

UPUTSTVO ZA LEK

Carboplasin®, 10mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju karboplatin

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru i/ili farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročit ćete:

1. Šta je lek Carboplasin i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Carboplasin
3. Kako se primenjuje lek Carboplasin
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Carboplasin
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Carboplasin i čemu je namenjen

Lek Carboplasin, koncentrat za rastvor za infuziju sadrži aktivnu supstancu karboplatin, koja pripada grupi lekova poznatih kao jedinjenja platine. Koristi se u terapiji raka (karcinoma) u monoterapiji ili u kombinaciji sa drugim lekovima.

Lek Carboplasin, koncentrat za rastvor za infuziju se koristi za lečenje epitelijalnog karcinoma jajnika u uznapredovaloj fazi bolesti i to kao prva linija terapije i kao druga linija terapije, kada ni jedna druga terapija nije dala rezultate i za lečenje mikrocelularnog karcinoma pluća.

Ovaj lek se može primenjivati sam ili u kombinaciji sa drugim lekovima.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Carboplasin

Lek Carboplasin ne smete primati ukoliko:

- ste alergični (preosetljivi) na karboplatin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (vidite odeljak 6.) ili ukoliko ste alergični na neki drugi lek koji pripada grupi jedinjenja koja sadrže platinu
- dojite
- imate teško oboljenje bubrega
- imate stanje u kojem koštana srž ne može da proizvodi dovoljno krvnih ćelija (teška mijelosupresija)
- imate tumor koji krvari
- planirate da primite vakcinu protiv žute groznice ili ste je upravo primili

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa Vašim lekarom ili medicinskom sestrom pre primene leka Carboplasin:

- Ukoliko imate alergijske reakcije na lekove koji sadrže platinu, kao što je cisplatin ili oksaliplatin (videti odeljak „Lek Carboplasin ne smete primati“)
- Ukoliko ste stariji (preko 65 godina)

Ostale mere opreza dok primite Carboplasin

- Funkcija vašeg nervnog sistema proveravaće se redovno;
- Vaš lekar će vam uraditi laboratorijske testove krvi ili urina, da bi proverio krvnu sliku i funkciju bubrega ili jetre, pre, u toku i nakon terapije lekom Carboplasin. Ovo će biti od važnosti jer će na osnovu tih rezultata lekar prilagoditi dozu ili privremeno prekinuti terapiju;
- Vaš lekar vam može propisati lekove koji će sprečiti ili smanjiti mučninu i povraćanje koji su česti kod primene ovih lekova;
- Dobra oralna higijena (efikasno i često ispiranje usta, čišćenje zuba mekom četkicom 2-3 puta dnevno) može pomoći u prevenciji razvoja infekcije usta;
- Tokom lečenja karboplatinom, primićete lekove koji će pomoći da se umanjí pojava fatalnih komplikacija poznatih kao sindrom tumorske lize prouzrokovan izmenom hemijskog sastava krvi koji nastaje oslobađanjem sadržaja mrtvih tumorskih ćelija u krvotok, nakon njihove degradacije;
- ukoliko imate glavobolju, promene mentalnih funkcija, konvulzije i vizuelne poremećaje od zamućenog vida do gubitka vida, obratite se svom lekaru. Vid se skoro u potpunosti ili potpuno može vratiti u normalu ukoliko se preduzmu odgovarajuće mere;
- ovaj lek može oštetiti sluh kod nekih pacijenata. Obavezno se obratite svom lekaru ukoliko slabije čujete;
- ukoliko osetite izuzetan umor koji prati smanjen broj crvenih krvnih zrnaca i nedostatak vazduha (hemolitička anemija), sa ili bez smanjenja broja trombocita, povećana sklonost ka stvaranju modrica (trombocitopenija) i bolest bubrega sa smanjenjem ili potpunim prestankom izlučivanja urina (simptomi hemolitičko-uremijskog sindroma), obratite se svom lekaru;
- ukoliko imate groznicu (telesna temperatura veća ili jednaka 38 °C) ili drhtavicu, odmah obavestite lekara jer to mogu biti znaci infekcije. Možete biti izloženi riziku da se kod Vas razvije infekcija krvi;
- ukoliko tokom primene infuzije osetite oticanje lica, usana, grla, jezika ili ekstremiteta i ukoliko se pojavi osip, odmah pozovite lekara ili medicinsku sestru;

Ovaj lek ćete primati u bolnici pod stručnim nadzorom lekara sa iskustvom u lečenju malignih bolesti. Medicinsko osoblje će Vam dati odgovarajuća uputstva kojih se morate pridržavati pre za vreme i nakon primene terapije.

Drugi lekovi i Carboplasin

Obavestite Vašeg lekara ukoliko primenjujete, donedavno ste primenjivali ili ćete možda primenjivati bilo koje druge lekove, npr.:

- lekovi za razređivanje krvi npr. varfarin. Zahteva se učestalo proveravanje koagulacije krvi, putem laboratorijskih testova;
- žive ili atenuisane vakcine (za vakcinu protiv žute groznice videti odeljak 2 “Lek Carboplasin ne smete primati“)
- Lekove koji imaju neželjeno dejstvo da smanjuju broj krvnih ćelija, kao što je klozapin, jer se ovo dejstvo može pogoršati kada se karboplatin koristi u kombinaciji sa tim lekovima
- Lekove koji dovode do oštećenja bilo vaših bubrega ili unutrašnjeg uha, na primer:
 - **Kapreomicin**-antibakterijski lek, koristi se u terapiji tuberkuloze
 - **Aminoglikozidni antibiotici** kao što su gentamicin i streptomycin
 - **Polimiksin antibiotici** kao što je kolistin
 - **Diuretike** kao što je bumetanide ili furosemide

Carboplasin može povećati toksične efekte ovih lekova. Kombinovanje karboplatina sa ovim lekovima treba se izbegavati:

- **Fenitoin i fosfenitoin** (koriste se za terapiju različitih tipova konvulzija i napada), obzirom na to da vrednost leka u vašoj krvi može da se smanji kada ga koristite u kombinaciji sa karboplatinom, a to može uzrokovati ponovnu pojavu napada. Može biti neophodno povećanje doze fenitoina.
- Lekovi koji smanjuju aktivnost imunskog sistema (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus)
- Helatni agensi (lekovi koji se vezuju za karboplatin na taj način smanjuju efekat karboplatina)

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što uzmete ovaj lek.

Trudnoća

- Carboplasin ne treba da primete ako ste trudni, osim ako vaš lekar jasno ukazuje na potrebu, zbog mogućeg rizika od razvoja abnormalnosti kod fetusa
- Ukoliko zatrudnite ili sumnjate da ste trudni tokom terapije, o tome odmah morate obavestiti vašeg lekara. Ukoliko ste trudni ili zatrudnite tokom terapije, treba da vam se obezbedi genetsko savetovanje.
- Ženama se savetuje da izbegavaju trudnoću korišćenjem efikasne kontracepcije pre i posle terapije najmanje 6 meseci nakon terapije karboplatinom.
- **Muškarcima** koji primaju terapiju karboplatina, savetuje se da ne planiraju potomstvo tokom lečenja i do 6 meseci treba da koriste, takođe, adekvatne metode kontraceptivne zaštite, da bi osigurali da partnerke ne zatrudne dok oni primaju terapiju i najmanje 6 meseci nakon poslednje terapije.

Dojenje

Ne smete dojiti tokom terapije lekom karboplatin.

Fertilitet

Ako razmišljate o potomstvu nakon terapije lekom Carboplasin, koncentrat za rastvor za infuziju, trebalo bi da se posavetujete sa Vašim lekarom, jer karboplatin može da izazove nastanak stalnog steriliteta. Muškarci koji su na terapiji lekom Carboplasin treba da potraže savet o konzervaciji sperme pre početka terapije, zbog mogućnosti nastanka trajnog steriliteta.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Karboplatin može da izazove mučninu, povraćanje, poremećaje vida i probleme sa sluhom, kao i oštećenje perifernih nerava. Ako osećate nešto od spomenutog, to može uticati na vašu sposobnost da vozite ili upravljate mašinama.

Ako osećate bilo koje neželjeno dejstvo leka koje utiče na Vašu sposobnost da vozite, izbegavajte aktivnosti dok neželjeno dejstvo ne prođe.

3. Kako se primenjuje lek Carboplasin

Uvek primenjujte ovaj lek tačno onako kako je navedeno u ovom uputstvu ili kako Vam je to objasnio Vaš lekar ili medicinska sestra. Ukoliko niste sigurni proverite sa Vašim lekarom ili medicinskom sestrom.

Lek Carboplasin, koncentrat za rastvor za infuziju, se primenjuje infuzijom u venu u trajanju od 15 do 60 minuta. Za dodatne informacije kontaktirajte Vašeg lekara ili medicinsku sestru.

Dozu leka će Vam odrediti Vaš lekar u zavisnosti od Vaše visine i telesne mase, krvne slike (hematopoeze) i funkcije bubrega. Vaš lekar će Vam uraditi laboratorijski test krvi i na osnovu rezultata testa će se odlučiti da li treba da koriguje narednu dozu. Između doza će obično proći 4 nedelje.

Moguće je da ćete osećati mučninu za vreme terapije lekom Carboplasin. Pre nego što započnete terapiju lekom Carboplasin, koncentrat za rastvor, Vaš lekar Vam može dati lek koji će smanjiti mučninu.

Pre primene leka potrebno ga je razblažiti.

Preporučena doza je:

Odrasli

Preporučena doza je $400\text{mg}/\text{m}^2$ površine vašeg tela (računa se na osnovu vaše telesne mase i visine), primenjena intravenski (u venu) kao pojedinačna doza u trajanju od 15 do 60 minuta.

Stariji pacijenti

Za starije pacijente (preko 65 godina) doza se možda mora prilagoditi, u zavisnosti od fizičkog stanja i laboratorijskih rezultata.

Ako ste ranije primili terapiju ili imate probleme sa bubrežima

U zavisnosti od rada bubrega doza leka može varirati i potrebno je prilagoditi dozu. Ukoliko imate problem sa funkcijom bubrega, Vaš lekar će možda smanjiti dozu i češće raditi laboratorijske analize krvi, a takođe će pratiti i rad vaših bubrega.

Deca i adolescenti

Primena leka Carboplasin se ne preporučuje kod dece i adolescenata.

Ako ste primili više leka Carboplasin nego što treba

Ovaj lek se primenjuje pod strogim nadzorom medicinskog osoblja, tako da nije verovatno da ćete primiti previsoku dozu leka. Ipak ukoliko imate bilo kakva pitanja, obratite se Vašem lekaru.

Ukoliko ste primili veću dozu leka nego što bi trebalo, kod Vas se mogu javiti sledeći simptomi: mučnina, povraćanje, povišena telesna temperatura. Nema specifičnog antidota kod predoziranja karboplatinom. Ukoliko primite previše karboplatina, vaš lekar će zaustaviti terapiju i lečiti simptome.

Ako ste zaboravili da primite lek Carboplasin

Vaš lekar ili medicinska sestra će se pobrinuti da redovno dobijate lek, tako da nije verovatno da će neka doza biti izostavljena. Međutim, recite svom lekaru ukoliko mislite da niste primili potrebnu dozu leka.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Ako vam se javi neko od sledećih teških neželjenih dejstava, odmah obavestite Vašeg lekara ili potražite hitan medicinski savet:

- Neuobičajene modrice, krvarenje, znaci infekcije kao što su bol u grlu ili povišena telesna temperatura
- Teške alergijske reakcije (anafilaksa/anafilaktičke reakcije): Simptomi teških alergijskih reakcija uključuju oticanje usana, lica, usta ili vrata što dovodi do otežanog disanja, oticanja kapaka, lica ili usana, crvenilo lica, osip kože ili koprivnjača, oticanje ruku, stopala, članaka.

Ostala neželjena dejstva:

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)

- Smanjenje broja trombocita, čime se povećava rizik od krvarenja i nastanka modrica (trombocitopenija), smanjenje broja belih krvnih ćelija povezano sa povećanim rizikom od infekcija (leukopenija, neutropenija) smanjenje broja crvenih krvnih ćelija (anemija; ovo može izazvati umor)
- Mučnina, bol u stomaku, povraćanje
- Smanjene vrednosti bubrežnog klirensa kreatinina (što je znak oštećenja funkcije bubrega)
- Neuobičajeno visoke koncentracije mokraćne kiseline u krvi (hiperurikemija)
- Povećane vrednosti funkcionalnih testova jetre
- Izmenjen hemijski sastav krvi (smanjene vrednosti natrijuma, kalcijuma i magnezijuma u krvi)

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)

- Znaci infekcije kao što je povišena telesna temperatura ili zapaljenje ždrela
- Krvarenje s komplikacijama (hemoragično)
- Alergijske reakcije kao što su osip, povišena telesna temperatura bez vidljivog uzroka, svrab
- Poremećaj nerava (periferna neuropatija). Možete osetiti peckanje i/ili utrnulost u prstima, stopalima, oko usta ili u ždreću, ponekad može biti udruženo sa grčevima. Ovi efekti su često izazvani pri izloženosti hladnoći npr. otvaranjem frižidera ili držanjem hladnog pića. Možete imati poteškoća u izvođenju radnji koje zahtevaju preciznost, kao što je zakopčavanje odeće.
- Osećaj peckanja, bockanja ili utrnulosti kože bez očiglednog fizičkog uzroka (parestezija) smanjen tetivni refleks
- Poremećaj čula ukusa
- Privremeno pogoršanje vida, zamućen vid, gubitak vida
- Oštećenje i gubitak sluha
- Poremećaj rada srca
- Bol u grudima, stezanje u grudnom košu uzrokovano grčevima mišića respiratornog trakta (bronhospazam) ili zviždanje
- Intersticijalna bolest pluća (grupa plućnih poremećaja, u kojima je došlo do zapaljenja plućnog tkiva)
- Dijareja, otežano pražnjenje creva
- Bolne usne ili čirevi u ustima (poremećaji sluzokože usta)
- Problemi sa bubrežima ili urinom
- Gubitak kose (alopecija)
- Osip i/ili svrab kože
- Bol ili nelagodnost u kostima, zglobovima, mišićima ili okolnom tkivu (mišićnoskeletni poremećaji)
- Ekstremni umor/slabost (astenija)
- Povećane vrednosti bilirubina u krvi (može izazvati žutu prebojenost kože i beonjače) i povećane vrednosti kreatinina u krvi (znak oštećenja funkcije bubrega)
- Povećane vrednosti mokraćne kiseline u krvi, što može dovesti do gihta

Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

- Plućna infekcija (pneumonija)
- Sekundarni malignitet (kancerozni tumor koji se širi od početne lokacije i uspostavlja sekundarne tumore u drugim delovima tela)

- Smanjena funkcija koštane srži; smanjenje broja belih krvnih ćelija praćeno povišenom telesnom temperaturom (febrilna neutropenija); oboljenje gde se crvena krvna zrnca rastvaraju, što uzrokuje anemiju, smanjenje broja krvnih ploćica i otkazivanje bubrega i smanjenje broja trombocita (hemolitićko uremijiski sindrom, HUS)
- Suva usta, umor i glavobolja zbog prekomernog gubitka telesne tećnosti (dehidracija), gubitak apetita (anoreksija)
- Smanjenje koncentracije natrijuma u krvi (hiponatremija)
- Moždani udar
- Grupa simptoma kao što su glavobolja, izmenjene mentalne funkcije, napadi i vizuelni poremećaji od zamućenog vida do gubitka vida (simptomi reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije, retkog neurološkog poremećaja)
- Slabost srca, opstrukcija krvnih sudova (embolija), visok krvni pritisak, nizak krvni pritisak
- Rane u ustima ili jednjaku, praćena zapaljenjem sluzokože usta ili ranicama u ustima (stomatitis), što mođe biti bolno i uzrokovati otežano gutanje
- Zapaljenje gušteraće (pankreatitis)
- Poremećaji kođe kao što su koprivnjaća, osip, crvenilo kođe (eritem) i svrab
- Grćevi mišića, slabost mišića, stanje konfuzije, gubitak ili poremećaji vida, srćane aritmije, insuficijencija bubrega ili odstupanja u rezultatima laboratorijskih testova krvi (simptomi tumor lysis sindroma, koji mođe biti izazvan brzom degradacijom tumorskih ćelija) (pogledajte odeljak 2)
- Reakcija na mestu primene kao što je bol, crvenilo, otok, osip i mrtva kođa
- Opšti osećaj bolesti (slabost), povišena telesna temperatura i drhtavica.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija mođete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije mođete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako ćuvati lek Carboplasin

Ćuvati lek van domašaja i vidokruga dece.

Ne smete koristiti lek Carboplasin posle isteka roka upotrebe naznaćenog na spoljašnjem pakovanju nakon „Važi do“. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Rok upotrebe leka nakon prvog otvaranja:

Sadržaj boćice treba upotrebiti odmah nakon otvaranja, ili u roku do 14 dana na temperature do 25 °C, ako se lek otvara i ćuva u aseptićnim uslovima. U suprotnom, odgovornost snosi korisnik.

Rok upotrebe nakon razblaženja:

Pre primene, lek se mora razblažiti 5% rastvorom glukoze ili 0,9% rastvorom natrijum hlorida i treba ga odmah primeniti.

Hemijska i fizička stabilnost proizvoda razblaženog sa 5% rastvorom glukoze, potvrđena je za period od 8 sati na 25 °C. S mikrobiološke tačke gledišta, razblažen rastvor treba odmah primeniti. Ako se odmah ne primeni, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik, osim ako se razblaženje vrši pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Carboplasin

Aktivne supstance:

1 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 10mg karboplatina.

Jedna bočica od 15 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 150 mg karboplatina.

Jedna bočica od 45 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 450 mg karboplatina.

Pomoćne supstance:

Voda za injekcije

Kako izgleda lek Carboplasin i sadržaj pakovanja

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistar, bezbojan do svetložut rastvor.

Unutrašnje pakovanje leka je bezbojna staklena bočica hidrolitičke grupe I, zapremine 20 mL ili 50 mL. Bočica je zatvorena zatvaračem od bromobutilgume tip I (20 mm). Zatvarač je fiksiran aluminijumskim prstenom preko koga se nalazi polipropilenski disk. U bočici se nalazi 15 mL ili 45 mL koncentrata za rastvor za infuziju.

Bočice se pakuju u zaštitnu navlaku u cilju zaštite životne sredine, u slučaju da dođe do loma bočice.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica od 15 mL ili 45 mL, koncentrata za rastvor za infuziju i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD

Đorđa Stanojevića 12, Beograd

Proizvođači

1. S.C. SINDAN-PHARMA S.R.L,

11 Ion Mihalache Blvd. Bukurešt, Rumunija

2. ACTAVIS ITALY S.P.A,

Viale Pasteur 10, Nerviano, Italija

Napomena: u štampanom Uputstvu za lek mora jasno biti naveden proizvođač konkretne serije leka (tj. da se navede samo proizvođač date serije leka, a ostali da se izostave).

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Maj, 2019.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionaranoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

Carboplasin; koncentrat za rastvor za infuziju, 10mg/mL; bočica staklena, 1x15mL:
515-01-02500-18-001 od 22.05.2019.

Carboplasin; koncentrat za rastvor za infuziju, 10mg/mL; bočica staklena, 1x45mL:
515-01-02501-18-001 od 22.05.2019.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Carboplasin je indikovano za lečenje:

1. Epitelijalnog karcinoma ovarijuma u uznapredovaloj fazi bolesti i to:
 - Kao prva linija terapije
 - Kao druga linija terapije, u slučajevima kada ni jedna druga terapija nije dala rezultate
2. Mikrocelularnog karcinoma pluća u kombinaciji sa drugim hemioterapijskim lekovima

Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena doza karboplatina kod odraslih pacijenata koji prethodno nisu primali terapiju, sa normalnom funkcijom bubrega iznosi 400 mg/m^2 , kao pojedinačna intravenska doza primenjena kratkoročnom (15 do 60 minuta) infuzijom. Terapiju ne treba ponavljati dok ne prođu 4 nedelje od prethodnog terapijskog ciklusa karboplatinom i/ili dok broj neutrofila ne dostigne najmanje 2000 ćelija/mm^3 , a broj trombocita najmanje $100000 \text{ ćelija/mm}^3$.

Za pacijente koji nemaju hematološku toksičnost (tj. broj trombocita ostaje iznad 100000 i broj neutrofila iznad $2000/\text{mm}^3$) sa prethodnom dozom, doza karboplatina pojedinačna ili u kombinovnoj terapiji (npr. sa ciklofosfamidom) može se povećati za 25%.

Smanjenje inicijalne doze za 20-25% se preporučuje kod pacijenata kod kojih postoje faktori rizika kao što su prethodno lečenje mijelosupresije i loš status (ECOG-Zubrod 2-4 ili Karnofsky ispod 80).

Za prilagođavanje doze u sledećim terapijskim ciklusima, preporučuje se određivanje najnižih hematoloških vrednosti kontrolom krvne slike jednom nedeljno, za vreme početnih terapijskih ciklusa karboplatinom.

Preporuka doziranja prema PIK

Alternativno, za određivanje doze može se koristiti dole navedena Kalvertova formula. Ona se zasniva na bubrežnoj funkciji (brzini glomerularne filtracije (GFR)). Time je smanjen rizik od nedovoljnog doziranja ili predoziranja, usled individualnih razlika u bubrežnoj funkciji.

Klavertova formula: $\text{Doza (mg)} = (\text{ciljna PIK}^*) \times (\text{GFR} + 25)$

Napomena: primenom Kalvertove formule ukupna doza karboplatina se izražava u mg, ne u mg/m^2 .

Ciljna PIK	Planirana hemioterapija	Terapijski status pacijenta
5-7 mg/mL x min	Monoterapija karboplatinom	Prethodno nelečen
4-6 mg/mL x min	Monoterapija karboplatinom	Prethodno lečen
4-6 mg/mL x min	Karboplatin plus ciklofosamid	Prethodno nelečen

Kalvertovu formulu ne treba primenjivati kod pacijenata koji su prethodno primali jedan od sledećih režima:

- mitomicin C
- nitrozourea
- kombinovana hemioterapija doksorubicin/ciklofosamid/cisplatin
- kombinovana terapija koja uključuje 5 ili više lekova
- terapija zračenjem ≥ 5000 rad, fokusirana na polje od 20 x 20 cm, ili na više od jednog polja.

Specijalne populacije

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Pacijenti sa klirensom kreatinina ispod 60mL/min imaju povećan rizik od razvoja teške mijelosupresije. Frekvencija pojave teške leukopenije, neutropenije ili trombocitopenije je održavana na oko 25%, primenom sledećeg režima doziranja:

Vrednost klirensa kreatinina	Inicijalna doza (1. Dan)
41-59 mL/min	250 mg/m ² i.v.
16-40 mL/min	200 mg/m ² i.v.

Postoje ograničeni podaci o primeni injekcija karboplatina kod pacijenata sa klirensom kreatinina 15 mL/min ili manjim, tako da se ne može dati preporuka za doziranje.

Sve gore navedene preporuke za doziranje se odnose na inicijalni terapijski ciklus. Doziranje u sledećim terapijskim ciklusima treba prilagoditi podnošljivosti terapije od strane pacijenata i prihvatljivom nivou mijelosupresije.

Optimalna primena karboplatina kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega zahteva odgovarajuće prilagođavanje doze i često kontrolisanje hematoloških parametara i bubrežne funkcije.

Kombinovana terapija:

Optimalna primena karboplatina u kombinaciji sa drugim mijelosupresivnim lekovima zahteva prilagođavanje doze u zavisnosti od leka koji se istovremeno primenjuje i usvojenog protokola lečenja.

Pedijatrijska populacija

Podaci o primeni karboplatina kod pedijatrijskih pacijenata su nedovoljni da bi se dale preporuke za doziranje u ovoj populaciji.

Stariji pacijenti

Kod pacijenata starijih od 65 godina, prilagođavanje doze karboplatina je potrebno tokom prvog i sledećih terapijskih ciklusa, u zavisnosti od opšteg stanja i renalne funkcije pacijenta.

Način primene

Carboplasin se primenjuje samo intravenskim putem. Rastvor za infuziju se primenjuje kratkoročnom (15 do 60 minuta) infuzijom.

Razblaživanje

Lek se može razblažiti 5% glukozom za injekciju ili 0,9% natrijum-hloridom za injekciju do najniže koncentracije 0,5 mg/mL (500 mikrograma/mL).

Priprema i primena

Igle i intravenski setovi koji sadrže aluminijum koji može doći u kontakt sa karboplatinom, ne smeju se koristiti za pripremu ili primenu leka. Aluminijum reaguje sa karboplatinom što dovodi do formiranja precipitata i/ili smanjenja jačine leka.

Potrebno je preduzeti odgovarajuće bezbednosne mere za opasne supstance tokom rukovanja i primene ovog leka. Osoblje koje rukuje ovim lekom treba da bude dobro obučeno za rad sa citotoksičnim lekovima i zaštićeno odgovarajućom opremom (zaštitne rukavice, maska za lice i zašitna odeća).

Kontraindikacije

Kontraindikacije za primenu karboplatina su:

- preosetljivost na aktivnu supstancu, druga jedinjenja koja sadrže platinu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku Lista pomoćnih supstanci.
- već postojeće teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min), osim ako je lekar procenio da je korist od terapije veća od rizika
- teška mijelosupresija
- tumori koji krvare
- istovremena upotreba sa vakcinom protiv žute groznice (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija)
- tokom dojenja

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Karboplatin treba davati pacijentima isključivo pod nadzorom lekara specijaliste, koji ima iskustva u primeni antineoplastičnih hemioterapijskih lekova. Krvna slika, kao i funkcionalni testovi jetre i bubrega moraju se redovno pratiti i primenu leka treba obustaviti ukoliko rezultati testova ukazuju na supresiju koštane srži ili poremećaje funkcije bubrega ili jetre.

Hematološka toksičnost

Leukopenija, neutropenija i trombocitopenija su dozno-zavisne i ograničavaju primenu i doziranje leka. Krvnu sliku treba često pratiti u toku primene karboplatina i, u slučaju pojave toksičnosti, sve dok se ne postigne oporavak. Najniža vrednost se prosečno javlja 21. dana kod pacijenata na monoterapiji karboplatinom i 15. dana kod pacijenata koji dobijaju karboplatin u kombinaciji sa drugim hemioterapijskim agensima. Po pravilu, pojedinačne, intermitentne cikluse karboplatina ne treba ponavljati dok se ne normalizuje broj leukocita, neutrofila i trombocita. Terapiju ne treba ponavljati pre isteka 4 nedelje od završetka prethodnog terapijskog ciklusa i/ili dok broj neutrofila ne bude najmanje 2000/mm³ a broj trombocita najmanje 100 000 ćelija/mm³.

Anemija je česta i kumulativna i veoma retko zahteva primenu transfuzije.

Kod pacijenata lečenih karboplatinom prijavljena je hemolitička anemija uz prisutnost seroloških antitela izazvanih lekovima. Ovaj događaj može biti fatalan.

Težina mijelosupresije je povećana kod pacijenata koji su već primili terapiju (posebno cisplatin) i/ili kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Početnu dozu karboplatina kod ovih grupa pacijenata treba na odgovarajući način smanjiti (vidi odeljak Doziranje i način primene), a efekte leka pažljivo pratiti čestim analizama krvne slike u periodima između terapijskih ciklusa. Primena karboplatina u kombinaciji sa drugim mijelosupresivnim agensima mora veoma pažljivo da se planira kada su u pitanju doziranje i vreme primene, da bi se minimizirala aditivna dejstva.

Mijelosupresivni efekti mogu biti aditivni kod onih pacijenata koji primaju konkomitantnu hemioterapiju. Pacijenti sa teškom i perzistentnom mijelosupresijom imaju veliki rizik od infektivnih komplikacija

uključujući fatalni ishod (videti odeljak 4.8). Ukoliko se pojavi nešto od navedenog, doziranje treba prekinuti i razmotriti modifikaciju doze ili prekid terapije.

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

Mučnina i povraćanje

Karboplatin može uzrokovati mučninu i povraćanje. Prijavljeno je da premedikacija sa antiemeticima i sporija primena leka su od koristi u smanjivanju učestalosti i intenziteta ovih efekata.

Hemolitičko-uremijski sindrom (engl. *Haemolytical Uraemic Syndrome - HUS*)

Hemolitičko-uremijski sindrom (HUS) je neželjeno dejstvo koje može ugroziti život. Primenu karboplatina treba prekinuti kod prvih znakova koji na bilo koji način mogu upućivati na mikroangiopatsku hemolitičku anemiju, kao što je nagli pad vrednosti hemoglobina uz istovremenu trombocitopeniju, povećanje bilirubina, u serumu kao i kreatinina, ureje, ili LDH u krvi. Bubrežna insuficijencija može biti ireverzibilna i nakon prekida terapije može zahtevati dijalizu.

Alergijske reakcije

Kao i kod drugih lekova koji sadrže platinu, alergijske reakcije najčešće se javljaju tokom primene leka i zahtevaju prestanak primene leka i odgovarajuću simptomatsku terapiju. Ukrštene reakcije, ponekad fatalne, zabeležene su tokom primene svih lekova koji sadrže platinu (videti odeljke Kontraindikacije i Neželjena dejstva).

Renalna toksičnost

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, efekat karboplatina na hematopoetski sistem je izraženiji i dugotrajniji nego kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega. U ovoj rizičnoj grupi pacijenata, terapija karboplatinom mora da se sprovodi sa posebnim oprezom (videti odeljak Doziranje i način primene)

Neurotoksičnost

Iako su znaci periferne neurološke toksičnosti, generalno, česti i blagi, ograničeni na paresteziju i smanjenje koštano-tetivnih refleksa, njihova učestalost je povećana kod pacijenta starijih od 65 godina i/ili kod pacijenta koju su prethodno bili lečeni cisplatinom. Praćenje pacijenta i neurološke preglede treba redovno sprovoditi.

Poremećaji vida, uključujući i gubitak vida, zabeleženi su kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega posle primene karboplatina u dozama većim od preporučenih. Nakon prestanka primene velikih doza karboplatina unutar nekoliko nedelja, vid se gotovo u potpunosti ili potpuno vraća u normalu.

Primena kod starijih pacijenata

U studijama koje su uključile kombinovanu terapiju karboplatinom i ciklofosfamidom, kod starijih pacijenata koji su dobijali karboplatin bila je veća verovatnoća za nastanak teške trombocitopenije, u poređenju sa mlađim pacijentima. Pošto je bubrežna funkcija kod starih često smanjena, to treba uzeti u obzir kod određivanja doze (videti odeljak Doziranje i način primene).

Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (engl. *Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome RPLS*)

Prijavljeni su slučajevi sindroma reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS) kod pacijenata koji su primali karboplatin u kombinovanoj hemioterapiji. RPLS je retko neurološko stanje koje se brzo razvija i reverzibilno je nakon prestanka lečenja, a može uključivati epileptične napade, hipertenziju, glavobolju, stanje konfuzije, slepilo i druge vizuelne i neurološke poremećaje (videti odeljak 4.8). Dijagnoza RPLS-a se postavlja na osnovu pozitivnih nalaza rentgenskog snimanja mozga, po mogućnosti magnetnom rezonancom (engl. *Magnetic Resonance Imaging – MRI*).

Ostalo

Tokom terapije karboplatinom zabeležena su oštećenja sluha. Ototoksičnost može da bude izraženija kod dece. Slučajevi vremenski odloženog gubitka sluha su bili zabeleženi u pedijatrijskoj populaciji pacijenata. Kod ove populacije se preporučuje dugotrajno audiometrijsko praćenje.

Venookluzivna bolest jetre

Prijavljeni su slučajevi venookluzivne bolesti jetre (sinusoidni obstruktivni sindrom), od kojih su neki bili fatalni. Pacijente treba nadzirati na znake simptome abnormalne funkcije jetre ili portalne hipertenzije koje obično nisu posledica metastaze u jetri.

Sindrom tumorske lize (*Tumour lysis syndrome -TLS*)

U post-marketingškom periodu prijavljeni su slučajevi sindroma tumorske lize (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 osetljivošću na citotoksične agense, treba pažljivo pratiti i preduzeti određene mere predostrožnosti.

Primena živih ili živih atenuisanih vakcina kod pacijenata sa oslabljenim imunitetom zbog primene hemioterapijskih agenasa, uključujući karboplatin, može dovesti do ozbiljnih ili fatalnih infekcija. Vakcinaciju živim vakcinama treba izbeći kod pacijenata koji primaju karboplatin. Mrtve ili inaktivisane vakcine mogu se primenjivati, međutim, odgovor na ove vakcine može biti smanjen.

Muškarci i žene treba da koriste efektivnu kontracepciju (videti odeljak Plodnost, trudnoća i dojenje)

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost karboplatina kod pedijatrijskih pacijenata nije utvrđena.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Zbog povećanog rizika od nastanka tromba zbog tumora, primena antikoagulanasa je česta. Velike intra-individualne razlike u pogledu koagulacije krvi u toku bolesti i moguće interakcije između oralnih antikoagulanasa i antikancerskih lekova, zahtevaju, ukoliko se donese odluka da se pacijent leči oralnim antikoagulansima, povećanu frekvencu praćenja INR vrednosti.

Istovremena primena je kontraindikovana

- Vakcinacija protiv žute groznice: rizik od pojave smrtonosne generalizovane vakcinalne bolesti (videti odeljak Kontraindikacije).

Istovremena primena se ne preporučuje

- Žive atenuisane vakcine (izuzev žute groznice): rizik od sistemske, moguće fatalne bolesti. Rizik je povećan kod imunosuprimiranih osoba zbog prirode bolesti. Primenjivati inaktivisane vakcine, ako postoje (poliomijelitis).
- Fenitoin, fosfenitoin: rizik od egzacerbacije konvulzija zbog smanjene intestinalne resorpcije fenitoina usled primene citotoksičnog leka ili povećan rizik od toksičnosti, ili gubitak efikasnosti citotoksičnog leka zbog povećanog hepatičkog metabolizma izazvanog fenitoinom
- Istovremena primena karboplatina i helirajućih agenasa bi trebalo da se izbegava, jer teoretski može dovesti do smanjenja antineoplastičnog delovanja karboplatina. Međutim, na antineoplastični efekat karboplatina nije uticao dietil-ditiokarbamat u eksperimentima na životinjama i u kliničkoj upotrebi.

Istovremenu primenu treba razmotriti

- Ciklosporin (i ekstrapolacijom takrolimus i sirolimus): izražena imunosupresija sa rizikom od limfoproliferacije.

- Nefrotoksični i/ili ototoksični lekovi: Istovremenu primenu sa nefrotoksičnim i/ili ototoksičnim lekovima (npr. aminoglikozidni antibiotici i diuretici Henleove petlje) treba razmotriti zbog kumulativne nefrotoksičnosti i ototoksičnosti, posebno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.
- Mijelosupresivna jedinjenja: Mijelosupresija se pogoršava prilikom kombinovane terapije karboplatina sa drugim jedinjenjima koji su mijelosupresivni.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Fertilitet

Supresija gonada koja dovodi do amenoreje i azospermije, može se javiti kod pacijenata koji primaju antineoplastičnu terapiju. Ovi efekti su izgleda povezani sa dozom i dužinom primene i mogu da budu ireverzibilni. Predviđanje stepena oštećenja funkcije testisa i ovarijuma je komplikovano, zbog česte kombinovane primene više antineoplastičnih lekova, kada je teško proceniti efekte pojedinačnih lekova. Muškarcima u godinama polne zrelosti koji su na terapiji karboplatinom se ne preporučuje potomstvo tokom trajanja terapije, kao i u periodu do 6 meseci nakon završetka terapije. Takođe, preporučuje se da potraže savet o čuvanju sperme pre početka terapije, zbog mogućnosti nastanka ireverzibilnog steriliteta zbog primene karboplatina.

Trudnoća

Injekcije karboplatina mogu izazvati oštećenje fetusa kada se primene kod trudnih žena. Pokazano je da su injekcije karboplatina embriotoksične i teratogene kod pacova koji su primali lek tokom perioda organogeneze (videti odeljak Pretklinički podaci o bezbednosti leka). Kontrolisane studije kod trudnih žena nisu sprovedene.

Ako se ovaj lek koristi tokom trudnoće, ili pacijentkinja zatrudni dok uzima lek, ona se mora upoznati sa mogućim potencijalno štetnim efektima leka na fetus. Žene u reproduktivnom periodu treba posavetovati da izbegnu trudnoću u toku primene terapije.

Svim pacijentima koji su u reproduktivnom periodu treba savjetovati primenu efikasne kontraceptivne zaštite za njih i/ili njihove partnere tokom terapije i 6 meseci nakon terapije.

Za žene koje su trudne ili zatrudne tokom terapije, preporučuje se genetsko savetovanje.

Dojenje

Nije poznato da li se karboplatin izlučuje u humano mleko.

Zbog mogućeg toksičnog delovanja na novorođenče u toku terapije karboplatinom majke, dojenje se mora prekinuti ako je majka na terapiji karboplatinom.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja o uticaju leka na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama.

Međutim, karboplatin može izazvati mučninu, povraćanje, poremećaje vida i ototoksičnost, kao i perifernu neuropatiju. Zbog toga, pacijente treba upozoriti na uticaj ovih neželjenih dejstava na sposobnost upravljanja vozilom ili rukovanje mašinama.

Neželjena dejstva

Učestalost prijavljenih neželjenih dejstava je zasnovana na kumulativnoj bazi podataka 1893 pacijenta koji su dobijali karboplatin kao monoterapiju i postmarketinškom iskustvu.

Neželjena dejstva su prikazana prema MedDRA klasifikaciji, korišćenjem sledećih kategorija učestalosti:

- Veoma česta ($\geq 1/10$)
- Česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- Retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)
- Veoma retka ($< 1/10000$)
- Nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Učestalost	MedDRA termin
Infekcije i infestacije	Često	Infekcije *
	Nepoznato	Pneumonija
Neoplazme- benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	Nepoznato	Sekundarni malignitet povezan sa terapijom
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često	Trombocitopenija, neutropenija, leukopenija, anemija
	Često	Hemoragija *
	Nepoznato	Insuficijencija koštane srži, febrilna neutropenija, hemolitički- uremički sindrom
Poremećaji imunskog sistema	Često	Preosetljivost, anafilaktoidna reakcija
Poremećaji metabolizma i ishrane	Nepoznato	Dehidracija, anoreksija, hiponatremija, sindrom tumorske lize (TLS)
Poremećaji nervnog sistema	Često	Periferna neuropatija, parestezija, smanjenje koštano-tetivnih refleksa, senzorni poremećaj, disgeuzija
	Nepoznato	Cerebrovaskularni događaj* Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS)#
Poremećaji oka	Često	Poremećaj vida, retki slučajevi gubitka vida
Poremećaji uha i labirinta	Često	Ototoksičnost
Kardiološki poremećaji	Često	Kardiovaskularne bolesti*
	Nepoznato	Srčana insuficijencija*
Vaskularni poremećaji	Nepoznato	Embolija*, hipertenzija, hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Često	Respiratorni poremećaji, intersticijalna bolest pluća, bronhospazam
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Povraćanje, mučnina, abdominalni bol
	Često	Dijareja, konstipacija, oštećenje mukoznih membrana
	Nepoznato	Stomatitis, pankreatitis#

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Alopecija, oboljenje kože
	Nepoznato	Urtikarija, osip, eritem, pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Često	Mišićno-skeletni poremećaji
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Često	Urogenitalni poremećaji
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često	Astenija
	Nepoznato	Nekroza na mestu injekcije, reakcija na mestu injekcije, ektravazacija na mestu davanja injekcije, eritem na mestu injekcije, slabost
Ispitivanja	Veoma često	Smanjene vrednosti klirensa kreatinina, povećane vrednosti uree u krvi, povećane vrednosti alkalne
		fosfataze (ALT) u krvi, povećane vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST) u krvi, povećane vrednosti funkcionalnih testova jetre, smanjene vrednosti natrijuma u krvi, smanjene vrednosti kalijuma u krvi, smanjene vrednosti kalcijuma u krvi, smanjene vrednosti magnezijuma u krvi
	Često	Povećane vrednosti bilirubina u krvi, povećane vrednosti kreatinina u krvi, povećane vrednosti mokraćne kiseline u krvi

*: Fatalno u < 1%, fatalni kardiovaskularni događaji u < 1% uključujući srčanu slabost, emboliju i cerebrovaskularne kombinovane događaje.

bazirano na post-marketinškom iskustvu

Opis odabranih neželjenih reakcija

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Mijelosupresija je toksična reakcija koja ograničava dozu karboplatina. Kod pacijenata sa normalnim početnim vrednostima, trombocitopenija sa brojem trombocita manjim od $50000/\text{mm}^3$ se javlja kod 25% pacijenata, neutropenija sa brojem granulocita manjim od $1000/\text{mm}^3$ kod 18% pacijenata i leukopenija sa brojem belih krvnih zrnaca manjim od $2000/\text{mm}^3$ kod 14% pacijenata. Najniža vrednost se obično javlja 21. dana. Mijelosupresija se može pogoršati kombinacijom karboplatina s drugim mijelosupresivnim supstancama ili terapijama.

Mijelotoksičnost je mnogo teža kod prethodno lečenih pacijenata, posebno kod pacijenata prethodno lečenih

cisplatinom i pacijenta sa oštećenom funkcijom bubrega. Kod pacijenta koji su lošeg opšteg stanja, takođe je dolazilo do izražene leukopenije i trombocitopenije. Ovi efekti, iako obično reverzibilni, doveli su do infekcija i hemoragijskih komplikacija kod 4%, odnosno 5% pacijenata koji su dobijali karboplatin. Ove komplikacije dovele su do smrtnog ishoda kod manje od 1% pacijenata. Anemija sa vrednostima hemoglobina ispod 8 g/dL, zapažena je kod 15% pacijenata sa normalnim početnim vrednostima. Učestalost anemije raste sa povećanjem izloženosti karboplatinu.

Gastrointestinalni poremećaji

Povraćanje se javlja kod 65% pacijenata, od kojih je kod jedne trećine u teškom obliku. Mučnina se javlja kod dodatnih 15% pacijenata. Pacijenti koji su prethodno bili na terapiji (posebno pacijenti prethodno lečeni cisplatinom) skloniji su povraćanju. Mučnina i povraćanje obično prestaju tokom 24 sata posle terapije, i generalno, dobro reaguju na antiemetike ili se sprečavaju primenom antiemetika. Veća verovatnoća povraćanja je kada se karboplatin daje u kombinaciji sa drugim emetogenim supstancama. Ostale gastrointestinalne tegobe su bol kod 8% pacijenata, dijareja i opstipacija kod 6% pacijenata.

Poremećaji nervnog sistema

Periferna neuropatija (uglavnom parestezije i sniženje koštano-tetivnih refleksa) javljalo se kod 4% pacijenata koji su dobijali karboplatin. Kod pacijenata starijih od 65 godina i pacijenata prethodno lečenih cisplatinom, kao i onih koji su u dužem periodu primali karboplatin, postoji povećan rizik. Klinički značajni senzorni poremećaji (npr. poremećaji vida i promene čula ukusa) javljali su se kod 1% pacijenata. Ukupna učestalost neuroloških neželjenih dejstava je izgleda povećana kod pacijenata koji su dobijali karboplatin u kombinovanoj terapiji. Ovaj nalaz, takođe, može biti povezan sa dužom, kumulativnom izloženošću leku.

Poremećaji uha i labirinta

Defekti sluha, izvan govornog spektra, sa poremećajima u visokim frekvencijama (4000-8000Hz) utvrđeni su tokom audiometrijskih ispitivanja sa učestalošću od 15%. Prijavljivani su i veoma retki slučajevi hipoakuzije. Kod pacijenata sa prethodnim oštećenjem čula sluha zbog primene cisplatina, dalja pogoršanja funkcije se ponekad događaju u toku primene karboplatina.

Bubrežni i urinarni poremećaji

Kada se primeni u uobičajenoj dozi, nastanak poremećaja renalne funkcije je povremen, uprkos činjenici da je karboplatin primenjivan bez hidratacije velikim volumenom tečnosti i/ili forsirane diureze. Povećanje vrednosti serumskog kreatinina javlja se kod 6% pacijenata, uree kod 14% i mokraćne kiseline kod 5% pacijenata. Ove promene su obično blage i reverzibilne kod približno polovine pacijenata. Dokazano je da je klirens kreatinina najosetljiviji pokazatelj bubrežne funkcije kod pacijenata na terapiji karboplatinom. Kod 27% pacijenta sa početnom vrednošću od 60 mL/min ili većom, zapaženo je smanjenje klirensa kreatinina tokom primene karboplatina.

Elektroliti

Sniženje vrednosti serumskog natrijuma, kalijuma, kalcijuma i magnezijuma se javlja kod 29%, 20%, 22% , odnosno 29% pacijenata. Uglavnom su zabeleženi slučajevi rane hiponatrijemije. Gubici elektrolita su mali i većinom su bez kliničkih simptoma.

Hepatobilijarni poremećaji

Promena funkcije jetre zabeležena je kod pacijenata sa normalnim početnim vrednostima, uključujući povećanje vrednosti ukupnog bilirubina kod 5%, SGOT kod 15% i alkalne fosfataze kod 24% pacijenta. Ove promene su, generalno, bile blage i reverzibilne kod približno polovine od ukupnog broja pacijenata. Kod malobrojnih pacijenata koji su primili veoma visoke doze karboplatina i autolognu transplantaciju koštane srži, došlo je do teškog poremećaja funkcionalnih testova jetre. Slučajevi akutne, fulminantne nekroze ćelija jetre javljali su se posle primene velikih doza karboplatina.

Imunski poremećaji

Anafilaktičke reakcije, ponekad fatalne, mogu se najčešće javiti tokom par minuta posle injekcije leka: edem lica, dispneja, tahikardija, smanjenje arterijskog krvnog pritiska, urtikarija, anafilaktički šok, bronhospazam.

Ostala neželjena dejstva

Prijavljeni su slučajevi sekundarnog akutnog maligniteta nakon kombinovane terapije citostaticima koja sadrži karboplatin.

Alopecija, povišena telesna temperatura i drhtavica, mukozitis, astenija, slabost kao i poremećaj ukusa, zabeleženi su povremeno.

Zabeleženi su izolovani slučajevi hemolitičko-uremijskog sindroma.

Zabeleženi su izolovani kardiovaskularni događaji (srčana slabost, embolije) i izolovani slučajevi cerebrovaskularnih događaja, kao i slučajevi hipertenzije.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Prijavljene su reakcije na mestu primene leka (pečenje, bol, crvenilo, oticanje, urtikarija, nekroza povezana sa ekstravazacijom).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Preoziranje

Nije poznat antidot za preoziranje karboplatinom.

Tokom kliničkih ispitivanja nije došlo do preoziranja. Očekivane komplikacije preoziranja povezane su sa mijelosupresijom, kao i sa oštećenjem hepatičke, bubrežne i slušne funkcije. Uzimanje većih doza od preporučenih karboplatina udruženo je sa gubitkom vida (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Kod ovih pacijenata mogu se javiti različiti nivoi toksičnosti i zbog toga je potrebno preduzeti simptomatske mere za održavanje pacijenata.

Lista pomoćnih supstanci

Voda za injekcije

Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim onih koji su navedeni u odeljku Doziranje i način primene pod naslovom "Razblaživanje".

Ovaj lek ne sme doći u kontakt sa infuzionim setovima, špricovima i injekcionim iglama koje sadrže aluminijum, pošto se aktivnost antineoplastika može smanjiti.

Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka

18 meseci

Rok upotrebe leka nakon prvog otvaranja:

Sadržaj bočice treba upotrebiti odmah nakon otvaranja, ili u roku do 14 dana na temperaturi do 25° C, **ako se lek otvara i čuva u aseptičnim uslovima**. U suprotnom, odgovornost snosi korisnik.

Rok upotrebe nakon razblaženja:

Pre primene, lek se mora razblažiti 5% rastvorom glukoze ili 0,9% rastvorom natrijum hlorida i treba ga odmah primeniti.

Hemijska i fizička stabilnost proizvoda razblaženog 5% rastvorom glukoze, potvrđena je za period od 8 sati na 25° C. S mikrobiološke tačke gledišta, razblažen rastvor treba odmah primeniti. Ako se odmah ne primeni, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik, **osim ako se razblaženje vrši pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima**.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka, videti odeljak Rok upotrebe.

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je bezbojna staklena bočica hidrolitičke grupe I, zapremine 20 mL ili 50 mL. Bočica je zatvorena zatvaračem od bromobutilgume tip I (20 mm). Zatvarač je fiksiran aluminijumskim prstenom preko koga se nalazi polipropilenski disk. U bočici se nalazi 15 mL ili 45 mL koncentrata za rastvor za infuziju.

Bočice se pakuju u zaštitnu navlaku u cilju zaštite životne sredine, u slučaju da dođe do loma bočice...

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica od 15 mL ili 45 mL, koncentrata za rastvor za infuziju i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Rastvor za infuziju se, pre primene, mora obavezno vizuelno pregledati zbog eventualnog prisustva čestica-precipitata.

Smernice za bezbedno rukovanje antineoplastičnim lekovima:

- Samo osoblje obučeno za bezbednu primenu hemioterapijskih lekova treba da obavlja pripremu leka za primenu.
- Priprema leka treba da se obavlja u posebnom, isključivo za tu svrhu, namenjenom prostoru.
- Obavezno je nošenje zaštitnih rukavica.
- Treba preduzeti sve neophodne mere opreza kako bi se izbeglo da lek dođe u kontakt sa očima. U slučaju da do toga ipak dođe, potrebno je odmah temeljno isprati oči vodom ili fiziološkim rastvorom
- Pripremu citotoksičnih lekova nikako ne sme da obavlja trudnica. Potrebno je preduzeti odgovarajuće mere zaštite prilikom uklanjanja materijala (špriceva, igli i slično) koji su korišćeni u rekonstituciji citotoksičnih lekova. Sav iskorišćeni materijal, uključujući pri tome i telesni otpad, odnosno telesne izlučevine, treba odvojiti i staviti u duplo zapečaćene polietilenske vreće, zatim spaliti na temperaturi od 1.000°C ili višoj. Tečni otpad treba isprati velikom količinom vode.

Razblaživanje:

Lek se može razblažiti sa 5% glukozom za injekciju ili 0,9% natrijum-hloridom za injekciju do koncentracije najniže 0,5 mg/mL.

- Radnu površinu treba prekriti upijajućim papirom sa plastičnom pozadinom, koji služi za jednokratnu upotrebu.
- Na svim špricovima i kompletima treba koristiti Luer-Lock-ov pribor. Kako bi se izbeglo eventualno stvaranje aerosola i da bi se umanjio pritisak, preporučuje se upotreba velike igle za bušenje, kao i igle za odvod vazduha.

Igle i intravenski setovi koji sadrže aluminijum koji može doći u kontakt sa karboplatinom, ne smeju se koristiti za pripremu ili primenu leka. Aluminijum reaguje sa karboplatinom što dovodi do formiranja precipitata i/ili smanjenja jačine leka.