leukocita ispod 2000/mm³ u 14% bolesnika. Najniže vrijednosti obično nastupaju 21. dana. Istovremena primjena karboplatina s ostalim mijelosupresivnim lijekovima ili oblicima liječenja može pogoršati mijelosupresiju.

Mijelotoksičnost je teža kod prethodno liječenih bolesnika, posebno onih liječenih cisplatinom, kao i kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Bolesnici lošeg opšteg zdravstvenog stanja imaju povećani rizik od leukopenije i trombocitopenije. Ovi učinci su rezultirali infekcijama i hemoragijskim komplikacijama kod 4%, odnosno 5% bolesnika liječenih karboplatinom. Te su komplikacije dovele do smrti kod manje od 1% bolesnika.

Anemija s vrijednostima hemoglobina nižim od 8 g/dL je uočena kod 15% bolesnika s normalnim početnim vrijednostima. Incidencija anemije povećana je s rastućom izloženosti karboplatinu.

Maligne, benigne i nespecifične neoplazme

Postoje izvještaji o pojavi rijetkih slučajeva akutne mijeloidne leukemije i mijelodisplastičnih sindroma kod pacijenata koji su primali karboplatin, najčešće u slučajevima kombinovane terapije karboplatinom sa drugim lijekovima koji mogu dovesti do leukemije.

Respiratorni, grudni i medijastinalni poremećaji

Plućna fibroza koja se manifestuje vrlo rijetko plućnom opstrukcijom i otežanim disanjem. To se treba uzeti u obzir ukoliko je plućna preosjetljivost isključena

Gastrointestinalna toksičnost

Povraćanje je zabilježeno kod 65% bolesnika, s tim da se kod 1/3 bolesnika javlja teško povraćanje. Nauzeja se javlja kod 15% pacijenata. Čini se da prethodno liječeni bolesnici (posebno cisplatinom) imaju veću sklonost povraćanju. Mučnina i/ili povraćanje, najčešće blagog do umjerenog stepena, mogu se javiti između 6 i 12 sati nakon primjene karboplatina i mogu trajati i 24 sata ili duže. Povraćanje se češće javlja pri istovremenoj primjeni s ostalim emetogenim lijekovima.

Ostali prijavljeni probavni poremećaji se odnose na bol (kod 8% bolesnika), proljev i konstipaciju (kod 6% bolesnika).

Neurotoksičnost

Periferna neuropatija (uglavnom parestezije i smanjenje osteotetivnog refleksa) pojavila se kod 4% bolesnika liječenih karboplatinom. Bolesnici stariji od 65 godina i bolesnici koji su prethodno liječeni cisplatinom, kao i oni koji primaju produženu terapiju karboplatinom pod povećanim su rizikom.

Klinički značajni poremećaji osjetila (smetnje vida i promjene okusa) pojavili su se kod 1% bolesnika.

Učestalost neuroloških nuspojava može biti povećana kod bolesnika koji primaju karboplatin u sklopu kombinovanog liječenja. Navedeno takođe može biti povezano s dužom kumulativnom

izloženosti. Parestezija može biti povezana sa karboplatinom može biti rezultat kombinacije s nekim odloženim efektom ranije terapije cisplatinom.

Poremećaj funkcije oka

Vizuelni poremećaji, poput privremenog gubitka vida su obično udruženi sa visokim terapijskim dozama i oštećenjem bubrežne funkcije.

Ototoksičnost

Subkliničko smanjenje oštine sluha koje se sastoji od gubitka sluha visokih frekvencija (4.000 - 8.000 Hz) određenog audiogramom, prijavljen je kod 15% bolesnika liječenih karboplatinom. Vrlo rijetko je prijavljena hipoakuzija.

Tinitus se često prijavljuje. Gubitak sluha kao rezultat terapije cisplatinom može dovesti do pogoršanja simptoma. Više doze od preporučenih, često sa drugim ototoksičnim agensima, dovode do klinički značajnog gubitka sluha i javlja se kod pedijatrijskih pacijenata.

Poremećaji funkcije jetre

Uočeni su poremećaji funkcije jetre kod pacijenata koji su imali normalne početne vrijednosti, uključujući povećanje bilirubina kod 5% pacijenata, SGOT kod 15% pacijenata i alkalne fosfataze kod 24% pacijenata. Te modifikacije su uglavnom bile blage i reverzibilne kod otprilike jedne polovine pacijenata.

Kod ograničenog broja bolesnika liječenih visokim dozama karboplatina te autolognom transplantacijom koštane srži, zabilježeno je teško povećanje testova funkcije jetre.

Prijavljeni su slučajevi akutne, fulminantne nekroze jetrenih ćelija nakon primjene visokih doza karboplatina.

Bubrežni i urinarni poremećaji

Kada se primjenjuje u uobičajenim dozama, razvoj abnormalne funkcije bubrega je manje čest, uprkos činjenici da se karboplatin primjenjuje bez hidracije visokim volumenima tečnosti i/ili forsirane diureze. Porast serumskog kreatinina nastupa kod oko 6% bolesnika, kao i porast ureja nitrata u krvi kod 14% bolesnika, te mokraćne kiseline kod 5% bolesnika. Ovi porasti parametara bubrežne funkcije su kod oko polovine bolesnika blage i prolazne prirode. Dokazano je da je klirens kreatinina najosjetljiviji pokazatelj bubrežne funkcije kod bolesnika koji primaju karboplatin. Kod 27% bolesnika, koji su imali početnu vrijednost klirensa kreatinina ≥ 60 mL/min, nastupa pad klirensa kreatinina tokom liječenja karboplatinom. Rizik od nefrotoksičnosti izazvane karboplatinom (npr. Poremećeni klirens kreatinina) postaje izraženiji kod relativno visokih doza ili kod pacijenata prethodno liječenih cisplatinom.

Poremećaji imunog sistema

Anafilaktičke reakcije, ponekad fatalne, mogu se desiti u minuti nakon davanja injekcije: edem lica, otežano disanje, tahikardija, nizak krvni pritisak, urtikarija, anafilaktički šok, bronhospazam.

Groznica bez drugog očiglednog uzroka se javlja.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Erimatozni osip, groznica i pruritis, su prijavljene. Javljaju se reakcije slične kao ove pri primjeni cisplatinom ali u nekoliko slučajeva nije bilo unakrsne reakcije.

Pretrage

Smanjenje vrijednosti elektrolita u serumu zabilježeno je kod nekih pacijenata: koncentracije natrijuma smanjene su za 29%, kalijuma za 20%, kalcijuma za 22% i magnezijuma za 29%.

Posebno su prijavljeni slučajevi rane hiponatermije. Gubitak elektrolita je uglavnom manji i ne dovodi do kliničkih simptoma.

Kardiološki poremećaji:

Izolovani slučajevi kardiovaskularnih incidenata (Insuficijencija srca, embolija) kao i izolovani slučajevi cerebrovaskularnih slučajeva su prijavljeni.

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Prijavljene su sljedeće reakcije na mjestu injekcije: žarenje, bol, crvenilo, oticanje, urtikarija, nekroza povezana s ekstravazacijom.

Ponekad se javljaju groznica, zimica i mukozitis.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/ rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnje na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/ rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

▮ Putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovogilansu, ili

▮ Putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu pronaći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Prijavljeni su slučajevi predoziranja. Simptomi predoziranja su supresija koštane srži, poremećaj funkcije jetre i bubrega i može zahtijevati suportivnu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: antineoplastici, jedinjenja platine

ATC-kod: L01XA02.

Karboplatin je jedinjenje platine, koji ima djelovanje slično cisplatinu. Aktivira se u tijelu hidrolizom. Aktivni oblik lijeka vezuje se za nukleinske kiselinae. DNK reaktivnost je povezana sa citotoksičnošću.

Stvaranjem ireverzibilnih kovalentnih veza dolazi do inhibicije replikacije DNK, transkripcije RNK i sinteze proteina. Obzirom da je povezivanje aktivnog intermedijera i DNK relativno sporo, produkt je manje agresivan u odnosu na cisplatin. Toksičnost, posebno bubrežna, je manja.

Pedijatrijski pacijenti:

Sigurnost i efikasnost primjene kod djece nije ustanovljena.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Nakon intravenske infuzije kao pojedinačna doza (20-520 mg/m²) tokom jednoga sata, plazma koncentracija platine i slobodne platine opada u dvije faze kinetikom tipa I.

Za slobodnu platinu početni poluživot ($t_{1/2\alpha}$) je približno 90 minuta a poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2\beta}$) je približno 6 sati.

Karboplatin se uglavnom izlučuje putem bubrega 65% primjenjene doze se izluči urinom u toku 24 sata. Najveći dio lijeka se eliminiše u prvih 6 sati. Približno 32% primjenjene doze karboplatina se izluči nepromjenjen.

Karboplatin se vezuje za proteine plazme u 89% tokom 24 sata nakon primjene, nakon 4 sata maksimalno 29% doze je vezano za proteine.

Kod pacijenata sa vrijednostima klirensa kreatinina < 60 ml/min, ukupan i renalni klirens karboplatina je smanjen u zavisnosti od vrijednosti klirensa kreatinina. Zbog toga, doze karboplatina treba smanjiti kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom.

Djeca i adolescenti

Prijavljeno je da je klirens plazma karboplatina u rangu 3-4 puta kod djece i adolescenata. Obzirom da kod odraslih, podaci iz literature ukazuju da bubrežna funkcija može doprinjeti promjeni klirensa karboplatina.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Karboplatin se pokazao embriotoksičnim i teratogenim u štakora. (Vidjeti dio 4.6.) Mutagen je *in vivo* i *in vitro*, te iako kancerogeni potencijal karboplatina nije bio ispitan, za jedinjenja sličnih mehanizama djelovanja i mutagenosti je prijavljeno da su kancerogeni.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Pomoćna supstanca: voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Igle, šprice, kateteri ili intravenski setovi koji sadrže aluminijum i mogu doći u kontakt sa karboplatinom ne trebaju se koristiti. Precipitacija može uzrokovati smanjenje aktivnosti.

6.3. Rok trajanja

18 mjeseci od datuma proizvodnje u originalnom pakovanju

Lijek se ne smije koristiti nakon isteka roka upotrebe koji je naznačen na pakovanju.

6.4. Način čuvanja

Lijek treba čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju, zaštićeno od svjetlosti.

Ne zamrzavati.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Kutija sa jednom staklenom bočicom od 5ml sadrži 50mg karboplatina

Kutija sa jednom staklenom bočicom od 15ml sadrži 150mg karboplatina

Kutija sa jednom staklenom bočicom od 45ml sadrži 450mg karboplatina

6.6. Posebne mjere opreza pri pripremi, primjeni i odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka

Carboplasin je citotoksični agens i kao i sa drugim potencijalno toksičnim jedinjenjima, mora se rukovati sa oprezom.

Pripremu rastvora za injekciju karboplatina trebaju da vrše samo kvalifikovane osobe koje su edukovane za sigurno rukovanje citotoksičnim lijekovima.

Mjere opreza kod pripreme i primjene

Osobe koje pripremaju rastvor treba da imaju zaštitne naočare, zaštitne rukavice i zaštitnu odjeću. U slučaju kontakta karboplatina sa očima ili kožom, isperite zahvaćeno područje sa velikom količinom vode ili fiziološkim rastvorom. Svi predmeti korišteni za pripremu i primjenu ili čišćenje, uključujući i rukavice, trebaju se odložiti u specijalne kontejnere za tu namjenu i uništiti spaljivanjem na visokoj temperaturi.

Priprema intravenske infuzije

Koncentrat treba razblažiti prije upotrebe. Ovaj preparat se ne treba mješati sa drugim medicinskim sredstvima osim sa 5% rastvorom dekstroze i 0,9% rastvorom natrijum hlorida do koncentracije od 0,5 mg/ml.

S aspekta hemijske i fizičke stabilnosti pripremljen rastvor se može čuvati na temperaturi od 25 °C kroz 8 sati nakon pripreme. Rastvor nakon toga vremena nije više upotrebljiv. Preparat je pakovan za pripremu pojedinačne doze.

S mikrobiološkog stajališta, proizvod treba odmah upotrijebiti. Ako se ne koristi odmah, za vrijeme skladištenja i uslove prije upotrebe odgovoran je korisnik.

Takođe, fizikalno-kemijska i mikrobiološka stabilnost lijeka nakon prvog otvaranja višedozne bočice dokazana je 14 dana na 25 °C. Ostalo vrijeme skladištenja i uslovi prije upotrebe su odgovornost korisnika.

Rukovanje i uništavanje:

Neupotrijebljeni lijek ili ostatak lijeka se uništavaju u skladu sa važećim zakonom.

Prazne bočice kao i opremu za pripremanje i davanje lijeka kao i drugi materijal koji je došao u kontakt sa karboplatinom treba staviti u duple polietilenske kese, hermetički zatvoriti i spaliti na temperaturi od 1100°C.

Polomljeni kontejneri se tretiraju sa istim oprezom kao i kontaminirani materijal.

6.7. Način izdavanja lijeka

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa (ZU).

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.

Piet Heinkade 107, 1019 GM Amsterdam, Nizozemska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA(mjesto puštanja lijeka u promet)

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11th Ion Mihalache blvd., Sector 1, 011171
Bucharest, Rumunija

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (MI)
Italija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Pliva d.o.o. Sarajevo
Trg heroja 10,
Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Carboplasin, koncentrat za rastvor za infuziju, 50 mg/5 ml: 04-07.3-2-9383/17 od 07.06.2018.
Carboplasin, koncentrat za rastvor za infuziju, 150 mg/15 ml: 04-07.3-2-9384/17 od 07.06.2018.
Carboplasin, koncentrat za rastvor za infuziju, 450 mg/15 ml: 04-07.3-2-9385/17 od 07.06.2018.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA : 05.01.2024.

**Odobreno
ALMBIH
5.1.2024.**

**Odobreno
ALMBIH
5.1.2024.**