

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

CARBOPLATIN PFIZER

koncentrat za rastvor za infuziju, 150 mg/15 ml

karboplatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca: karboplatin

Bočica od 15 ml sadrži aktivnu supstancu: karboplatin 150mg.

Za pomoćne supstance vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Carboplatin Pfizer je indikovano u liječenju sljedećih solidnih tumora:

- karcinoma jajnika epitelnog porijekla u odmaklim fazama;
- mikrocelularnog karcinoma pluća
- epidermoidnog karcinoma glave i vrata

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Carboplatin Pfizer se treba davati samo intravenoznim putem. Preporučena doza za prethodno netretirane odrasle pacijente, sa normalnom funkcijom bubrega, je 400 mg/m² u jednoj pojedinačnoj dozi, putem intravenske infuzije u trajanju od 15 do 60 minuta. Sljedeće cikluse ne treba ponavljati prije isteka četiri nedjelje i/ili dok broj neutrofila ne bude najmanje 2000 ćelija/mm³ i dok broj trombocita ne bude najmanje 100.000 ćelija/mm³.

Smanjenje početnog doziranja za 20-25% je preporučeno kod onih bolesnika koji imaju rizične faktore kao što su prethodno mijelosupresivno liječenje, kod starijih pacijenata i pacijenata lošeg opšteg stanja (ECOG-Zubrod 2-4 ili Karnofsky ispod 80).

Hematološki minimum potrebno je odrediti nedeljnim kontrolisanjem krvne slike tokom početnih ciklusa liječenja karboplatinom radi prilagođavanja doziranja u sljedećim ciklusima.

Igle ili intravenski setovi koji sadrže aluminijske dijelove koji mogu doći u dodir s karboplatinom, ne smiju se koristiti za pripremu ili primjenu lijeka. Aluminijum reaguje sa karboplatinom uzrokujući stvaranje precipitata i/ili gubitak djelovanja.

Obavezno je pridržavati se sigurnosnih mjera za opasne supstance prilikom pripreme i primjene lijeka. Pripremu lijeka smije provoditi samo osoblje koje je obučeno za sigurnu primjenu lijeka te je obavezno nošenje zaštitnih rukavica, maske za lice i zaštitne odjeće.

Pacijenti sa poremećenom funkcijom bubrega:

Budući da se karboplatin izlučuje preko bubrega, a nefrotoksičan je, optimalnu dozu potrebno je odrediti na bazi česte kontrole hematološkog minimuma i renalne funkcije.

Preporučeno doziranje kod pacijenata sa poremećenom funkcijom bubrega je na bazi klirensa kreatinina.

Bolesnici s vrijednostima klirensa kreatinina ispod 60 mL/min su izloženi povećanom riziku od teške mijelosupresije. Učestalost teške leukopenije, neutropenije ili trombocitopenije je otprilike 25% pri sljedećim preporukama doziranja:

Klirens kreatinina	Inicijalna doza karboplatina (dan I)
41-59 ml/min.	250 mg/m ² IV
16-40 ml/min.	200 mg/m ² IV

Ne postoji dovoljno podataka o primjeni karboplatina kod bolesnika koji imaju klirens kreatinina 15 ml/min ili niži, na osnovu kojih se mogu donijeti preporuke za liječenje.

Sve gore navedene preporuke o doziranju se odnose na početni ciklus liječenja.

Svako dalje liječenje mora biti prilagođeno bolesnikovoj podnošljivosti terapije i prihvatljivom stepenu mijelosupresije.

Upotreba kod pedijatrijske populacije:

Nema dovoljno raspoloživih podataka na osnovu kojih se mogu donijeti preporuke za doziranje karboplatina u pedijatrijskoj populaciji.

Kombinovana terapija:

Karboplatin se upotrebljava zajedno sa drugim antineoplastičkim agensima, a doziranje varira u zavisnosti od primijenjenog kliničkog protokola. Prilagođavanje doze potrebno je vršiti na osnovu usvojenog protokola liječenja i rezultata hematoloških testova.

Stariji bolesnici

Kod bolesnika starijih od 65 godina, potrebno je prilagođavanje doze karboplatina prema opštem stanju bolesnika tokom prvog i svakog sljedećeg ciklusa liječenja.

Uputstva za pripremu i primjenu

Karboplatin je citotoksičan lijek; prema tome, tokom njegove upotrebe potrebno je primijeniti odgovarajuće mjere opreza.

Kao i kod svih drugih antineoplastičnih agenasa, sa lijekom Carboplatin Pfizer smije rukovati samo obučeno osoblje, u prostoru koji je određen za tu svrhu (poželjno u prostoru sa laminarnim sistemom protoka vazduha (*laminar flow system*) koji je pogodan za rad sa citotoksičnim jedinjenjima.

Osoblje treba da nosi zaštitne rukavice, a ako proizvod slučajno dođe u dodir sa kožom ili sluzokožom, zahvaćenu oblast potrebno je odmah oprati sapunom i vodom, i obilno isprati.

Preporučuje se da citotoksičnim lijekovima, poput karboplatina, ne rukuju žene koje su u drugom stanju.

Preporučuje se upotreba *Luer-Lock* špriceva. Poželjno je da se koriste igle velikog promjera da bi se na minimum sveo pritisak i mogućnost formiranja gasa.

Sve predmete koji su korišteni za pripremu rastvora Carboplatin Pfizer ili za prikupljanje tjelesnih izlučevina potrebno je odložiti u polietilenske kese sa dvostrukim sistemom zatvaranja i spaliti na 1100°C.

Razblaživanje: Carboplatin Pfizer se može razblažiti sa 5% glukozom ili 0,9% natrijum hlorid rastvorom za injekciju do koncentracije ne manje od 0,5mg/ml (vidjeti paragraf 6.3).

Ne preporučuje se razblaživanje karboplatina sa 0,9% rastvorom natrijum hlorida za kontinuiranu intravensku infuziju jer karboplatin, unutar 24h, podliježe približno 5% degradaciji od početne koncentracije i može se konvertovati u cisplatin te na taj način dovesti do povećanog rizika od pojave toksičnosti.

Procedura u slučaju nehotičnog prosipanja lijeka

Ukoliko se rastvor prospe, potrebno je ograničiti pristup toj oblasti. Osoblje treba da nosi dva para rukavica (od lateks gume), masku za disanje, zaštitni ogrtač i zaštitne naočare. Ograničiti širenje prosute tečnosti primjenom materijala koji upija, na primjer papira, piljevine ili apsorbujućeg šljunka (prostirke za životinje). Takođe se može koristiti: 3M sumporna kiselina, 0,3M kalijum permanganat (2:1) ili 5% natrijum hipohlorit. Upotrijebljeni materijal za upijanje i sav drugi materijal koji se baca potrebno je pokupiti, staviti u plastične kontejnere, zapečatiti i obilježiti na odgovarajući način. Citotoksični otpad treba smatrati opasnim ili toksičnim i on mora biti označen etiketom sa jasno istaknutim sljedećim natpisom: "CITOTOKSIČAN OTPAD ZA SPALJIVANJE NA 1100°C". Otpad se mora spaljivati na 1100°C tokom najmanje 1 sekunde. Mjesto gde je došlo do prolivanja očistiti s mnogo vode.

4.3. Kontraindikacije

Liječenje lijekom Carboplatin Pfizer je kontraindikovano u sljedećim slučajevima:

- preosjetljivost na aktivnu supstancu, druga jedinjenja koja sadrže platinu (npr. cisplatin) ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku vidjeti dio 6.1.
- prethodno postojeće teško oštećenje bubrega (**klirens kreatinina < 30mL/min**); osim ako prema procjeni ljekara i bolesnika, mogući povoljni učinci liječenja nadilaze rizike.
- kod pacijenata sa teškom mijelosupresijom
- kod pacijenata sa prisustvom značajnog krvarenja
- kod pacijenata sa krvarenjima usljed prisustva tumora
- tokom trudnoće i dojenja
- **istovremena primjena vakcina protiv žute groznice (vidjeti dio 4.5)**

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Karboplatin se smije primjenjivati isključivo pod nadzorom kvalifikovanog ljekara s iskustvom u liječenju malignih bolesti. Obavezan je strogi nadzor bolesnika, posebno kod primjene visokih doza lijeka.

Moraju se redovno provoditi pretrage krvne slike, funkcije bubrega i jetre te se primjena lijeka mora prekinuti ako se uoči abnormalna supresija koštane srži ili abnormalna funkcije bubrega ili jetre.

Karboplatin je visokotoksičan lijek sa uskom terapijskom širinom te nije vjerovatno da će se postići terapijski učinak bez znakova toksičnosti.

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).

Poremećaji krvi i limfnog sistema

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, ureje u krvi ili LDH. Insuficijencija bubrega može biti ireverzibilna i nakon prekida terapije može zahtijevati dijalizu.

Hematološka toksičnost.

Kod pacijenata liječenih karboplatinom, prijavljeni su slučajevi hemolitičke anemije sa prisustvom seroloških lijekom indukovanih antitijela. Ovi događaji mogu biti fatalni.

Supresija koštane srži (leukopenija, neutropenija i trombocitopenija) je ovisna o dozi i predstavlja nuspojavu koja ograničava dozu karboplatina. Preporučuje se česta kontrola krvne slike (npr. na sedmičnoj osnovi) kod pacijenata koji primaju karboplatin te u slučaju toksičnosti, sve dok se ne postigne oporavak. Medijan najniže hematološke vrijednosti je 21. dan kod bolesnika koji su liječeni samo karboplatinom, odnosno 15. dan kod bolesnika koji su liječeni karboplatinom u kombinaciji sa drugim citostaticima. Iako je kod preporučenih doza lijeka hematološka toksičnost karboplatina obično umjerena i reverzibilna, kod bolesnika koji imaju poremećen rad bubrega i bolesnika koji istovremeno primaju (ili su primali) druge mijelosupresivne lijekove ili radijacijsku terapiju može biti izražena teška mijelosupresija (posebno trombocitopenija). Uopšteno, pojedini ciklusi liječenja karboplatinom se ne smiju ponavljati dok se broj leukocita, neutrofila i trombocita ne vrati u granice normale. Terapija se ne smije ponavljati unutar 4 sedmice nakon prethodnog ciklusa primjene karboplatina i/ili dok broj neutrofila nije najmanje 2000 ćelija/mm³ i dok broj trombocita nije najmanje 100.000 ćelija/mm³.

Terapija teške hematološke toksičnosti uključuje suportivnu terapiju, primjenu antiinfektivnih lijekova kod pogoršanja infekcija, transfuziju krvnih produkata, autograft koštane srži, graft (transplantacija) perifernih stem ćelija i primjenu stimulatora hematopoeze (faktora stimulacije kolonija).

Anemija je učestala i kumulativna te vrlo rijetko zahtijeva transfuziju.

Težina mijelosupresije je veća kod bolesnika koji su prethodno liječeni citostaticima (posebno cisplatinom) i bolesnika sa oštećenom bubrežnom funkcijom. Početno doziranje karboplatina kod ovih grupa bolesnika mora biti smanjeno na odgovarajući način (vidjeti dio 4.2) te je potrebno pažljivo pratiti navedene učinke čestim mjerenjem krvnih ćelija između ciklusa liječenja. Mijelosupresivni efekti mogu biti aditivni onima nastalim kombinovanom hemoterapijom. Pacijenti sa teškom i perzistentnom mijelosupresijom su u visokom riziku od nastanka komplikacija infekcijom uključujući i one sa fatalnim ishodom (pogledajte odjeljak 4.8). Ukoliko se pojavi bilo koji od navedenih događaja, potrebno je prekinuti liječenje karboplatinom.

Kombinovana terapija karboplatina sa drugim mijelosupresivnim lijekovima mora se pažljivo planirati s obzirom na dozu i raspored primjene kako bi se smanjili aditivni učinci.

Sekundarna leukemija

Akutna promijelocitna leukemija i mijelodisplastični sindrom (MDS)/akutna mijeloidna leukemija (AML) prijavljeni su nekoliko godina nakon primjene terapije karboplatina i drugih antineoplastičnih agenasa.

Hepatobilijarna bolest

Venookluzivna bolest jetre

Prijavljeni su slučajevi venookluzivne bolesti jetre (sinusoidni obstrukcioni sindrom), od kojih su neki bili fatalni. Pacijente treba nadzirati na znake i simptome abnormalne funkcije jetre ili portalne hipertenzije koja ne nastaje kao rezultat metastaze na jetri.

Nefrotoksičnost.

Kod bolesnika sa oštećenom funkcijom bubrega, učinak karboplatina na hematopoetski sistem je

izraženiji i dužeg trajanja nego kod bolesnika sa normalnom funkcijom bubrega. Kod ove rizične grupe liječenje karboplatinom se mora provoditi uz poseban oprez (vidjeti dio 4.2).

Karboplatin se primarno izlučuje urinom pa je kod pacijenata koji primaju ovaj lijek potrebno praćenje bubrežne funkcije. Klirens kreatinina je najosjetljiviji kriterij za procjenu funkcije bubrega kod pacijenata koji primaju karboplatin. Kriteriji za prilagođavanje doze kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega navedeni su u dijelu 4.2. Za razliku od cisplatina, primjena karboplatina ne zahtijeva hidrataciju prije i nakon terapije zbog toga što karboplatin ima relativno slab nefrotoksični potencijal. Međutim, prethodna terapija cisplatinom ili istovremena primjena drugih nefrotoksičnih lijekova (poput aminoglikozidnih antibiotika) može povećati rizik od nefrotoksičnosti (videti odeljak 4.5).

Tumour lysis syndrome (TLS)

U post-marketingškom periodu prijavljeni su slučajevi tumour lysis syndrome (TLS) kod pacijenata koji su koristili monoterapiju karboplatinom ili u kombinaciji sa drugim hemoterapijskim agensima. Pacijenti sa visokim rizikom od TLS, kao što su pacijenti sa visokom proliferativnom stopom, velikom tumorskom masom i visokom osjetljivošću na citotoksične agense, treba pažljivo pratiti i preduzeti određene mjere predostrožnosti.

CNS/Sluh/Vid:

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.

Karboplatin može prouzrokovati kumulativnu ototoksičnost. 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 i potrebno je uraditi audiogram prije započinjanja terapije, tokom terapije i ukoliko se pojave simptomi poremećaja sluha. Klinički značajno pogoršanje funkcije sluha može zahtijevati prilagođavanje doze ili prekid terapije. Rizik od ototoksičnosti može biti povećan u slučaju istovremene primjene drugih ototoksičnih lijekova (npr. aminoglikozidi) (vidi odjeljak 4.5).

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.

Uticaj na gastrointestinalni trakt.

Karboplatin može izazvati povraćanje. Incidencija i ozbiljnost povraćanja može se smanjiti primjenom antiemetika prije početka terapije karboplatinom. Također, moguća je primjena karboplatina putem kontinuirane i.v. infuzije u trajanju od 24 sata ili intravenski u dozama podijeljenim tokom pet uzastopnih dana umjesto u pojedinačnoj infuziji. Antagonisti serotoninskih 5-HT3 receptora (kao što je ondansetron) ili supstituirani benzamidi (kao što je metoklopramid) mogu biti naročito efikasni antiemetici, tako da se preporučuje kombinovana terapija kod pacijenata sa ozbiljnim ili refraktarnim povraćanjem.

Reakcije preosjetljivosti.

Kao i kod drugih lijekova koji sadrže jedinjenja platine, zabilježene su alergijske reakcije na karboplatin koje se mogu javiti u roku od nekoliko minuta nakon primjene karboplatina i zahtijevaju prekid infuzije i primjenu odgovarajuće potporne terapije. Povezane reakcije, ponekad smrtonosne, prijavljene su za sva jedinjenja platine (vidi odjeljak 4.3 i odjeljak 4.8).

Pacijente treba pratiti u cilju otkrivanja mogućih anafilaktoidnih reakcija; odgovarajuća oprema i lijekovi moraju biti spremni za liječenje takvih reakcija (na primjer, antihistaminici, kortikosteroidi, adrenalin, kisik) uvijek kada se primjenjuje karboplatin.

Zabilježene su reakcije preosjetljivosti koje su napredovale u Kounisov sindrom (akutni alergijski spazam koronarnih arterija što može rezultirati infarktom miokarda, vidjeti odjeljak 4.8).

Imunosupresivno dejstvo/povećana sklonost ka infekcijama:

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.

Stariji bolesnici:

U ispitivanjima koja uključuju kombinovano liječenje karboplatinom i ciklofosamidom, 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).

Spremnik za ovaj lijek je napravljen od prirodne gume (lateks). On može izazvati teške alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Karboplatin se najčešće primjenjuje u kombinaciji s drugim antineoplastičnim lijekovima sličnih citotoksičnih učinaka. U tim okolnostima vjerovatno nastupa dodatna toksičnost. Istovremena primjena karboplatina sa ostalim mijelosupresivnim lijekovima ili terapije zračenjem može povećati hematološku toksičnost.

Veća učestalost povraćanja zabilježena je kod istovremene primjene karboplatina sa drugim emetogenim lijekovima te kod primjene karboplatina kod bolesnika koji su ranije uzimali emetogene lijekove.

Kombinovana primjena karboplatina i aminoglikozida prouzrokuje povećanje rizika od nefrotoksičnosti i/ili ototoksičnosti. Stoga, potreban je poseban oprez kada se ovi lijekovi primjenjuju istovremeno. Upotreba drugih nefrotoksičnih lijekova dovodi do jačeg djelovanja karboplatina na bubrege.

Karboplatin stupa u interakciju sa aluminijumom, formirajući crni precipitat, čime se smanjuje ili gubi dejstvo lijeka. Iz tog razloga, za primjenu karboplatina ne treba koristiti igle, špriceve, katetere ili setove za intravensku primjenu koji sadrže aluminijum.

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, fosfopenitoin: rizik od egzacerbacije konvulzija koji nastaje zbog smanjenja

apsorpcije fenitoina u probavnom sistemu uzrokovano citotoksičnim lijekovima koji dovode do smanjenja nivoa serumskog fenitoina 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 sa rizikom od limfoproliferacije.
- Aminoglikozide: potrebno je pažljivo razmotriti istovremenu primjenu karboplatina sa aminoglikozidnim antibioticima zbog kumulativne nefrotoksičnosti i toksičnosti uha, pogotovo kod bolesnika sa zatajenjem bubrega.
- Diuretike Henleove petlje: potrebno je razmotriti istovremenu primjenu karboplatina s diureticima Henleove petlje zbog kumulativne nefrotoksičnosti i toksičnosti uha

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću tokom primjene karboplatina i da koriste odgovarajuću kontracepciju tokom liječenja karboplatinom i do najmanje 7 mjeseci nakon zadnje doze. Muškarce sa ženskim partnerkama reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste efikasnu kontracepciju tokom liječenja karboplatinom i do najmanje 4 mjeseca nakon zadnje doze.

Trudnoća

Karboplatin može uzrokovati oštećenja fetusa ako se primjenjuje kod trudnica. Lijek se u trudnoći treba koristiti samo u situacijama u kojima je ugrožen život ili za bolesti za koje se ne može koristiti sigurniji lijek ili je lijek neučinkovit.

Ukoliko se lijek primjenjuje tokom trudnoće ili bolesnica zatrudni tokom liječenja karboplatinom, bolesnica se mora upozoriti o mogućim rizicima za fetus. Ženama u reproduktivnom periodu treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću tokom terapije karboplatinom.

Embriotoksični i teratogeni učinci karboplatina zabilježeni su kod njegove primjene kod štakora tokom organogeneze. Nisu provedena kontrolisana ispitivanja nad trudnicama.

Plodnost

Karboplatin može negativno uticati na plodnost i kod muškaraca i kod žena (vidi odjeljak 5.3). Muškarci i žene trebaju potražiti savjet o očuvanju plodnosti prije liječenja karboplatinom.

Gonadalna supresija koja rezultira izostankom menstruacije ili neplodnošću (azospermijom) može se pojaviti kod bolesnika koji primaju antineoplastične lijekove. Čini se da su ovi učinci povezani sa dozom i dužinom liječenja te mogu biti nepovratni. Predviđanje stepena oštećenja funkcije jajnika ili testisa je komplikovano zbog čestog korištenja kombinacije više antineoplastičnih lijekova, što otežava procjenu učinka pojedinog lijeka.

Za muškarce u polno zreloj dobi, koji su na terapiji karboplatinom, ne preporučuje se očinstvo tokom liječenja i najmanje 4 mjeseca nakon liječenja te im se preporučuje savjetovanje o čuvanju spermija prije početka liječenja zbog mogućnosti ireverzibilne neplodnosti zbog liječenja karboplatinom.

Dojenje

Karboplatin i njegovi aktivni metaboliti otkriveni su u majčinom mlijeku liječenih majki. Zbog mogućih teških nuspojava kod dojenčadi u slučaju da lijek dospije u mlijeko, dojenje treba prekinuti tokom liječenja i 1 mjesec nakon zadnje doze ili prekida liječenja, uzimajući u obzir značaj lijeka za majku.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Carboplatin Pfizer donekle utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama jer karboplatin može uzrokovati mučninu, povraćanje, smetnje vida i ototoksičnost te je iz tog razloga bolesnike potrebno upozoriti o mogućem uticaju ovih nuspojava na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

4.8 Nuspojave

Brojna neželjena dejstva karboplatina su posljedica farmakološke aktivnosti lijeka. Međutim, neželjena dejstva su generalno reverzibilna ukoliko se rano dijagnostifikuju.

Učestalost prijavljenih nuspojava 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 nuspojavama 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).

<i>Klasa sistema organa</i>	<i>Učestalost</i>	<i>MedDRA izraz</i>
<i>Infekcije i infestacije</i>	<i>Često</i>	<i>Infekcije*</i>
	<i>Nepoznato</i>	<i>Pneumonija</i>
<i>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane neoplazme (uključujući ciste i polipe)</i>	<i>Nepoznato</i>	<i>Sekundarni malignitet povezan s liječenjem</i>
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	<i>Vrlo često</i>	<i>Trombocitopenija, neutropenija, leukopenija, anemija</i>
	<i>Često</i>	<i>Hemoragija*</i>
	<i>Rijetko</i>	<i>Zatajivanje koštane srži, febrilna neutropenija, hemolitičko-uremijski sindrom (HUS)</i>
	<i>Nepoznato</i>	<i>Hemolitička anemija (ponekad fatalna)</i>
<i>Poremećaji imunološkog sistema</i>	<i>Često</i>	<i>Preosjetljivost (reakcije slične anafilaktičkoj)</i>
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	<i>Nepoznato</i>	<i>Dehidracija, anoreksija, hiponatremija, tumour lysis sindrome (TLS)</i>
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	<i>Često</i>	<i>Periferna neuropatija, parestezija, slabljenje osteotetivnog refleksa, senzorni poremećaji, disgeuzija</i>
	<i>Nepoznato</i>	<i>Cerebrovaskularni događaj*, sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS)</i>
<i>Poremećaji oka</i>	<i>Često</i>	<i>Smetnje vida (s rijetkim slučajevima gubitka vida)</i>
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	<i>Često</i>	<i>Ototoksičnost</i>
<i>Srčani poremećaji</i>	<i>Često</i>	<i>Kardiovaskularni poremećaji*</i>
	<i>Nepoznato</i>	<i>Zatajivanje srca*, Kounisov</i>

		sindrom
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Nepoznato	Embolija*, hipertenzija, hipotenzija
<i>Poremećaji respiratornog sistema , prsišta i sredoprsja</i>	Često	Poremećaji disanja, intersticijska bolest pluća, bronhospazam
<i>Poremećaji probavnog sistema</i>	Vrlo često	Mučnina, povraćanje, bol i grčevi u abdomenu
	Često	Proljev, konstipacija, poremećaj mukoznih membrana
	Rijetko	Stomatitis
	Nepoznato	Pankreatitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Često	Alopecija, poremećaj kože
	Nepoznato	Urtikarija, osip, eritem, svrbež
<i>Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva</i>	Često	Poremećaj mišića i kostiju
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema:</i>	Često	Urogenitalni poremećaji
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Često	Astenija
	Nepoznato	Nekroza na mjestu primjene, reakcije na mjestu primjene, ekstravazacija na mjestu primjene, eritem na mjestu primjene, malaksalost
<i>Pretrage</i>	Vrlo često	Pireksija (veoma često), astenija, malaksalost, ekstravazacija na mjestu primjene, smanjenje bubrežnog klirensa kreatinina, 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

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

Nuspojave prijavljene za različite sisteme organa su sljedeće.

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.

Poremećaji krvi i limfnog sistema:

Supresija koštane srži predstavlja najčešći tip toksičnosti karboplatina, koji ograničava dozu. Supresija koštane srži ispoljava se u vidu trombocitopenije, leukopenije, neutropenije i/ili anemije. Stepent supresije koštane srži zavisi od doze. Najniži nivoi trombocita i leukocita/granulocita najčešće se javljaju dvije do tri sedmice nakon primjene karboplatina. Najčešće dolazi do vraćanja vrijednosti krvnih ćelija do nivoa koji omogućuju primjenu sljedeće doze karboplatina četiri sedmice nakon prethodne doze. Anemija (s vrijednostima hemoglobina nižim od 11g/dl), koja može biti simptomatična, je zabilježena kod značajnog broja pacijenata. To djelovanje može biti kumulativno i mogu biti potrebne transfuzije, posebno kod pacijenata koji primaju dužu terapiju (npr. više od 6 ciklusa). Mogu se očekivati kliničke sekvence koštane srži/hematološke toksičnosti kao što su vrućica, infekcije, sepsa/septički šok i krvarenje

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 8g/dL je uočena kod 15% bolesnika s normalnim početnim vrijednostima. Incidencija anemije povećana je s rastućom izloženosti karboplatinu. Prijavljena je i hemolitička anemija (ponekad fatalna). U izolovanim slučajevima je zabilježena pojava hemolitičko-uremijskog sindroma (HUS).

Pretrage:

Neravnoteža elektrolita (hipokalemija, hipokalcemija, hiponatermija i hipomagnezija).

Poremećaji nervnog sistema:

Može se javiti periferna neuropatija, uglavnom u vidu parestezije i smanjenja osteotetivnog refleksa. Ovaj efekat je češći kod pacijenata starijih od 65 godina i čini se da je kumulativan; uglavnom se javlja kod pacijenata koji su prethodno liječeni cisplatinom i/ili onih koji primaju produženu terapiju. Mogu se pojaviti i efekti na CNS. U nekim slučajevima, neurotoksičnost povezana sa karboplatinom može biti rezultat kombinacije s nekim odloženim efektom ranije terapije cisplatinom.

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 kombiniranog liječenja. Navedeno također može biti povezano s dužom kumulativnom izloženosti.

Poremećaji oka:

Vizuelni poremećaji, poput privremenog gubitka vida (koji može biti potpun za svjetlost i boje) i drugih poremećaja mogu se javiti kod pacijenata liječenih karboplatinom. Vid se obično popravlja ili potpuno oporavlja nekoliko sedmica nakon prestanka primjene lijeka. Kortikalno sljepilo prijavljeno je kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega koji su primali visoke doze karboplatina.

Poremećaji uha i labirinta:

Kod pacijenata koji su primali karboplatin prijavljeni su slučajevi tinitusa i gubitka sluha. Rizik od ototoksičnosti može biti povećan u slučaju istovremene primjene drugih ototoksičnih lijekova (npr. aminoglikozidi).

Oštećenja sluha izvan raspona normalnog govora sa oštećenjima u području visokih frekvencija (4000-8000 Hz) su pronađena kod serijskih audiometrijskih pretraga sa učestalošću od 15%. Vrlo rijetko su prijavljeni slučajevi smanjenog sluha (hipoakuzije).

Kod bolesnika s oštećenjem sluha zbog prethodnog liječenja cisplatinom, može doći do daljnjeg pogoršanja tokom liječenja karboplatinom.

Kardiovaskularni poremećaji:

Insuficijencija srca, ishemijska koronarna bolest srca (npr. infarkt miokarda, srčani zastoj, angina, ishemija srca), Kounisov sindrom.

Vaskularni poremećaji:

Crebrovaskularni događaji.

Poremećaji probavnog sistema:

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. Prijavljeni su drugi poremećaji probavnog sistema: mukozitis, dijareja, zatvor i bol u abdomenu. Povraćanje je zabilježeno kod 65% bolesnika, s tim da se kod 1/3 bolesnika javlja teško povraćanje. Čini se da prethodno liječeni bolesnici (posebno cisplatinom) imaju veću sklonost povraćanju. Simptomi obično nestaju unutar 24 sata nakon primjene karboplatina i mogu se ublažiti ili spriječiti prethodnim uzimanjem antiemetika. 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).

Elektroliti:

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.

Hepatobilijarni poremećaji:

Može se javiti blago i obično prolazno povećanje koncentracije alkalne fosfataze, aspartat aminotransferase ili bilirubina u serumu. Znatna odstupanja u testovima funkcije jetre, zabilježena su kod pacijenata liječenih visokim dozama karboplatina koji su podvrgnuti autolognoj transplantaciji koštane srži.

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.

Imunološki poremećaji:

Prijavljene su alergijske reakcije na karboplatin. One obuhvataju sljedeće: anafilaksa/anafilaktoidne reakcije, hipotenzija, bronhospazam i pireksija. Reakcije preosetljivosti mogu se javiti u roku od nekoliko minuta nakon intravenske primjene karboplatina.

Poremećaji kožnog i potkožnog tkiva:

Rijetko se može javiti ekfolijativni dermatitis. Erimatozni osip, pruritis, urtikarija i alopecija su također prijavljene u vezi s primjenom karboplatina.

Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva:

Mijalgija/artralgiya.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema:

Akutno zatajenje bubrega je rijetko prijavljivano. Mogu se javiti blaga i prolazna povećanja koncentracije kreatinina u serumu i amonijaka u urei. Rizik od nefrotoksičnosti izazvane karboplatinom (npr. poremećeni klirens kreatinina) postaje izraženiji kod relativno visokih doza ili kod pacijenata prethodno liječenih cisplatinom.

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.

Opšti poremećaji i stanja na mjestu primjene:

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

Alergijske reakcije:

Reakcije anafilaktičkog tipa, ponekad smrtonosne, mogu se pojaviti nekoliko minuta nakon primjene lijeka injekcijom: edem lica, dispneja, tahikardija, hipotenzija, urtikarija, anafilaktički šok, bronhospazam.

Drugi neželjeni efekti:

Prijavljene su sekundarne akutne malignosti nakon kombinovane citostatske terapije koja sadrži karboplatin. Alopecija, vrućica i zimica, mukozitis, astenija, malaksalost i dizgeuzija su povremeno opaženi.

Prijavljeni su izolovani slučajevi kardiovaskularnih događaja (srčana insuficijencija, embolija) kao i izolovani slučajevi cerebrovaskularnih događaja.

Prijavljeni su slučajevi hipertenzije.

Prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva

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

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/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 farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja karboplatinom ne postoji specifičan antidot. Iz tog razloga je potrebno preduzeti sve moguće mjere da bi se izbjeglo predoziranje. Zbog potencijalne opasnosti od predoziranja mora se precizno izračunati doza koju je potrebno primijeniti. Pored toga, odgovarajuća oprema za dijagnozu i terapiju predoziranja mora biti dostupna. Akutno predoziranje karboplatinom može dovesti do pogoršanja očekivanih toksičnih efekata (kao što je teška supresija koštane srži, dugotrajna mučnina i povraćanje, teška neurosenzorna toksičnost, poremećaji jetre i bubrega itd.). Inicijalni simptomi predoziranja povezani su s mijelosupresijom, kao i poremećajem jetrene, bubrežne i slušne funkcije. Primjena doze veće od preporučene je povezana s gubitkom vida (vidi dio 4.4). Može doći i do smrtnog ishoda. Hemodijaliza je efikasna, ali samo djelimično, u roku od tri sata nakon primjene lijeka, zbog brzog, ekstenzivnog vezivanja platine za proteine plazme. Znake i simptome predoziranja treba kontrolisati uz pomoć suportivnih mjera.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici.

ATC: L01XA02

5.1 Farmakodinamski podaci

Karboplatin je neorganski kompleks teškog metala, koji sadrži centralni atom platine. Analogan je cisplatinu. Karboplatin ima biohemijske karakteristike slične onima kod cisplatina, koje uglavnom određuju interhelične unakrsne veze u DNK, a koje modifikuju strukturu i inhibiraju sintezu DNK.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon intravenske infuzije jedne doze u toku jednog sata koncentracije ukupne platine i slobodne platine u plazmi opadaju bifazno u skladu sa kinetikom prvog reda. Za slobodnu platinu objavljena je vrijednost inicijalne faze poluvremena raspodjele ($t_{\text{alfa } \frac{1}{2}}$) koja iznosi oko 1.5 h, dok je vrijednost poluvremena faze eliminacije ($t_{\text{beta } \frac{1}{2}}$) oko 6 h. Eliminacija ukupne platine ima slično inicijalno poluvrijeme, dok u sljedećoj fazi poluvrijeme ukupne platine u plazmi iznosi otprilike 5 dana.

Karboplatin se izlučuje uglavnom preko bubrega. Najveći dio lijeka izluči se tokom prvih 6 h nakon njegove primjene; izlučena količina primijenjene platine tokom 24h iznosi oko 59-70%. 32% doze se izlučuje u nepromijenjenom obliku. Kod pacijenata sa poremećenom funkcijom bubrega preporučuje se smanjenje doze.

Karboplatin se vezuje za proteine u manjoj mjeri nego cisplatin. Na početku proces vezivanja se odvija malom brzinom, tako da je 4h nakon primjene oko 29% lijeka u obliku vezane frakcije. Nakon 24 sata za proteine je vezano 85-89% karboplatina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Doza LD₅₀ karboplatina primijenjena I.V. ili I.P. putem na miševima, varira od 131 mg/kg do 170 mg/kg, dok se kod pacova ta vrijednost kreće u intervalu od 61 mg/kg do 85 mg/kg nakon I.V. primjene. Studije rađene na životinjama pokazale su da karboplatin ima mutagena i teratogena dejstva. Karcinogeni potencijal karboplatina nije ustanovljen, međutim, utvrđeno je da su

supstance sa sličnim mehanizmima djelovanja karcinogene.

6 FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti.

Karboplatin stupa u interakcije sa aluminijumom, ostavljajući crni talog. Nije prijavljena nijedna druga inkompatibilnost. Igle, špriceve ili setove za I.V. primjenu koji sadrže aluminijum ne treba koristiti za davanje karboplatina.

6.3 Rok trajanja

24 mjeseca.

Carboplatin Pfizer ne sadrži konzervanse, niti bakteriostatske agense. Stoga se bočice smiju koristiti samo jednokratno, a preostala količina lijeka mora se ukloniti nakon primjene. Sa mikrobiološke tačke gledišta, lijek se mora iskoristiti odmah nakon razblaživanja. Ukoliko se ne iskoristi odmah, drugačiji rok upotrebe lijeka i uslovi koji su ostvareni prije primjene lijeka su isključiva odgovornost korisnika. Lijek se ne bi smio čuvati duže od 24 h na temperaturi od 2 do 8°C, izuzev ukoliko se proces razblaživanja nije provodio u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25°C. Ne zamrzavati! Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti!

O uslovima čuvanja nakon razblaživanja, molimo Vas da pogledate odjeljak 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja (rezervoara)

Rastvor za infuziju 150 mg/15 ml: bočica od polipropilena, zapušać od butil gume, traka za zaptivanje od aluminijuma sa plastičnom kapicom "flip-off" tipa koja se skida zakretanjem.

1 bočica sa 15ml (150 mg/15 ml) koncentrata za rastvor za infuziju

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Vidjeti dio 4.2.

Neiskorišteni proizvod ili otpadni materijal mora se odložiti u skladu s lokalnim zakonima.

6.7. Režim izdavanja

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

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Pfizer Inc,
66 Hudson Boulevard East, New York, NY 10001-2192, SAD

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja serije lijeka u promet)

Bridgewest Perth Pharma Pty Ltd
15 Brodie Hall Drive Technology Park
BENTLEY WA 6102 Australija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer BH d.o.o
Fra Andela Zvizdovića 1, Sarajevo

8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
04-07.3-2-738/21 od 11.04.2022. godine

Datum posljednje revizije
27.09.2024. godine

Odobreno¹⁵
ALMBIH
27.9.2024.