

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

### **1. IME LEKA**

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

INN: karboplatin

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

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.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistar, bezbojan do svetložut rastvor.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Carboplasin je indikovano za lečenje:

1. Epiteijalnog 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

#### **4.2. Doziranje i način primene**

Doziranje

Preporučena doza karboplatina kod odraslih pacijenata koji prethodno nisu primali terapiju, sa normalnom funkcijom bubrega iznosi  $400 \text{ mg/m}^2$ , 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  $2000 \text{ ćelija/mm}^3$ , 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 ciklofosamidom) 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.

Kalvertova formula: Doza (mg)=(ciljna PIK<sup>\*</sup>) x (GFR + 25)

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

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  $\geq 5000$  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 <sup>2</sup> i.v.
16-40 mL/min	200 mg/m <sup>2</sup> 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 zaštitna odeća).

### **4.3. 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 6.1.
- 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 4.5.)
- tokom dojenja

### **4.4. 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/mm<sup>3</sup> a broj trombocita najmanje 100 000 ćelija/mm<sup>3</sup>.

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 4.2.), 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 4.3. i 4.8.).

### **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 4.2)

### **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 4.2.).

### **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.

### **Venokluzivna bolest jetre**

Prijavljeni su slučajevi venokluzivne 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 4.6)

### **Pedijatrijska populacija**

Bezbednost i efikasnost karboplatina kod pedijatrijskih pacijenata nije utvrđena.

## **4.5. 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 antikoagulantima, povećanu frekvencu praćenja INR vrednosti.

### Istovremena primena je kontraindikovana

- Vakcinacija protiv žute groznice: rizik od pojave smrtonosne generalizovane vakcinalne bolesti (videti odeljak 4.3.).

### 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.

#### **4.6. 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 5.3.). 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.

#### **4.7. 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.

#### **4.8. 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, nekroza na mestu injekcije, ekstravazacija 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](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

Nije poznat antidot za predoziranje karboplatinom.

Tokom kliničkih ispitivanja nije došlo do predoziranja. Očekivane komplikacije predoziranja 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 4.4).

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

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Antineoplastici i imunomodulatori. Ostali antineoplastici. Jedinjenja platine

**ATC šifra:** L01XA02

Karboplatin ima biohemijske karakteristike slične cisplatinu, indukuje promene superhelične strukture DNK, što je konzistentno sa efektom skraćivanja DNK.

Pedijatrijska populacija  
Bezbednost i efikasnost kod dece nije utvrđena.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

Kod primene karboplatina postoji linearna povezanost između doze i koncentracije u plazmi ukupne i slobodne ultra-filtrabilne platine. Površina ispod krive (PIK) za ukupnu platinu takođe pokazuje linearan odnos sa dozom.

Ponavljana primena leka tokom 4 uzastopna dana nije izazvala akumulaciju platine u plazmi.

Posle primene karboplatina, zabeležene su vrednosti terminalnog poluvremena eliminacije slobodne ultrafiltrabilne platine od približno 6 sati i karboplatina od približno 1,5 sati. Tokom inicijalne faze, najveći deo slobodne ultra-filtrabilne platine je bio prisutan u obliku karboplatina.

Terminalno poluvreme eliminacije ukupne platine u plazmi iznosi 24 sata.

Približno 87% platine u plazmi vezuje se za proteine plazme za 24 sata posle primene. Karboplatin se izlučuje primarno urinom, utvrđeno je da se približno 70% od primenjene doze platine eliminiše urinom za 24sata. Veći deo leka se izluči tokom prvih 6 sati. Ukupni i renalni klirens slobodne i ultra-filtrabilne platine u korelaciji je sa brzinom glomerularne filtracije, ali ne i tubularne sekrecije.

Zabeleženo je da klirens karboplatina varira za 3 do 4 puta kod pedijatrijskih pacijenata. Kod odraslih pacijenata, podaci iz literature ukazuju da stanje renalne funkcije može da doprinese varijacijama klirensa karboplatina.

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Kod životinja zabeleženi su sledeći simptomi akutne toksičnosti: povraćanje, anoreksija, adipsija, posturalne promene, otežano disanje i dijareja. Simptomi dugotrajne toksičnosti uključivali su mijelosupresiju, depresiju imunološkog sistema, nekrozu sluzokože gastrointestinalnog trakta, smanjenje telesne mase, povećanje vrednosti enzima jetre i uree u krvi, krvarenja, bakterijske infekcije, bronhitis, oštećenje mrežnjače, blagu ototoksičnost i oštećenje funkcije bubrega. Karboplatin izaziva citogenetske efekte i sugerise da verovatno ima mutagena / karcinogena svojstva.

Reprodukcija i teratologija: povećana je toksičnost za majku i fetus i dozno je zavisna. Promene na fetusu uključivale su promene u telesnoj masi i dužini tela, povećava učestalost i ozbiljnost abnormalnosti skeleta i unutrašnjih organa. U dozama većim do 4 mg / kg / dan, uočeni su spontani pobačaji većine fetusa i teški deformiteti na skeletu preživelih fetusa.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Voda za injekcije

### **6.2. Inkompatibilnost**

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim onih koji su navedeni u odeljku 4.2. 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.

### **6.3. 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**.

#### **6.4. 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 6.3.

#### **6.5. 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.

#### **6.6. 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.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD  
Đorđa Stanojevića 12, Beograd

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

Carboplasin, koncentrat za rastvor za infuziju; 10mg/mL; bočica staklena, 1 x 15mL  
515-01-02500-18-001  
Carboplasin, koncentrat za rastvor za infuziju; 10mg/mL; bočica staklena, 1 x 45mL  
515-01-02501-18-001

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

23.10.2008.....04.12.2013  
22.05.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Maj, 2019.