

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 10 mg karboplatina.

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

Jedna bočica sa 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

Lek Carboplasin je indikovano za lečenje:

- Uznapredovalog karcinoma ovarijuma epitelijalnog porekla i to:
 - Kao prva linija terapije
 - Kao druga linija terapije, u slučajevima kada ni jedna druga terapija nije dala rezultate.
- Mikrocelularnog karcinoma pluća.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena doza karboplatina kod odraslih pacijenata koji prethodno nisu primali terapiju, sa normalnom funkcijom bubrega, odnosno klirensom kreatinina > 60 mL/min, iznosi 400 mg/m^2 , kao pojedinačna intravenska doza primenjena kratkoročnom (15 do 60 minuta) infuzijom. Takođe, za određivanje doze može se koristiti niže navedena Kalvertova formula:

$$\text{Doza (mg)} = \text{ciljna PIK (mg/mL x min)} \times [\text{GFR mL/min} + 25]$$

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 ciklofosfamid	Prethodno nelečen

Napomena: primenom Kalvertove formule ukupna doza karboplatina se izražava u mg, ne u mg/m^2 . Kalvertovu formulu ne treba primenjivati kod pacijenata koji su prethodno primili udarnu terapiju.

Smatra se da su pacijenti primili udarnu prethodnu terapiju ako su primili neki od sledećih režima:

- mitomicin C

- nitrozourea
- kombinovana hemioterapija doksorubicin/ciklofosamid/cisplatin
- kombinovana terapija koja uključuje 5 ili više lekova
- terapija zračenjem ≥ 4500 rad, fokusirana na polje od 20 x 20 cm, ili na više od jednog polja terapije.

Terapiju karboplatinom treba obustaviti u slučaju tumora koji ne reaguje, progresivne bolesti i/ili pojave neželjenih efekata koji se loše podnose.

Terapiju ne treba ponavljati dok ne prođu 4 nedelje od prethodnog terapijskog ciklusa karboplatinom i/ili dok broj neutrofila ne dostigne najmanje 2000 ćelija/mm³, a broj trombocita najmanje 100000 ćelija/mm³.

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 manji od 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.

Igle ili intravenski setovi izrađeni od aluminijuma koji mogu doći u kontakt sa karboplatinom ne smeju se koristiti za pripremu ili primenu karboplatina. Aluminijum reaguje sa karboplatinom uzrokujući stvaranje taloga i/ili gubitak dejstva.

Bezbednosne mere za rukovanje opasnim supstancama moraju se primenjivati prilikom pripreme i primene karboplatina.

Samo obučeno osoblje treba da obavlja pripremu leka za primenu, koristeći zaštitne rukavice, masku za lice i zaštitnu odeću.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Pacijenti sa klirensom kreatinina ispod 60 mL/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 napred 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.

Kombinovana terapija

Optimalna primena karboplatina u kombinaciji sa drugim mijelosupresivnim lekovima zahteva prilagođavanje doze u zavisnosti od režima i protokola lečenja koji će se primenjivati.

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.

Način primene

Lek Carboplasin se primenjuje samo intravenskim putem.

Lek se mora razblažiti pre infuzije. Za uputstva o razblaživanju leka pre primene, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

- preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- teška mijelosupresija
- tumori koji krvare
- postojeće teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min), osim ako, po proceni lekara i pacijenta, moguća korist nadmašuje rizik
- istovremena upotreba sa vakcinom protiv žute groznice (videti odeljak 4.5.)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Karboplatin treba davati pacijentima isključivo pod nadzorom lekara specijaliste koji ima iskustva u primeni antikancerskih 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 doziranje leka. Krvnu sliku u perifernoj cirkulaciji 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 lekovima. 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 ćelija/mm³, a broj trombocita najmanje 100000 ćelija/mm³.

Kod pacijenata lečenih karboplatinom prijavljena je hemolitička anemija uz prisutnost seroloških antitela izazvanih lekovima. Ovo može biti sa smrtnim ishodom.

Hemolitičko-uremijski sindrom (engl. *Haemolytic-uremic syndrome*, (HUS))

Hemolitičko-uremijski sindrom (HUS) je životno ugrožavajuće neželjeno dejstvo. Primenu karboplatina treba prekinuti kod prvih znakova koji na bilo koji način upućuju na mikroangiopatsku hemolitičku anemiju, kao što je nagli pad koncentracije hemoglobina uz istovremenu trombocitopeniju, povećanje koncentracije bilirubina i kreatinina u serumu, kao i azota poreklom iz uree ili LDH u krvi. Insuficijencija bubrega može biti ireverzibilna nakon prekida terapije i može zahtevati dijalizu.

Anemija je česta i kumulativna, veoma retko zahteva primenu transfuzije. Težina mijelosupresije je povećana kod pacijenata koji su prethodno bili na terapiji (posebno cisplatinom) i/ili kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Početne doze karboplatina kod ovih grupa pacijenata treba na odgovarajući način smanjiti (videti odeljak 4.2.), a efekte leka pažljivo pratiti čestim analizama krvne slike u periodima između terapijskih ciklusa. Primena karboplatina u kombinaciji sa drugim mijelosupresivnim oblicima lečenja mora da se planira veoma pažljivo u pogledu doziranja i vremena primene, kako bi se minimizirali aditivni efekti. Suportivna transfuzionna terapija može biti potrebna kod pacijenata koji pate od teške mijelosupresije.

Mijelosupresivni efekti mogu biti aditivni kod onih pacijenata koji primaju konkomitantnu hemioterapiju. Pacijenti sa teškom i perzistentnom mijelosupresijom su pod visokim rizikom od infektivnih komplikacija uključujući smrtni 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.

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, reverzibilno nakon prestanka lečenja koje se brzo razvija, a može uključivati epileptične napade, hipertenziju, glavobolju, konfuziju, slepilo i druge vizuelne i neurološke poremećaje (videti odeljak 4.8). Dijagnoza RPLS-a se postavlja na osnovu potvrđenih pozitivnih nalaza rentgenskog snimanja mozga, po mogućnosti magnetnom rezonancom (engl. *Magnetic Resonance Imaging* – MRI).

Reakcije preosetljivosti

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. Prijavljene su retke alergijske reakcije na karboplatin, kao što su eritematozni osip, groznica bez očiglednog uzroka ili svrab. Retko se javljaju anafilaksa, angioedem i anafilaktoidne reakcije, uključujući bronhospazam, urtikariju i edem lica. Ove reakcije su slične onim zabeleženim nakon primene drugih lekova koji sadrže platinu i mogu se javiti u roku od nekoliko minuta. Incidenca alergijskih reakcija može se povećati prethodnim izlaganjem terapiji platinom, međutim, zabeležene su alergijske reakcije nakon početnog izlaganja karboplatinu. Pacijente treba pažljivo pratiti zbog mogućih alergijskih reakcija i lečiti odgovarajućom suportivnom terapijom, uključujući antihistaminike, adrenalin i/ili glukokortikoide. Ukrštene reakcije, ponekad sa smrtnim ishodom, zabeležene su tokom primene svih lekova koji sadrže platinu (videti odeljke 4.3. i 4.8.). Bilo je izveštaja o reakcijama preosetljivosti koje su napredovale do *Kounis*-ovog sindroma (akutni alergijski koronarni arteriospazam koji može dovesti do infarkta miokarda, videti odeljak 4.8).

Renalna toksičnost i funkcija jetre

Oštećenje funkcije bubrega i jetre mogu se javiti prilikom primene karboplatina. Veoma visoke doze karboplatina (≥ 5 puta preporučene doze leka) su dovele do teških poremećaja funkcije jetre i/ili funkcije bubrega. Nije jasno da li bi odgovarajući program hidratacije mogao da prevaziđe efekte na funkciju bubrega. Potrebno je smanjenje doze ili prekid terapije u slučaju umerenih do teških promena u testovima funkcije bubrega ili jetre (videti odeljak 4.8).

Učestalost i težina nefrotoksičnosti mogu se povećati kod pacijenata koji imaju oštećenu funkciju bubrega pre terapije karboplatinom. Veća je verovatnoća oštećenja funkcije bubrega kod pacijenata kod kojih se prethodno javila nefrotoksičnost kao rezultat terapije cisplatinom. U ovoj rizičnoj grupi pacijenata, terapija karboplatinom mora da se sprovodi sa posebnim oprezom (videti odeljak 4.2). Iako nisu prikupljeni klinički dokazi o kumulativnoj nefrotoksičnosti, ne preporučuje se primena karboplatina u kombinaciji sa aminoglikozidima ili drugim nefrotoksičnim jedinjenjima (videti odeljak 4.5).

Venookluzivna bolest jetre

Prijavljeni su slučajevi venookluzivne bolesti jetre (sinusoidni opstruktivni sindrom), od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom. Kod pacijenata treba pratiti pojavu znakova i simptoma abnormalne funkcije jetre ili portalne hipertenzije koji obično nisu posledica metastaza u jetri.

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 pacijenata 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 višim od preporučenih. Nekoliko nedelja nakon prestanka primene visokih doza karboplatina vid se gotovo u potpunosti ili u značajnom stepenu oporavlja.

Sindrom lize tumora (engl. *Tumour lysis syndrome* (TLS))

U periodu postmarketingškog praćenja prijavljeni su slučajevi sindroma lize tumora (TLS) kod pacijenata koji su koristili samo terapiju karboplatinom ili u kombinaciji sa drugim hemoterapijskim lekovima.

Pacijenti sa visokim rizikom od TLS, kao što su pacijenti sa visokom proliferativnom stopom, velikom tumorskom masom i visokom osetljivošću na citotoksične lekove, treba pažljivo pratiti i preduzeti određene mere predostrožnosti.

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 funkcija bubrega kod starih često smanjena, to treba uzeti u obzir kod određivanja doze (videti odeljak 4.2.).

Ototoksičnost

Tokom terapije karboplatinom zabeleženo je oštećenje sluha.

Ototoksičnost kod dece

Ototoksičnost može da bude izraženija kod dece. Slučajevi vremenski odloženog gubitka sluha bili su zabeleženi kod pedijatrijskih pacijenata. Preporučuje se dugotrajno audiometrijsko praćenje kod ove populacije.

Vakcinacija

Primena živih ili živih atenuisanih vakcina kod imunokompromitovanih pacijenata zbog primene hemioterapijskih lekova, uključujući karboplatin, može dovesti do ozbiljnih infekcija, pa i sa smrtnim ishodom. Vakcinaciju živim vakcinama treba izbegavati kod pacijenata koji primaju karboplatin. Mogu se primenjivati mrtve ili inaktivisane vakcine, međutim, odgovor na ove vakcine može biti smanjen.

Ostalo

Karcinogeni potencijal karboplatina nije ispitivan, ali je prijavljeno da su jedinjenja sa sličnim mehanizmom delovanja i mutagenošću karcinogena (videti odeljak 5.3).

Bezbednost i efikasnost primene karboplatina kod pedijatrijskih pacijenata nije utvrđena.

Karboplatin može da izazove mučninu i povraćanje. Prijavljeno je da je premedikacija antiemetcima korisna u smanjenju učestalosti i inteziteta ovih efekata.

Oprema koja sadrži aluminijum ne bi trebalo da se koristi tokom pripreme i primene karboplatina (videti odeljak 6.2).

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 hemioterapijskih lekova, zahtevaju, ukoliko se donese odluka da se pacijent leči oralnim antikoagulansima, povećanu frekvencu praćenja INR vrednosti.

Istovremena primena je kontraindikovana

- Vakcina 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 bolesti, moguće sa smrtnim ishodom. Rizik je povećan kod imunosuprimiranih osoba zbog prirode postojeće bolesti. Primenjivati inaktivisane vakcine, ako postoje (poliomijelitis).
- Fenitoin, fosfenitoin: rizik od egzacerbacije konvulzija zbog smanjene intestinalne resorpcije fenitoina usled primene citotoksičnog leka ili rizik od povećane toksičnosti, ili gubitak efikasnosti citotoksičnog leka zbog povećanog hepatičkog metabolizma izazvanog fenitoinom.

Istovremenu primenu treba razmotriti

- Ciklosporin (i ekstrapolacijom takrolimus i sirolimus): izražena imunosupresija sa rizikom od limfoproliferacije.
- Aminoglikozidi: Istovremenu primenu karboplatina sa aminoglikozidnim antibioticima treba razmotriti zbog kumulativne nefrotoksičnosti i ototoksičnosti, posebno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.
- Diuretici Henleove petlje: Istovremenu primenu sa diureticima Henleove petlje treba razmotriti zbog kumulativne nefrotoksičnosti i ototoksičnosti.
- Helirajući agensi: Istovremenu primenu karboplatina sa helirajućim agensima treba izbegavati, jer teoretski može dovesti do smanjenja antineoplastičnog delovanja karboplatina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija kod muškaraca i žena

Zbog genotoksičnog potencijala karboplatina (videti odeljak 5.3), žene u reproduktivnom periodu treba da koriste efikasne mere kontracepcije tokom terapije, kao i 6 meseci nakon završetka terapije karboplatinom. Muškarcima se preporučuje da koriste efikasne mere kontracepcije i da ne planiraju potomstvo tokom terapije, kao ni 3 meseca nakon završetka terapije karboplatinom.

Trudnoća

Karboplatin može izazvati oštećenje fetusa kada se primeni kod trudnica. Karboplatin je pokazao embriotoksičnost i teratogenost kod pacova koji su primali lek tokom perioda organogeneze. Kontrolisane studije kod trudnih žena nisu sprovedene. Ako se ovaj lek koristi tokom trudnoće ili pacijentkinja zatrudni dok uzima ovaj lek, pacijentkinja se mora upoznati sa mogućim štetnim efektima na fetus. Žene u reproduktivnom periodu treba posavetovati da izbegnu trudnoću u toku primene terapije.

Dojenje

Nije poznato da li se karboplatin izlučuje u humano mleko. Ukoliko je lečenje karboplatinom neophodno tokom perioda laktacije, dojenje se mora prekinuti.

Plodnost

Supresija gonada koja dovodi do amenoreje ili 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.

Muškcima u godinama polne zrelosti koji su na terapiji karboplatinom preporučuje se da potraže savet o čuvanju sperme pre početka terapije, zbog mogućnosti nastanka ireverzibilnog steriliteta zbog primene karboplatina.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja o uticaju na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, karboplatin može izazvati mučninu, povraćanje, poremećaje vida i ototoksičnost. Zbog toga, pacijente treba upozoriti na mogući uticaj ovih neželjenih dejstava na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

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

Neželjena dejstva su prikazana prema klasi sistema organa, MedDRA klasifikaciji i učestalosti korišćenjem sledećih kategorija učestalosti:

- Veoma često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

- Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)
- Veoma retko ($< 1/10000$)
- 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 *
	Retko	Febrilna neutropenija
	Nepoznato	Hemolitičko - uremijski sindrom, insuficijencija koštane srži, promijelocitna leukemija
Poremećaji imunskog sistema	Često	Preosetljivost, anafilaktoidna reakcija
	Retko	Anafilaksa, anafilaktički šok, angioedem
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često	Hiperurikemija
	Retko	Hiponatremija, anoreksija
	Nepoznato	Dehidracija, sindrom lize tumora
Poremećaji nervnog sistema	Često	Periferna neuropatija, parestezija, smanjenje koštano-tetivnih refleksa, senzorni poremećaj, disgeuzija
	Veoma retko	Cerebrovaskularni događaj*
	Nepoznato	Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS)
Poremećaji oka	Često	Poremećaj vida, retki slučajevi gubitka vida
	Retko	Optički neuritis
Poremećaji uha i labirinta	Veoma često	Subkliničko smanjenje oštrine sluha koje se sastoji od gubitka sluha za visoke frekvencije (4000-8000 Hz)
	Često	Tinitus, ototoksičnost
Kardiološki poremećaji	Često	Kardiovaskularne bolesti*
	Veoma retko	Srčana insuficijencija *
	Nepoznato	Kounis-ov sindrom
Vaskularni poremećaji	Veoma retko	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
Hepatobilijarni poremećaji	Retko	Teško oštećenje funkcije jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Alopecija, oboljenje kože, urtikarija, eritematozni osip, pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Često	Mišićno-koštani poremećaji
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Često	Urogenitalni poremećaji
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često	Astenija
	Često	Simptomi slični gripu
	Nepoznato	Povišena telesna temperatura i jeza bez dokaza o postojanju infekcije, nekroza na mestu injekcije, reakcija na mestu injekcije, ekstravazacija na mestu davanja injekcije, eritem na mestu injekcije, slabost
Ispitivanja	Veoma često	Smanjene koncentracije klirensa kreatinina, povećane koncentracije uree u krvi, povećane koncentracije alkalne fosfataze (ALT) u krvi, povećane koncentracije aspartat- aminotransferaze (AST) u krvi, povećane koncentracije funkcionalnih testova jetre, smanjena koncentracija natrijuma u krvi, smanjena koncentracija kalijuma u krvi, smanjena koncentracija kalcijuma u krvi, smanjena koncentracija magnezijuma u krvi
	Često	Povećane koncentracije bilirubina u krvi, povećane koncentracije kreatinina u krvi, povećane koncentracije mokraćne kiseline u krvi

*: Smrtni ishod u < 1%, kardiovaskularni događaji sa smrtnim ishodom u < 1% uključujući srčanu slabost, emboliju i cerebrovaskularne kombinovane događaje.

Hematološki poremećaji

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. Najmanja vrednost se obično javlja 21. dana. Mijelosupresija se može pogoršati kombinacijom karboplatina sa drugim mijelosupresivnim supstancama ili drugim oblicima terapija.

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.

Neurološki poremećaji

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.

Ototoksičnost

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.

Poremećaji funkcije bubrega

Kada se karboplatin primeni u uobičajenoj dozi, nastanak poremećaja funkcije bubrega se povremeno javljao, uprkos činjenici da je primenjivan bez hidratacije velikim volumenom tečnosti i/ili forsirane diureze. Povećanje vrednosti serumskog kreatinina javlja se kod 6% pacijenata, azota poreklom iz 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 funkcije bubrega kod pacijenata na terapiji karboplatinom. Kod 27% pacijenata sa početnom vrednošću od 60 mL/min ili većom, zapaženo je smanjenje klirensa kreatinina tokom primene karboplatina. Učestalost i težina nefrotoksičnosti mogu se povećati kod pacijenata koji imaju oštećenu funkciju bubrega pre terapije karboplatinom. Nije jasno da li bi odgovarajući program hidratacije mogao da prevaziđe takav efekat, ali je potrebno smanjenje doze ili prekid terapije kod umerenog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina 41-59 mL/min) ili teškog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina 21-40 mL/min). Karboplatin je kontraindikovano kod pacijenata sa klirensom kreatinina ≤ 20 mL/min.

Elektroliti

Smanjenje koncentracije serumskog natrijuma, kalijuma, kalcijuma i magnezijuma se javlja kod 29%, 20%, 22% , odnosno 29% pacijenata. Posebno su zabeleženi slučajevi rane hiponatremije. Gubici elektrolita su mali i većinom su bez kliničkih simptoma.

Poremećaji funkcije jetre

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% pacijenata. Ove promene su, generalno, bile blage i reverzibilne kod približno polovine od ukupnog broja pacijenata. Kod malobrojnih pacijenata koji su primili veoma velike 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.

Alergijske reakcije

Anafilaktičke reakcije, ponekad sa smrtnim ishodom, mogu se javiti tokom par minuta posle injekcije leka: edem lica, dispneja, tahikardija, nizak krvni pritisak, urtikarija, anafilaktički šok, bronhospazam.

Ostala neželjena dejstva

Prijavljeni su slučajevi sekundarnog akutnog maligniteta nakon kombinovane terapije citostaticima koji sadrže karboplatin. Povremeno su zabeleženi alopecija, povišena telesna temperatura i jeza, mukozitis, astenija, slabost kao i poremećaj ukusa. Zabeleženi su izolovani slučajevi hemolitičko-uremijskog sindroma. Zabeleženi su izolovani kardiovaskularni događaji (srčana slabost, embolija) i izolovani slučajevi cerebrovaskularnih događaja, kao i slučajevi hipertenzije.

Reakcije na mestu primene

Prijavljene su reakcije na mestu injekcije (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

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja

Karboplatin je bio primenjivan u studijama faze I u dozi do najviše 1600 mg/m² i.v. po terapiji. Pri ovoj dozi primećeni su životno ugrožavajući hematološki neželjeni efekti sa granulocitopenijom, trombocitopenijom i anemijom. Najniže vrednosti granulocita, trombocita i hemoglobina zabeležene su između dana 9 i 25 (medijana: dani 12-17). Granulociti su dostigli vrednost ≥ 500 /mikrolitar nakon 8-14 dana (medijana: 11), a vrednosti trombocita od ≥ 25000 /mikrolitar nakon 3-8 dana (medijana: 7).

Pojavili su se i sledeći nehematološki neželjeni efekti: poremećaj funkcije bubrega sa padom glomerularne filtracije za 50%, neuropatija, ototoksičnost, gubitak vida, hiperbilirubinemija, mukozitis, dijareja, mučnina i povraćanje sa glavoboljom, eritem i teška infekcija. U većini slučajeva, poremećaji sluha su bili prolazni i reverzibilni.

Terapija predoziranja

Nije poznat antidot za predoziranje karboplatinom. Očekivane komplikacije predoziranja povezane su sa mijelosupresijom, kao i sa oštećenjem hepatičke, bubrežne i slušne funkcije. Transplantacija koštane srži i transfuzije (trombociti, krv) mogu biti efikasna mere za regulisanje hematoloških neželjenih efekata. Uzimanje većih doza karboplata od preporučenih, udruženo je sa gubitkom vida (videti odeljak 4.4).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

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

ATC šifra: L01XA02

Karboplatin je antineoplastični agens. Aktivnost karboplatina je dokazana protiv nekoliko mišijih i humanih ćelijskih linija. Karboplatin je pokazao uporedivu aktivnost sa cisplatinom protiv širokog spektra tumora bez obzira na mesto implantata.

Mehanizam dejstva

Tehnike alkalne elucije i studije vezivanja DNK su pokazale kvalitativno slične mehanizme delovanja karboplatina i cisplatina. Karboplatin, kao i cisplatin, indukuje promene superhelične strukture DNK, što je konzistentno sa "efektom skraćivanja DNK".

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski pacijenti: bezbednost i efikasnost kod dece nije utvrđena.

5.2. Farmakokinetički podaci

Distribucija

Ponavljana primena leka tokom četiri uzastopna dana nije dovela do akumulacije platine u plazmi.

Biotransformacija

Posle primene karboplatina, zabeležene su vrednosti terminalnog poluvremena eliminacije slobodne ultrafiltrabilne platine od približno 6 sati i karboplatina od približno 1,5 sati kod ljudi. 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.

Eliminacija

Karboplatin se izlučuje primarno urinom, utvrđeno je da se približno 70% od primenjene doze platine eliminiše urinom za 24 sata. 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.

Linearnost/nelinearnost

Nakon primene karboplatina kod ljudi postoji linearna povezanost između doze i koncentracije u plazmi ukupne i slobodne ultra-filtrabilne platine. Površina ispod krive (PIK) koncentracija u plazmi u odnosu na vreme za ukupnu platinu takođe pokazuje linearan odnos sa dozom kada je klirens kreatinina ≥ 60 mL/min.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Pokazano je da karboplatin ima embriotoksično i teratogeno dejstvo kod pacova. On je mutagen *in vivo*, kao i *in vitro* i, mada karcinogeni potencijal karboplatina nije ispitivan, pokazalo se da su jedinjenja sa sličnim mehanizmom delovanja i mutagenim dejstvom karcinogena.

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 6.6 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 (špricevi, igle 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 1000°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 najmanje 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; 1x15mL (10mg/mL): 000457831
2023*

*Carboplasin, koncentrat za rastvor za infuziju; 1x45mL (10mg/mL):000 457832
2023*

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

Datum prve dozvole: 23.10.2008.

Datum poslednje obnove dozvole: 07.11.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2024.