

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Carboplatin Pfizer, 10 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju

INN: karboplatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistar, bezbojan do slabo žut rastvor, bez vidljivih čestica

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Karboplatin je indikovano za lečenje uznapredovalog karcinoma jajnika epitelnog porekla kao:

- a) prva linija terapije;
- b) druga linija terapije, kada druge terapijske metode nisu imale uspeha.

Karboplatin je takođe indikovano za lečenje mikrocelularnog karcinoma pluća i epitelioma glave i vrata.

4.2. Doziranje i način primene

Lek se primenjuje isključivo intravenski. Preporučena doza karboplatina kod prethodno nelečenih odraslih pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega iznosi 400 mg/m² u monoterapiji. Ova doza primenjuje se kao kratkotrajna intravenska infuzija u trajanju od 15 do 60 minuta. Period između terapija karboplatinom treba da iznosi 4 nedelje. Broj terapijskih ciklusa treba odrediti na osnovu stanja pacijenta i kliničkog odgovora.

Inicijalno smanjenje doze od 20% do 25% preporučuje se kod pacijenata koji imaju neki od sledećih faktora rizika:

- prethodnu mijelosupresivnu terapiju; ili
- nizak *performans* skor (ECOG – Zubrod 2-4 ili Karnofsky ispod 80) (videti odeljak 4.4).

Kod pacijenata od 65 godina i starijih, prilagođavanje doze može biti potrebno na početku terapije ili kasnije, u zavisnosti od zdravstvenog stanja pacijenta. Tokom prvih ciklusa terapije karboplatinom potrebno je svake nedelje kontrolisati kompletnu krvnu sliku u cilju podešavanja naredne doze.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Kod ovih pacijenata potrebno je prilagođavanje doze, na bazi pažljivog praćenja kompletne krvne slike i funkcije bubrega (videti odeljak 4.4).

Kombinovana terapija sa drugim citostaticima

Pri primeni karboplatina sa drugim mijelosupresivnim lekovima prilagođavanje doze treba vršiti u zavisnosti od leka koji se istovremeno primenjuje i usvojenog protokola lečenja.

Pedijatrijska populacija

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

Starije osobe

Kod pacijenata starijih od 65 godina potrebno je prilagođavanje doze karboplatina tokom prvog i narednih ciklusa terapije na osnovu opšteg zdravstvenog stanja.

Ostale metode izračunavanja doziranja

Doziranje karboplatina može se izračunati uz pomoć matematičke formule, koja je zasnovana na postojećoj funkciji bubrega pacijenta ili funkciji bubrega i željenoj najnižoj vrednosti trombocita.

Primena ove formule, u poređenju sa empirijskim izračunavanjem doze na osnovu površine tela, omogućava kompenzovanje individualnih varijacija u funkciji bubrega koje mogu dovesti do subdoziranja (kod pacijenata sa funkcijom bubrega iznad prosečne) ili predoziranja (kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega). *Calvert*-ova formula za izračunavanje zasnovana je na brzini glomerularne filtracije (GFR u mL/min) i ciljnoj površini ispod krive (PIK) u funkciji vremena, koju je predložio Calvert:

$$\text{Doza (u mg)} = (\text{ciljna PIK}) \times (\text{GFR} + 25).$$

Napomena: Pomoću *Calvert*-ove formule ukupna doza karboplatina izračunava se u mg, a ne u mg/m².

Ciljna PIK (= površina ispod krive)	Terapijska šema	Prethodna terapija
5 – 7 mg/mL x min	monoterapija karboplatinom	ne
4 – 6 mg/mL x min	monoterapija karboplatinom	da
4 – 6 mg/mL x min	karboplatin + ciklofosfamid	ne

Kod pacijenata koji su prethodno primili agresivnu hemioterapiju, a kod kojih se karboplatin primenjuje kao monoterapija, potrebno je primeniti *Egorin* formulu:

$$\text{Doza (mg/m}^2\text{)} = 0,091 \left\{ \frac{\text{klirens kreatinina u mL/min}}{\text{površina tela u m}^2} \right\} \left\{ \left[\frac{\text{broj trombocita pre terapije} - \text{željena najniža vrednost trombocita}}{\text{broj trombocita pre terapije}} \times 100 \right] - 17 \right\} + 86$$

Agresivnom hemioterapijom smatra se terapija sledećim lekovima: mitomicin-C; nitrozourea; ciklofosfamid i cisplatin; hemioterapija sa 5 ili više različitih lekova; ili radioterapija= 4500 rada na pojedinačnom polju veličine 20x20 cm ili više od jednog polja terapije.

Za uputstvo za rukovanje i odlaganje, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Karboplatin je kontraindikovano kod pacijenata sa:

- poznatom preosetljivošću na aktivnu supstancu karboplatin, bilo koju od pomoćnih supstanci leka navedenih u odeljku 6.1 ili supstance koje sadrže platinu u svom sastavu (npr. cisplatin);
- postojećom teškom insuficijencijom bubrega;

- postojećom teškom supresijom koštane srži;
- postojećim teškim krvarenjem;
- tokom dojenja.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšta upozorenja

Primena karboplatina se mora uvek sprovesti pod nadzorom lekara koji ima iskustvo u primeni citotoksičnih lekova i uz postojanje odgovarajuće laboratorijske i druge opreme, kako bi se na najbolji i odgovarajući način lečile komplikacije. Mora se pratiti hematološki i status funkcije bubrega, naročito nakon primene visokih doza. Karboplatin je veoma toksičan lek sa uskom terapijskom širinom pa se terapijski efekti uglavnom ispoljavaju sa nekim znacima toksičnosti. Preporučuje se sprovođenje hematoloških ispitivanja na početku terapije, a zatim jednom nedeljno u cilju prilagođavanja narednih doza. Takođe je potrebno redovno sprovesti neurološki pregled.

Funkcija koštane srži

Supresija koštane srži (leukopenija, neutropenija i trombocitopenija) je dozno zavisna i predstavlja toksičnost karboplatina koja ograničava dozu. Kod pacijenata koji primaju karboplatin potrebno je vršiti određivanje broja krvnih ćelija u perifernoj krvi u kratkim vremenskim intervalima (npr. jednom nedeljno). Iako je hematološka toksičnost karboplatina obično umerena i reverzibilna pri preporučenim dozama, kod pacijenata sa oštećenjem bubrega i kod pacijenata koji istovremeno primaju (ili su primali) druge mijelosupresivne lekove ili radioterapiju može se javiti teška depresija koštane srži (naročito trombocitopenija).

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, potrebno je prekinuti primenu karboplatina.

Doza karboplatina se može povećati za 25% kod pacijenata kod kojih broj trombocita ostane iznad $100000/\text{mm}^3$, odnosno broj neutrofila ostane iznad $2000/\text{mm}^3$. Međutim, ne preporučuju se doze koje premašuju 125% početne doze. Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata kod kojih je broj trombocita između 100000 i $50000/\text{mm}^3$, a broj neutrofila između 2000 i $500/\text{mm}^3$. Kod pacijenata kod kojih se javila umerena do teška hematološka toksičnost (tj. broj trombocita ispod 50000 i broj neutrofila ispod $500/\text{mm}^3$), preporučuje se razmatranje smanjenja doze za 25%, nezavisno od toga da li terapijski režim uključuje primenu karboplatina kao samostalnog leka ili u kombinovanoj terapiji. Alternativa smanjenju doze je odlaganje primene kompletne terapijske doze leka sve dok se broj neutrofila i trombocita ne vrati na normalu (broj neutrofila $\geq 2000/\text{mm}^3$ i broj trombocita $100000/\text{mm}^3$). Terapija teške hematološke toksičnosti uključuje suportivnu terapiju, primenu antiinfektivnih lekova kod pogoršanja infekcija, transfuziju krvnih produkata, autograft koštane srži, graft (transplantacija) perifernih stem ćelija i primenu stimulatora hematopoeze (faktora stimulacije kolonija).

Funkcija bubrega i kombinacija sa drugim nefrotoksičnim lekovima

Karboplatin se u najvećoj meri izlučuje urinom, pa se kod pacijenata kod kojih se primenjuje ovaj lek mora posebno pratiti bubrežna funkcija. Klirens kreatinina je najosetljiviji kriterijum za procenu funkcije bubrega kod ovih pacijenata. Rizik od toksičnosti karboplatina povećava se kod pacijenata sa klirensom kreatinina ispod 60 mL/min . Posledično, dozu karboplatina potrebno je smanjiti kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, u skladu sa sledećom šemom:

klirens kreatinina (mL/min)	preporučena doza (mg/m ²)
41 - 59	250
16 - 40	200

Smanjenje doze od 20% do 25% preporučuje se kod pacijenata sa faktorima rizika poput niskog *performans* skora, prethodne ekstenzivne terapije sa mijelosupresivnim lekovima i/ili pacijenata starijih od 65 godina.

Oprez se takođe preporučuje pri primeni karboplatina kod pacijenata koji su prethodno primali cisplatin (nefrotoksični lek).

Za razliku od cisplatina, primena karboplatina ne zahteva hidrataciju pre i nakon terapije zbog toga što karboplatin ima relativno slab nefrotoksični potencijal. Međutim, prethodna terapija cisplatinom ili istovremena primena drugih nefrotoksičnih lekova (poput aminoglikozidnih antibiotika) može povećati rizik od nefrotoksičnosti (videti odeljak 4.5).

Uticao na gastrointestinalni trakt

Karboplatin može izazvati povraćanje. Incidencija i ozbiljnost povraćanja može se smanjiti primenom antiemetika pre početka terapije karboplatinom. Takođe, moguća je primena karboplatina putem kontinuirane intravenske infuzije u trajanju od 24 časa ili intravenski u dozama podeljenim tokom pet uzastopnih dana umesto u pojedinačnoj infuziji. Antagonisti serotoninskih 5-HT₃ receptora (kao što je ondansetron) ili supstituisani benzamidi (kao što je metoklopramid) mogu biti naročito efikasni antiemetici, tako da se preporučuje kombinovana terapija kod pacijenata sa ozbiljnim ili refraktornim emetogenim efektom.

Reakcije preosetljivosti

Kao i kod drugih lekova koji sadrže platinu, zabeležene su alergijske reakcije na karboplatin. Ove reakcije se mogu javiti u roku od nekoliko minuta nakon primene karboplatina i moraju se zbrinuti što je pre moguće primenom odgovarajuće suportivne terapije. Pacijente treba pratiti u cilju otkrivanja mogućih anafilaktoidnih reakcija; odgovarajuća oprema i lekovi moraju biti spremni za lečenje takvih reakcija (na primer, antihistaminici, kortikosteroidi, adrenalin, kiseonik) uvek kada se primenjuje karboplatin.

Funkcije centralnog nervnog sistema (CNS)

Preporučuje se sprovođenje rutinskog neurološkog pregleda tokom terapije karboplatinom, naročito kod pacijenata koji su prethodno lečeni cisplatinom ili onih starijih od 65 godina. Karboplatin može prouzrokovati kumulativnu ototoksičnost. Potrebno je uraditi audiogram pre započinjanja terapije, tokom terapije i ukoliko se pojave simptomi poremećaja sluha. Klinički značajno pogoršanje funkcije sluha može zahtevati prilagođavanje doze ili prekid terapije.

Karcinogenost

Karboplatin može izazvati fetalna oštećenja kada se primeni kod trudnica. Studije na pacovima su pokazale da karboplatin ispoljava mutagene i embriotoksične efekte. Ne postoje studije kod žena u trudnoći.

Kao i drugi antitumorski lekovi, karboplatin je mutagen. Iz tog razloga potrebno je primenjivati odgovarajuće metode kontracepcije tokom terapije kao i tokom šest meseci nakon njenog završetka.

Imunosupresivno dejstvo/povećana sklonost ka infekcijama

Primena živih ili živih-atenuisanih vakcina kod pacijenata imunokompromitovanih primenom hemioterapijskih lekova uključujući i karboplatin, može dovesti do nastanka ozbiljnih ili fatalnih infekcija. Kod pacijenata koji primaju karboplatin treba izbegavati vakcinaciju živim vakcinama. Mrtve ili inaktivisane vakcine mogu se primenjivati; međutim, odgovor na takve vakcine može biti umanjen.

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 napade, hipertenziju, glavobolju, konfuziju, slepilo i druge vizuelne i neurološke poremećaje (videti odeljak 4.8). Dijagnoza RPLS-a se postavlja na osnovu pozitivnih nalaza snimanja mozga, po mogućnosti magnetnom rezonancom (eng. *Magnetic Resonance Imaging – MRI*).

Hemolitičko-uremijski sindrom (eng. Haemolytical Uraemic Syndrome - HUS)

Hemolitičko-uremijski sindrom (HUS) je neželjeno dejstvo koja može ugroziti život. Primena karboplatina mora se prekinuti kod 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. Bubrežna insuficijencija može biti ireverzibilna i nakon prekida terapije može zahtevati dijalizu.

Karboplatin treba primenjivati isključivo pod stalnim nadzorom lekara koji poseduje specifično stručno znanje o citotoksičnoj terapiji i samo u slučajevima u kojima potencijalna korist od terapije karboplatinom prevazilazi moguće rizike.

4.5. Interakcija sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Karboplatin se najčešće koristi u kombinaciji sa drugim antineoplastičnim lekovima koji imaju slične citotoksične efekte. Stoga, se može očekivati kumulativna toksičnost na koštanu srž pri istovremenoj primeni karboplatina sa drugim mijelosupresivnim lekovima ili sa radioterapijom.

Povećana incidencija povraćanja prijavljena je kod pacijenata koji istovremeno primaju karboplatin i druge lekove koji izazivaju povraćanje ili kada su pacijenti prethodno primali emetogenu terapiju.

Kombinovana primena karboplatina i aminoglikozida prouzrokuje povećanje rizika od nefrotoksičnosti i/ili ototoksičnosti. Stoga je potreban poseban oprez kada se ovi lekovi primenjuju istovremeno. Upotreba karboplatina sa potencijalno nefrotoksičnim lekovima se ne preporučuje (videti odeljak 4.4).

Postoji rizik od pojave ozbiljnih i fatalnih generalizovanih oboljenja pri primeni živih atenuisanih vakcina kod pacijenata koji primaju karboplatin. Kad god je moguće, preporučuje se primena inaktivisane vakcine. Međutim, odgovor na takve vakcine može biti umanjen.

Redovna kontrola INR (International Normalized Ratio) preporučuje se prilikom istovremene primene karboplatina i oralnih antikoagulanasa.

Pri istovremenoj primeni karboplatina i fenitoina postoji povećan rizik od pojave konvulzija usled smanjene resorpcije fenitoina, izazvane citotoksičnom terapijom.

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Kao i većina antikancerskih lekova, karboplatin je mutagen. Karboplatin može izazvati oštećenje fetusa ukoliko se primeni kod trudnica. Pokazano je da je karboplatin embriotoksičan i teratogen kod pacova koji su primali terapiju tokom organogeneze. Nisu sprovedene odgovarajuće studije kod trudnica. Ukoliko se lek koristi u toku trudnoće ili do začeća dođe tokom terapije karboplatinom, pacijentkinja mora biti obaveštena o mogućim rizicima po fetus. Ženama u reproduktivnom periodu treba savetovati da izbegavaju trudnoću i da koriste adekvatne metode kontracepcije tokom terapije kao i šest meseci nakon njenog završetka. Ovaj lek se može primenjivati kod trudnica samo u životno ugrožavajućim situacijama, ukoliko se bolest ne može lečiti bezbednijim lekom ili ukoliko bezbedniji lekovi nisu bili efikasni.

Dojenje

Nije poznato u kojoj meri se karboplatin ili njegovi metaboliti koji sadrže platinu izlučuju u majčino mleko. Zbog moguće toksičnosti na odojče, dojenje se mora prekinuti tokom terapije.

Plodnost

Kod pacijenata koji primaju antineoplastičnu terapiju može doći do supresije polnih žlezda koja dovodi do amenoreje ili azospermije. Ovi efekti su povezani sa dozom i dužinom terapije i mogu biti ireverzibilni. Predviđanje stepena oštećenja funkcije testisa i jajnika je komplikovano usled česte upotrebe kombinacije nekoliko antineoplastičnih lekova, pa je teško predvideti efekat svakog pojedinačnog leka.

Muškarcima u reproduktivnom periodu koji se leče karboplatinom treba savetovati da izbegavaju začeće tokom terapije, kao i šest meseci nakon njenog završetka. Takođe, treba da zatraže savet u vezi sa čuvanjem sperme pre početka terapije zbog moguće ireverzibilne neplodnosti prouzrokovane terapijom karboplatinom.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Karboplatin nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. U velikoj meri zavisi od kliničkog statusa pacijenta.

4.8. Neželjena dejstva

Brojna neželjena dejstva karboplatina su posledica farmakološke aktivnosti leka. Međutim, neželjena dejstva su generalno reverzibilna ukoliko se rano dijagnostikuju. Ovi podaci se u velikoj meri baziraju na osnovu posmatranja velike grupe pacijenata sa različitim prethodnim tretmanima i prognostičkim faktorima.

Frekvencija prijavljenih neželjenih dejstava bazira se kumulativno na podacima od 1893 pacijenta koji su primali monoterapiju karboplatinom i na osnovu postmarketinškog iskustva.

U sledećoj tabeli neželjena dejstva prikazana su prema klasi sistema organa i prema učestalosti: veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$); retka ($\geq 1/10000$ do $\leq 1/1000$); veoma retka ($\leq 1/10,000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena dejstva
Infekcije i infestacije	Česta	Infekcije*
	Nepoznata	Pneumonija
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	Nepoznata	Sekundarni malignitet povezan sa lečenjem
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma česta	Trombocitopenija, neutropenija, leukopenija i anemija
	Česta	Krvarenje*
	Nepoznata	Mijelosupresija, febrilna neutropenija, hemolitičko-uremijski sindrom
Poremećaji imunskog sistema	Česta	Hipersenzitivnost, reakcije anafilaktičkog tipa
Poremećaji metabolizma i ishrane	Nepoznata	Dehidracija, anoreksija, hiponatrijemija
Poremećaji nervnog sistema	Česta	Periferna neuropatija, parestezija, slabljenje osteotetivnog refleksa, senzorni poremećaji, disgeuzija
	Nepoznata	Cerebrovaskularni događaj*, sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS)
Poremećaji oka	Česta	Poremećaji vida (s retkim slučajevima gubitka vida)
Poremećaji uha i labirinta	Česta	Ototoksičnost
Kardiološki poremećaji	Česta	Kardiovaskularni poremećaj*
	Nepoznata	Srčana insuficijencija*
Vaskularni poremećaji	Nepoznata	Embolija*, hipertenzija, hipotenzija

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Česta	Poremećaj disanja, intersticijalna bolest pluća, bronhospazam
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma česta	Povraćanje, mučnina, bol u abdomenu
	Česta	Dijareja, konstipacija, poremećaje mukoznih membrana
	Nepoznata	Stomatitis, pankreatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Česta	Alopecija, poremećaji kože
	Nepoznata	Urtikarija, osip, eritem, svrab
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Česta	Poremećaji mišića i kostiju
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Česta	Urogenitalni poremećaji
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Česta	Astenija
	Nepoznata	Nekroza na mestu primene, reakcije na mestu primene, ekstrapozacija na mestu primene, eritem na mestu primene, slabost
Ispitivanja	Veoma česta	Smanjenje bubrežnog klirensa kreatinina, povećanje nivoa uree u krvi, povećanje nivoa alkalne fosfataze u krvi, povećanje nivoa aspartat aminotransferaze, izmenjene vrednosti testova funkcije jetre, smanjenje nivoa natrijuma u krvi, smanjenje nivoa kalijuma u krvi, smanjenje nivoa kalcijuma u krvi, smanjenje nivoa magnezijuma u krvi
	Česta	Povećanje nivoa bilirubina u krvi, povećanje nivoa kreatinina u krvi, povećanje nivoa mokraćne kiseline u krvi

* Smrtni ishod u <1%, kardiovaskularni događaji sa smrtnim ishodom u <1% uključujući kombinaciju srčane insuficijencije, embolije i cerebrovaskularnog događaja

Neoplazme - benigne, maligne i neodređene

Postoje izveštaji o pojavi retkih slučajeva akutne mijeloidne leukemije i mijelodisplastičnih sindroma kod pacijenata koji su primali karboplatin, najčešće u slučajevima kombinovane terapije karboplatinom sa drugim lekovima 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 dve do tri nedelje nakon primene karboplatina. Najčešće se vrednosti krvnih ćelija vraćaju na nivo koji omogućava primenu sledeće doze karboplatina četiri nedelje nakon prethodne doze.

Trombocitopenija

Broj trombocita može pasti ispod 50000/mm³ kod 34% pacijenata. Najniži nivo se obično zapaža između 14. i 21. dana nakon primene, a vrednosti se oporavljaju u roku od 35 dana nakon započinjanja terapije.

Leukopenija

Broj leukocita može pasti ispod 2000/mm³ kod 20% pacijenata. Najniži nivo opaža se između 14. i 18. dana i oporavak je sporiji, u roku od 42 dana nakon početka terapije.

Neutropenija

Broj neutrofila može pasti ispod 1000/mm³ kod 18% pacijenata. Najniži nivo opaža se 21. dana.

Anemija

Anemija (nivo hemoglobina ispod 11 g/dL) može biti simptomatska i javlja se kod velikog broja pacijenata. Nivo hemoglobina može pasti ispod 9,5 g/dL kod 48% pacijenata. Ovaj efekat može biti kumulativan i može biti neophodna transfuzija, naročito kod pacijenata koji primaju produženu terapiju (npr. više od šest ciklusa).

Mogu se očekivati kliničke posledice toksičnosti po koštanu srž/hematološke toksičnosti, sa manifestacijama poput groznice, infekcija, septikemije/septičkog šoka i krvarenja. Infekcije su zabeležene kod 4%, a hemoragične komplikacije kod 6% pacijenata lečenih karboplatinom.

Supresija koštane srži je dozno-zavisna i najčešće reverzibilna. Nije kumulativna kada se karboplatin primenjuje samostalno u preporučenim dozama i sa preporučenom učestalošću primene. Supresija koštane srži može biti ozbiljnija i može trajati duže kod pacijenata koji imaju oštećenje bubrega, koji su prethodno primali agresivnu terapiju, koji imaju umanjenu *performans* skor, kod pacijenata starijih od 65 godina ili kod pacijenata koji primaju lek u kombinaciji sa drugim mijelotoksičnim supstancama.

Poremećaji metabolizma i ishrane

Izmenjene vrednosti elektrolita (hipokalemija, hipokalciemija, hiponatrijemija i/ili hipomagnezijemija).

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Renalna toksičnost obično nije faktor koji ograničava dozu kod pacijenata koji primaju karboplatin, i preventivne mere poput intenzivne hidratacije i forsirane diureze nisu potrebne. Uprkos tome, povećanje nivoa uree i kreatinina u serumu može se javiti kod oko 15% pacijenata. Ova povećanja su najčešće umerena i reverzibilna kod oko 50% pacijenata.

Klirens kreatinina je najosetljiviji parametar funkcije bubrega kod pacijenata koji primaju karboplatin i koristi se za procenu uticaja klirensa leka na supresiju koštane srži.

Insuficijencija bubrega, definisana kao smanjenje klirensa kreatinina ispod 60 mL/min, zabeležena je kod oko 25% pacijenata. Pojava akutne insuficijencije bubrega je retka. Učestalost i ozbiljnost nefrotoksičnosti izraženiji su kod pacijenata čija je funkcija bubrega bila oštećena pre primene karboplatina, kao rezultat primene relativno visokih doza ili primene kod pacijenata koji su prethodno lečeni cisplatinom. Nije jasno ustanovljeno da li odgovarajuća hidratacija može sprečiti oštećenje bubrega kod ovih pacijenata, ali smanjenje doze ili prekid terapije su neophodni ukoliko postoji težak poremećaj parametara ispitivanja funkcije bubrega. Smanjenje vrednosti elektrolita u serumu zabeleženo je kod nekih pacijenata: koncentracije natrijuma smanjene su za 29%, kalijuma za 20%, kalcijuma za 22% i magnezijuma za 29%. Ove promene nisu u toj meri ozbiljne da dovode do kliničkih znakova ili simptoma.

Gastrointestinalni poremećaji

Mučnina i/ili povraćanje, najčešće blagog do umerenog stepena, mogu se javiti između 6 i 12 časova nakon primene karboplatina i mogu trajati i 24 časa ili duže. U većini slučajeva, mučnina i povraćanje mogu se sprečiti primenom antiemetika. Mučnina bez povraćanja javlja se kod oko 25% pacijenata lečenih karboplatinom; povraćanje je zabeleženo kod 50% pacijenata. Trećina ovih pacijenata ima težak oblik povraćanja. Većina slučajeva se može sprečiti primenom antiemetika.

Produžena primena karboplatina, bilo u obliku kontinuirane infuzije ili u podeljenim dnevnim dozama tokom pet uzastopnih dana, može smanjiti pojavu povraćanja. Povraćanje je češće kada se karboplatin primenjuje u kombinaciji sa drugim emetogenim agensima. Druge gastrointestinalne komplikacije su abdominalni bol, kod 17% pacijenata; dijareja, kod 6%, i konstipacija, kod 6% pacijenata.

Poremećaji imunskog sistema

Alergijske reakcije na karboplatin zabeležene su kod manje od 2% pacijenata. Ove reakcije su slične onim koje su zabeležene nakon primene drugih agenasa koji sadrže platinu: groznica bez nekog očiglednog uzroka, anafilaksa/anafilaktoidne reakcije, bronhospazam, hipotenzija. Reakcije preosetljivosti mogu se javiti u roku od nekoliko minuta nakon intravenske primene karboplatina.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Erimatozni osip, pruritus, urtikarija. Eksfolijativni dermatitis se može javiti retko.

Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva

Mijalgija/artralgija

Poremećaji uha i labirinta

Subkliničko smanjenje oštrine sluha izvan raspona normalnog govora sa oštećenjima u području visokih frekvencija (4000-8000 Hz) zabeleženi su na audiogramu kod 15% pacijenata lečenih karboplatinom. Klinički simptomi su zabeleženi kod 1% pacijenata i u većini slučajeva su se manifestovali tinitusom. Kod pacijenata koji su prethodno lečeni cisplatinom i kod kojih je došlo do gubitka sluha, oštećenje sluha može ostati ili se pogoršati. Rizik od ototoksičnosti može se povećati prilikom istovremene primene drugih ototoksičnih lekova (npr. aminoglikozida).

Poremećaji nervnog sistema

Incidencija periferne neuropatije nakon terapije karboplatinom iznosi 6%. Neurotoksičnost je kod većine pacijenata ograničena na paresteziju i smanjenje tetivnih refleksa. Ovaj efekat je češći kod pacijenata starijih od 65 godina. Izgleda da su ovi efekti kumulativni: učestalost i intenzitet ovog neželjenog dejstva su veći kod pacijenata koji su prethodno lečeni cisplatinom i/ili onih koji primaju produženu terapiju.

Cerebelarna ataksija (koja nije povezana sa cerebralnim krvarenjem): ovo neželjeno dejstvo zabeleženo je kod jednog pacijenta. Takođe, mogu se javiti efekti na centralni nervni sistem. U nekim slučajevima, neurotoksičnost zabeležena prilikom primene karboplatina može biti rezultat povezanosti sa određenim odloženim efektima prethodne terapije cisplatinom.

Hepatobilijarni poremećaji

Poremećaji rezultata funkcionalnih ispitivanja jetre (uglavnom blaži do umereni) zabeleženi su nakon terapije karboplatinom kod oko jedne trećine pacijenata koji su imali normalne početne vrednosti: povećanje bilirubina kod 5% pacijenata, AST (SGOT) kod 15% pacijenata i alkalne fosfataze kod 24% pacijenata.

Većina ovih neželjenih dejstava nestaje spontano tokom trajanja terapije.

Poremećaji rezultata funkcionalnih ispitivanja jetre zabeleženi su kod pacijenata lečenih visokim dozama karboplatina koji su podvrgnuti autolognoj transplantaciji koštane srži.

Poremećaji oka

Vizuelni poremećaji, poput privremenog gubitka vida (koji može biti potpun za svetlost i boje) i drugih poremećaja mogu se javiti kod pacijenata lečenih karboplatinom. Vid se obično popravlja ili potpuno oporavlja nekoliko nedelja nakon prestanka primene leka. Kortikalno slepilo prijavljeno je kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega koji su primali visoke doze karboplatina.

Kardiovaskularni poremećaji

Hipotenzija, srčana insuficijencija, ishemijska koronarna bolest srca (npr. infarkt miokarda, srčani zastoj, angina, ishemija srca).

Iako su kardiovaskularni događaji (insuficijencija srca, embolija, cerebrovaskularni događaji) bili fatalni kod manje od 1% pacijenata, nije jasno dokazano da li su ovi događaji direktno povezani sa hemioterapijom ili sa opštim zdravstvenim stanjem pacijenta.

Ostala neželjena dejstva

Sledeća neželjena dejstva javila su se kod 5% pacijenata: respiratorna, mukozna, genitourinarna i kutana neželjena dejstva .

Astenija (8%) i alopecija (3%) su najčešće ostale komplikacije. Njihova frekvencija raste kod pacijenata koji primaju karboplatin u kombinaciji sa drugim citostatskim agensima.

Slabost i hipertenzija su takođe zabeleženi.

Kao i većina drugih antitumorskih lekova, karboplatin je mutagen. Zbog toga se mora primenjivati neka od adekvatnih metoda kontracepcije tokom terapije i šest meseci nakon završetka terapije.

Terapija karboplatinom može prouzrokovati trajni sterilitet.

Kod manje od 2% pacijenata javlja se: izmenjeno čulo ukusa (retko); simptomi slični gripu, reakcije na mestu primene.

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

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja karboplatinom ne postoji specifičan antidot. Iz tog razloga je potrebno preduzeti sve moguće mere da bi se izbeglo predoziranje. Zbog potencijalne opasnosti od predoziranja mora se precizno izračunati doza koju je potrebno primeniti. Takođe, 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, insuficijencija jetre i bubrega itd.). Može doći i do smrtnog ishoda. Hemodijaliza je efikasna, ali samo delimično, u roku od tri sata nakon primene leka, zbog brzog, ekstenzivnog vezivanja platine za proteine plazme. Znake i simptome predoziranja treba kontrolisati uz pomoć suportivnih mera. U cilju sprečavanja prekomerne toksičnosti na koštanu srž, potrebno je pažljivo praćenje krvne slike i funkcije bubrega, kao i sprovođenje potrebnih mera u odgovarajućem trenutku od strane specijalizovanog lekara.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali antineoplastici, jedinjenja platine

ATC šifra: L01XA02

Mehanizam dejstva: Karboplatin se vezuje za DNK i dovodi do unakrsnog povezivanja dva lanca DNK. Ovo dovodi do promena u strukturi heliksa i inhibira sintezu DNK. Ovaj efekat je nezavistan od ćelijskog ciklusa.

Farmakodinamski efekti: Karboplatin je derivat platine, cis-diamin (1,1-ciklobutan-dikarboksil) platina, sa antitumorskim efektom. Biohemijske karakteristike su slične onima kod cisplatina.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon pojedinačne intravenske doze tokom 60 minuta koncentracija ukupne platine i slobodne platine (ultrafiltrat) u plazmi će opadati bifazno prateći kinetiku prvog reda. Inicijalno poluvreme eliminacije slobodne platine je oko 1 do 2 sata, a terminalno poluvreme eliminacije je 3 do 6 sati. Inicijalno poluvreme eliminacije ukupne platine je isto, dok je terminalno poluvreme eliminacije niže (otprilike 24 sata). Postignuta je približno linearna veza između doze (u području 300 – 500 mg/m²) i koncentracije ukupne i slobodne platine u plazmi (PIK-a ukupne i slobodne koncentracije platine). Ponovljene doze karboplatina tokom četiri uzastopna dana ne dovode do akumulacije platine u plazmi. Dvadeset četiri sata nakon primene doze 85% platine u plazmi će biti vezano za proteine.

Distribucija

Volumen distribucije karboplatina je 16 L.

Eliminacija

Karboplatin se izlučuje uglavnom putem urina, u kojem se 30% doze izlučuje nepromenjeno. Kod pacijenata sa klirensom kreatinina od 60 mL/min ili višim, 65% doze se izlučuje u toku 12 sati, a 70% doze u toku 24 sata. Ukupni klirens kreatinina je 4,4 L/h.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pokazano je da karboplatin deluje embriotoksično i mutageno kod pacova i u različitim eksperimentalnim sistemima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

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

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja:

Dve (2) godine.

Rok upotrebe nakon razblaženja:

Rastvor treba upotrebiti odmah, a najkasnije u roku od 8 časova ukoliko se čuva na sobnoj temperaturi (do 25 °C), odnosno u roku od 24 časa ukoliko se čuva u frižideru (na temperaturi od 2-8°C).

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvanje neotvorenog leka:

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

Ne zamrzavati.

Čuvanje pripremljenog rastvora:

Pokazana je fizička i hemijska stabilnost koncentrata za rastvor za infuziju nakon razblaženja sa 0,9% rastvorom natrijum-hlorida ili 5% rastvorom glukoze do krajnje koncentracije od najmanje 0,5 mg/mL. Rastvor za infuziju ne sadrži konzervans, pa ga sa mikrobiološkog stanovišta, treba upotrebiti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme čuvanja nakon razblaženja i uslovi pre primene su odgovornost korisnika i ne treba da budu duži od 24 časa na temperaturi od 2-8°C, odnosno 8 časova na temperaturi do 25 °C, osim ukoliko se razblaživanje ne izvrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Bočice su namenjene samo za jednokratnu upotrebu. Neiskorišćeni rastvor treba odbaciti.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka, videti odeljak 6.3

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje:

Bočica od polipropilena sa zatvaračem od halobutil gume i aluminijumskom kapicom sa “flip-off” polipropilenskim poklopcem.

Spoljašnje pakovanje:

Složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna plastična bočica sa 15 mL koncentrata za rastvor za infuziju, uz koju je priloženo Uputstvo za lek.

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

Uputstvo za razblaživanje:

Koncentrat za rastvor za infuziju se može razblažiti 5% rastvorom glukoze ili 0,9% rastvorom natrijum-hlorida da bi se dobila koncentracija od najmanje 0,5 mg/mL. Ovi razblaženi rastvori stabilni su tokom 8 časova na sobnoj temperaturi ili 24 časa u frižideru.

Posebne mere opreza za produženu intravensku infuziju:

Kada se koncentrat za rastvor za infuziju karboplatina razblaži sa 0,9% rastvorom natrijum-hlorida i čuva na temperaturi do 25 °C, u roku od 24 časa dolazi do degradacije od oko 5% u odnosu na početnu koncentraciju. Osim toga, 0,9% rastvor natrijum-hlorida smatra se neodgovarajućim za pripremu rastvora za produženu infuziju karboplatina, ne samo zbog gubitka aktivnosti leka, nego i zbog moguće konverzije u cisplatin, što dovodi do povećanog rizika od toksičnosti. Posledično, razblaženje koncentrata za rastvor za infuziju karboplatina 0,9% rastvorom natrijum-hlorida se ne preporučuje ukoliko je namenjen za produženu intravensku infuziju.

Uputstvo za rukovanje:

Uobičajene mere opreza za rukovanje ili pripremu citotoksičnih lekova moraju se sprovesti prilikom rekonstitucije ili davanja karboplatina:

- Osoblje treba da bude dobro obučeno za rad sa citotoksičnim lekovima.
- Trudnice treba isključiti iz rada sa ovim lekom.
- Osoblje koje rukuje citostaticima treba da primenjuje najstrože mere da bi izbeglo kontakt ili inhalaciju proizvoda: PVC rukavice za jednokratnu upotrebu, zaštitne naočare, dugačku zaštitnu kecelju i masku.
- Treba odrediti određeni prostor gde će se vršiti priprema (najbolje ispod vertikalne laminarne komore). Radna površina treba da bude zaštićena apsorbujućim papirom za jednokratnu upotrebu koji je sa donje strane obložen plastičnim slojem.
- Upotreba zatvorenih uređaja preporučuje se prilikom sklapanja špriceva i infuzionih setova, da bi se izbeglo curenje leka.
- Sve predmete koji su korišćeni za pripremu, davanje leka ili čišćenje, uključujući igle, špriceve, bočice i druge predmete koji su došli u kontakt sa citotoksičnim lekom, treba odložiti u vreću za odlaganje otpada visokog rizika, radi spaljivanja na visokoj temperaturi.
- Kontaminirane površine potrebno je oprati sa obilnim količinama vode.
- Sve materijale za čišćenje treba odbaciti kako je prethodno navedeno.
- U slučaju kontakta sa kožom temeljno isprati kožu vodom. U slučaju kontakta proizvoda sa očima otvorite kapak oka i ispirajte sa obilnim količinama vode ili fiziološkog rastvora tokom najmanje 15 minuta. U oba slučaja konsultujte lekara. U slučaju ingestije ili inhalacije proizvoda odmah konsultujte lekara.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO PFIZER H.C.P. CORPORATION, BEOGRAD,
Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02061-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 27.12.2000.

Datum poslednje obnove dozvole: 08.02.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2017.