SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Karboplatin Accord, 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.
Bočica sa 15 ml koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 150 mg karboplatina.
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 blagožuti rastvor bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Karboplatin Accord je indikovan kod odraslih za lečenje:
1. Epitelijalnog karcinoma ovarijuma u uznapredovaloj fazi bolesti i to:
    - Kao prva linija terapije
    - Kao druga linija terapije, u slučajevima kada ni jedna druga terapija nije dala rezultate
2. Mikrocelularnog karcinoma pluća.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena doza karboplatina kod odraslih pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega (npr. klirens kreatinina >60 ml/min), koji prethodno nisu primali terapiju, iznosi 400 mg/m^2 telesne površine, kao pojedinačna kratkotrajna IV doza primenjena infuzijom u trajanju od 15 do 60 minuta.

Alternativno, za određivanje doze može se koristiti dole navedena Kalvertova formula:
Doza (mg) = ciljna vrednost AUC (mg/ml x min) x (GFR ml/min + 25)

Ciljna vrednost AUC (površina ispod krive)	**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.
Terapiju ne treba ponavljati dok ne prođu 4 nedelje od prethodnog terapijskog ciklusa karboplatinom i/ili dok broj neutrofila ne dostigne najmanje 2000 ćelija/mm^3, a broj trombocita najmanje 100 000 ćelija/mm^3.

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).

Preporučuje se da se tokom primene prvog ciklusa karboplatina krvna slika kontroliše nedeljno a radi prilagođavanja doze i planiranja daljeg lečenja.

Igle ili intravenski setovi koji sadrže aluminijumske delove koji mogu doći u kontakt sa karboplatin injekcijom ne smeju se koristiti za pripremu ili primenu. Aluminijum reaguje sa karboplatin injekcijom uzrokujući stvaranje taloga i/ili gubitak potencije.

Bezbednosne mere za opasne materije moraju se poštovati prilikom pripreme i primene. Samo osoblje obučeno za bezbednu primenu hemioterapeutika treba da obavlja pripremu leka za primenu koristeći zaštitne rukavice, masku za lice i zaštitnu odeću.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod pacijenata, kod kojih postoji smanjena funkcija bubrega, neophodno je prilagođavanje doze leka (videti Kalvertovu formulu), kao i česte kontrole hematoloških i parametara funkcije bubrega.

Pacijenti sa klirensom kreatinina ispod 60 ml/min imaju povećan rizik od razvoja teške mijelosupresije.

Učestalost teške leukopenije, neutropenije ili trombocitopenije održana je na oko 25% uz sledeće preporuke za doziranje:

Bazalni klirens kreatinina	Početna doza (1. Dan)
41-59 ml/min	250 mg/m^2 I.V.
16-40 ml/min	200 mg/m^2 I.V.

Ne postoji dovoljno podataka o primeni karboplatin injekcije kod pacijenata sa kreatininom čija je vrednost 15 ml/min ili manje, da bi se mogla dati preporuka za lečenje takvih pacijenata.
Sve prethodno navedene preporuke za doziranje odnose se na početni tok lečenja. Naredne doze treba prilagoditi u skladu sa tolerancijom pacijenta i prihvatljivim nivoom mijelosupresije.

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.

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

Pedijatrijska populacija
Bezbednost i efikasnost karboplatina kod dece i adolescenata još nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

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

Način primene
Lek Karboplatin Accord je namenjen samo za intravensku primenu.
Za uputstvo o razblaživanju leka pre primene, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Karboplatin je kontraindikovan kod pacijenata:
- sa povećanom osetljivošću na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;

- sa teškom mijelosupresijom;
- sa već postojećim teškim oštećenjima funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) osim ukoliko prema proceni lekara i pacijenta, mogući benefiti od lečenja prevazilaze rizike;
- sa tumorima koji krvare;
- istovremena primena sa vakcinom protiv žute groznice (videti odeljak 4.5);
- pacijenti sa istorijom bolesti, teške alergijske reakcije na druga jedinjenja koja sadrže platinu.
Prilagođavanje doze može dozvoliti upotrebu u prisustvu blagog oštećenja (videti odeljak 4.2).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Karboplatin se sme primenjivati isključivo pod nadzom stručnog osoblja sa iskustvom u primeni hemioterapijskih lekova. Za zbrinjavanja nastanka mogućih komplikacija mora biti dostupna dijagnostička i terapijska oprema tokom sprovođenja terapije.

Redovno se mora sprovoditi analiza periferne krvi, kao i testovi funkcije bubrega i jetre. Krvnu sliku treba najpre proveriti pre započinjanja terapije a zatim u nedeljnim intervalima. Primena leka se mora prekinuti ukoliko se uoči abnormalna supresija koštane srži ili poremećena funkcija bubrega ili jetre.

Generalno, primena karboplatina ne sme se ponavljati češće od svake 4 nedelje, kako bi se u tom periodu omogućio oporavak krvne slike do zadovoljavajućih vrednosti u odnosu na najmanje zabeležene vrednosti.

Kod pacijenata koji su prethodno bili na terapiji ovim lekom ili cisplatinom, lošeg su opšteg stanja, starije su životne dobi i imaju veću verovatnoću od razvoja toksičnosti kao i težine trajanja iste. Parametre funkcije bubrega treba redovno procenjivati pre započinjanja terapije kao i tokom i nakon terapije karboplatinom.

Hematološka toksičnost

Leukopenija, neutropenija i trombocitopenija su dozno-zavisne i ograničavaju primenu i doziranje leka. Perifernu krvnu sliku treba često pratiti u toku primene karboplatina. Na ovaj način će se pratiti toksičnost i oporavak hematoloških parametara, kao i prilagođavanje doze. Najmanja vrednost se prosečno javlja 21. dana kod pacijenata na monoterapiji karboplatinom i 15.dana kod pacijenata koji primaju 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. Najmanji broj trombocita se obično primećuju između 14. i 21. dana od primene inicijalne terapije.
Veće smanjenje se vidi kod pacijenata koji su prethodno primili ekstenzivnu mijelosupresivnu hemoterapiju. Najmanji broj belih krvnih ćelija se javljaju uglavnom između 14. i 28. dana od primene inicijalne terapije. Ukoliko vrednost belih krvnih čelija bude manja od 2000 ćelija/mm^3 ili trombocita manja od 100 000 ćelija / mm^3, treba razmotriti odlaganje terapije karboplatinom do oporavka koštane srži. Ovaj oporavak obično traje 5 do 6 nedelja. Transfuzije mogu biti neophodne i preporučuje se smanjenje doze leka za naredni terapijski ciklus.
Pacijenti sa teškom i perzistentnom mijelosupresijom imaju visok rizik od infektivnih komplikacija, uključujući i smrtne ishode (videti odeljak 4.8). Ukoliko dođe do bilo kog od ovih događaja, treba prekinuti terapiju karboplatinom i razmotriti prilagođavanje doze ili prekid terapije.

Mijelosupresija usled primene karboplatina blisko je povezana sa bubrežnim klirensom leka. Zbog toga kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega ili kod onih koji istovremeno primaju druge nefrotoksične lekove, mijelosupresija (posebno trombocitopenija) može biti težeg stepena i može trajati duže. Početne doze karboplatina kod ovih pacijenata treba na odgovarajući način smanjiti (videti odeljak 4.2) a dejstvo leka pratiti redovnim kontrolama krvne slike između ciklusa.

Mijelosupresivni efekti mogu biti aditivni kod onih pacijenata koji primaju konkomitantnu hemioterapiju. Tokom i nakon terapije treba pratiti krvnu sliku (uključujući trombocite, bele krvne ćelije i hemoglobin). Kombinovana terapija sa drugim mijelosupresivnim lekovima može zahtevati modifikovanje doze / vremena primene, da bi se minimizirao aditivni efekat.

Anemija je česta i kumulativna i retko zahteva primenu transfuzije.

Prijavljena je hemolitička anemija sa prisustvom seroloških antitela indukovanih lekom kod pacijenata lečenih karbiplatinom. Ovaj događaj može imati smrtni ishod.

Neoplazme- beningne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)

Akutna promijelocitna leukemija i mijelodisplastični sindrom (MDS)/akutna mijeloidna leukemija (ALM) prijavljeni su i godinama nakon primene terapije karboplatina i druge antineoplastične terapije.

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 koncentracije bilirubina, u serumu kao i koncentracije kreatinina, uree, ili nivoa LDH u krvi. Bubrežna insuficijencija može biti ireverzibilna i nakon prekida terapije i 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. Pacijente treba pažljivo pratiti i u takvim slučajevima takođe treba započeti odgovarajuću simptomatsku terapiju (uključujući antihistaminike, adrenalin i/ili glukokortikoide). Ukrštene reakcije, ponekad mogu biti 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 progredirale do Kunisovog sindroma (akutni alergijski koronarni arteriospazam koji može dovesti do infarkta miokarda, videti odeljak 4.8).

Renalna toksičnost

Pogoršanje funkcije bubrega može se javiti tokom primene terapije karboplatina. Učestalost i stepen nefrotoksičnosti mogu se povećati kod pacijenata koji već imaju oštećenu funkciju bubrega pre započinjanja terapije karboplatinom. Nije dokazano da li odgovarajući program hidratacije može povećati ovakvo dejstvo, ali je svakako potrebno smanjenje doze ili prekid primene terapije u prisustvu teških promena u testovima funkcije bubrega. Oštećenje funkcije bubrega je verovatnije kod pacijenata koji su prethodno imali nefrotoksičnost kao posledicu primene terapije cisplatinom.

Venookluzivna bolest jetre
Prijavljeni su slučajevi venookluzivne bolesti jetre (sinusoidni obstrukcioni sindrom), od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom. Kod pacijenata treba pratiti pojavu simptoma abnormalne funkcije jetre ili portalne hipertenzije koje obično nisu posledica metastaze u jetri.

Sindrom lize tumora (engl. *Tumour lysis syndrome* -TLS)
U post-marketingškom periodu prijavljeni su slučajevi sindroma lize tumora (TLS) kod pacijenata koji su karboplatin primali kao monoterapiju ili u kombinaciji sa drugim hemioterapijskim lekovima. Pacijenti sa visokim rizikom od TLS, kao što su pacijenti sa visokim stepenom proliferacije, velikom tumorskom proliferacijom i povećanom osetljivošću na citotoksične lekove treba pažljivo pratiti i preduzeti adekvatne mere predostrožnosti.

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.

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 snimaka mozga, po mogućnosti magnetnom rezonancom (engl. *Magnetic Resonance Imaging* – MRI).

Primena kod starijih pacijenata

U studijama koje su uključile kombinovanu terapiju karboplatinom i ciklofosfamidom, kod starijih pacijenata koji su primali 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.

Funkcije sluha

Tokom terapije karboplatinom prijavljena su oštećenja sluha. Ototoksičnost može da bude izraženija kod dece i veća je verovatnoća da će se javiti kod pacijenata koji su prethodno bili na terapiji cisplatinom. Treba razmotriti audiograme.
Slučajevi vremenski odloženog gubitka sluha su bili prijavljeni kod pedijatrijskih pacijenata. Kod ove populacije se preporučuje dugotrajno audiometrijsko praćenje.

Ostalo

Primena živih ili živih atenuisanih vakcina kod imunokompromitovanih pacijenata zbog primene hemioterapije uključujući karboplatin, može dovesti do ozbiljnih ili infekcija sa smrtnim ishodom. Vakcinacija živim vakcinama mora se izbegavati kod pacijenata koji primaju karboplatin. Mrtve ili inaktivisane vakcine mogu se primenjivati, međutim, odgovor na ove vakcine može biti smanjen.

Oprema koja sadrži aluminijum ne sme se koristiti tokom pripreme i primene karboplatina (videti odeljak 4.5).

Karcinogeni potencijal karboplatina nije ispitivan, ali su prijavljena karcinogena svojstva jedinjenja sa sličnim mehanizmom delovanja i mutagenošću.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Karboplatin može u interakciji sa aluminiumom da formira crni talog. Igle, siringe, kateteri ili setovi za intravensku primenu leka, koji sadrže čestice aluminijuma mogu da dođu u kontakt sa karboplatinom, zato se ne smeju koristiti za pripremu i primenu ovog leka.

Zbog povećanog rizika od nastanka tromba zbog tumora, primena antikoagulanasa je česta. Velike intraindividualne razlike u pogledu koagulacije krvi u toku bolesti i moguće interakcije između oralnih

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

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

Istovremena primena se ne preporučuje
- Žive atenuisane vakcine (izuzev žute groznice): rizik od sistemske bolesti sa mogućim smrtnim ishodom. Rizik je povećan kod imunusuprimiranih osoba zbog prirode bolesti. Primenjivati inaktivisane vakcine, ukoliko 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 hepatičnog metabolizma izazvanog fenitoinom.

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

- Istovremena terapija sa nefrotoksičnim ili ototoksičnim lekovima kao što su aminoglikozidi, vankomicin, kapreomicin i diuretici se ne preporučuje, jer to može dovesti do povećanja ili pogoršanja toksičnosti posebno kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega, jer karboplatin izaziva promene bubrežnog klirensa.
- Diuretici Henleove petlje: Istovremenoj upotrebi karboplatina sa diuretikom Henleove petlje treba pristupiti sa oprezom zbog kumulativne nefrotoksičnosti i ototoksičnosti.

Kombinovana terapija sa drugim mijelosupresivnim lekovima može zahtevati promenu doze ili vremena primene, kako bi se kumulativno mijelosupresivno dejstvo svelo na najmanju moguću meru.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija kod muškaraca i žena

Ženama u reproduktivnom periodu treba savetovati da ne ostaju trudne tokom primene terapije karboplatinom i da koriste efikasne mere kontracepcije tokom terapije, kao i najmanje 6 meseci nakon primljene poslednje doze karboplatina.

Muškarcima u godinama polne zrelosti koji su na terapiji karboplatinom preporučuje se da koriste efikasne mere kontracepcije i da ne planiraju potomstva tokom terapije, kao i najmanje 3 meseca nakon primljene poslednje doze karboplatina.

Trudnoća
Kontrolisane studije kod trudnih žena nisu sprovedene.
Postoje sumnje da karboplatin izaziva ozbiljne kognitivne deformitete kada se primenjuje kod trudnih žena (videti odeljak 5.3).
I muškarci i žene treba da budu obavešteni o potencijalnom riziku od neželjenih dejstava na reprodukciju (videti odeljak 5.3).
Karboplatin ne treba primenjivati kod žena tokom trudnoće, osim ukoliko kliničko stanje žene ne zahteva lečenje karboplatinom.

Dojenje
Karboplatin i njegovi aktivni metaboliti su identifikovani u majčinom mleku dojilja koje su primale terapiju. Zbog mogućnosti ozbiljnih neželjenih reakcija kod dojenih beba, dojenje treba prekinuti tokom lečenja i mesec dana nakon poslednje primljene doze, ili treba prekinuti terapiju, uzimajući u obzir značaj leka za majku.

Plodnost
Terapija karboplatin može uticati na plodnost muškaraca i žena. I muškarci i žene treba da potraže savet o krioprezervaciji polnih ćelija pre započinjanja terapije karboplatinom.

Supresija polnih žlezda, koja dovodi do amenoreje ili azoospermije, može se javiti kod pacijenata koji primaju antineoplastičku terapiju, a pacijente koji primaju karboplatin treba upozoriti na ovu mogućnost. Izgleda da su ovi efekti povezani sa dozom i trajanjem terapije i mogu biti nepovratni. Predviđanje stepena funkcionalnog oštećenja testisa ili ovarijuma je komplikovano zbog česte upotrebe kombinacija više antineoplastičkih lekova, što otežava procenu dejstva pojedinačnih lekova.

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. Zbog toga, pacijente treba upozoriti na uticaj ovih neželjenih dejstava na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Učestalost prijavljenih neželjenih dejstava je zasnovana na kumulativnim podacima od 1893 pacijenta koji su primali karboplatin kao monoterapiju i postmarketinškom iskustvu. Neželjena dejstva su prikazana prema MedDRA klasifikaciji, korišćenjem sledećih kategorija učestalosti:

- Veoma često (≥ 1/10)
- Često (≥ 1/100 do < 1/10)
- Povremeno (≥ 1/1,000 do < 1/100)
- Retko (≥ 1/10,000 do < 1/1,000)
- Veoma retko (< 1/10,000)
- Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Klasa sistema organa	**Učestalost**	**MedDRA termin**
Neoplazme-benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	Nepoznato	Sekundarni malignitet povezan sa terapijom
Infekcije i infestacije	Često	Infekcije*
	Nepoznato	Pneumonija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često	Trombocitopenija, neutropenija, leukopenija, anemija
	Često	Hemoragija*
	Nepoznato	Insuficijencija koštane srži, febrilna neutropenija, hemolitičko-uremijski sindrom (HUS), hemolitička anemija[a]**
Poremećaji imunskog sistema	Često	Preosetljivost, anafilaktoidna reakcija
	Retko	Angioedem
Poremećaji metabolizma i ishrane	Nepoznato	Dehidratacija, anoreksija, hiponatremija, sindrom lize tumora (TLS)

Poremećaji nervnog sistema	Često	Periferna neuropatija[a], parestezija[a], slabljenje osteotetivnog refleksa[a], senzorni poremećaji[a], disgeuzija
	Nepoznato	Cerebrovaskularni insult* Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS)[a], encefalopatija
Poremećaji oka	Često	Poremećaj vida, retki slučajevi gubitka vida[a]
Poremećaji uha i labirinta	Često	Ototoksičnost[a]
Kardiološki poremećaji	Često	Kardiovaskularne bolesti*
	Nepoznato	Srčana insuficijencija*, *Kounis*-ov sindrom (vazospastična alergijska angina)
Vaskularni poremećaji	Nepoznato	Embolija,* hipertenzija, hipotenzija
Hepatobilijarni poremećaji	Nepoznato	Veno-okluzivne bolesti**[a]
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
	Retko	Eksfolijativni dermatitis
	Nepoznato	Urtikarija, osip, eritem, pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Često	Mišično-skeletni poremećaji
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Često	Urogenitalni poremećaji
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često	Astenija
	Nepoznato	Nekroza na mestu primene injekcije, rekacija na mestu injekcije, ekstravazacija na mestu primene injekcije, eritem na mestu primene injekcije, slabost

Ispitivanja	Veoma često	Smanjene vrednosti klirensa kreatinina, povećane vrednosti uree u krvi, povećane vrednosti alkalne fosfataze (ALT) u krvi, povećane vrednosti aspartataminotransferaze (AST) u krvi, izmenjene vrednosti testova funkcije jetre, smanjene koncentracije natrijuma u krvi, smanjene koncentracije kalijuma u krvi, smanjene koncentracije kalcijuma u krvi, smanjene koncentracije magnezijuma u krvi
	Često	Povećane vrednosti bilirubina u krvi, povećane vrednosti kreatinina u krvi, povećane vrednosti mokraćne kiseline u krvi

* Smrtni ishod u <1%, kardiovaskularni događaji sa smrtnim ishodom u <1% uključujući kombinaciju srčane insuficijencije, embolije i cerebrovaskularnog događaja.
**Uključujući događaje sa smrtnim ishodom
[a]Videti odeljak 4.4

Poremećaji krvi i limfnog sistema
Mijelosupresija je toksična reakcija koja ograničava povećanje doze karboplatina. Kod pacijenata sa normalnim početnim vrednostima, trombocitopenija sa brojem trombocita manjim od 50000/mm^3 se javlja kod 25% pacijenata, neutropenija sa brojem granulocita manjim od 1000/mm^3 kod 18% pacijenata i leukopenija sa brojem belih krvnih zrnaca manjim od 2000/mm^3 kod 14% pacijenata. Najmanja vrednost se obično javlja 21. dana. Mijelosupresija se može pogoršati kombinacijom karboplatina sa drugim mijelosupresivnim lekovima ili vrstama 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. Ova dejstva, iako obično reverzibilna, dovodila su do infekcija i hemoragijskih komplikacija kod 4%, odnosno 5% pacijenata koji su primali karboplatin. Ove komplikacije dovele su do smrtnog ishoda kod manje od 1% pacijenata. Anemija sa vrednostima hemoglobina manjim od 8 g/dl, zapažena je kod 15% pacijenata sa normalnim početnim vrednostima. Učestalost anemije raste sa povećanjem izloženosti karboplatinu.

Mijelosupresija može biti ozbiljnija i produžena kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega produženom prethodnom terapijom, lošim perfomansama i kod starijih od 65 godina.

Kod maksimalno tolerisanih doza karboplatina koji se primenjuje kao pojedinačna terapija, trombocitopenija, sa brojem trombocita manjim od 50 x 10^9 /l, se javljala približno kod trećine pacijenata. Najmanja vrednost se obično javljala između 14. i 21. dana, sa oporavkom u roku od 35 dana od započinjanja terapije.
Leukopenija se takođe javila kod približno 20% pacijenata, ali oporavak od nadir dana (14-28 dana) može biti sporiji i najčešće se javlja u roku od 42 dana od započinjanja terapije. Neutropenija sa brojem granulocita manjim od 1 x 10^9/l se javlja približno kod petine pacijenata. Vrednosti hemoglobina manja od 9,5 mg/ 100 ml su primećene u 48% pacijenata sa normalnim početnim vrednostima.

Benigne neoplazme, maligne i nespecifične (uključujući ciste i polipe)
Prijavljeni su sekundarni akutni maligni tumori nakon kombinovane citostatske terapije koja uključuje karboplatin.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji
Veoma retko se javljala fibroza pluća koja se manifestuje stezanjem u grudima i dispnejom. Ovo treba razmotriti ukoliko se isključi stanje plućne preosetljivosti (videti podnaslov „Opšti poremećaji'' u nastavku teksta).

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 se javljaju 6 do 12 sati nakon uzimanja karboplatina i obično prestaju tokom 24 sata, generalno, dobro reaguju na antiemetike ili se mogu sprečiti primenom antiemetika. Veća verovatnoća pojave povraćanja je kada se karboplatin primenjuje u kombinaciji sa drugim emetogenim supstancama. Ostale gastrointestinalne tegobe su bol kod 8% pacijenata, dijareja i konstipacija kod 6% pacijenata. Grčevi su takođe zabeleženi.

Poremećaji nervnog sistema
Periferna neuropatija (uglavnom parestezije i smanjenje osteotetivnih refleksa) javljalo se kod 4% pacijenata koji su primali 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 primali karboplatin u kombinovanoj terapiji. Ovaj nalaz, takođe, može biti povezan sa dužom, kumulativnom izloženošću leku.
Parastezije prisutne pre lečenja, naročito ukoliko su posledica primene terapije cisplatina, mogu da se zadrže ili pogoršaju tokom primene terapije karboplatinom (videti odeljak 4.4).

Poremećaji oka
Poremećaji vida, uključujući gubitak vida, obično su posledica primene velikih doza leka kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom.

Poremećaji uha i labirinta
Veoma često: Subkliničko smanjenje oštrine sluha sa poremećajima u visokim frekvencijama (4000-8000Hz) utvrđeni su tokom audiometrijskih ispitivanja sa učestalošću od 15%. Prijavljivani su i veoma retki slučajevi hipoakuzije.

Često: Tinitus je takođe često prijavljen. Gubitak sluha kao rezultat primene terapije cisplatinom može dovesti do trajnih ili pogoršanja postojećih simptoma.
Pri dozama koje su veće od preporučenih klinički značajan gubitak sluha javljao se kod pedijatrijskih pacijenata lečenih karboplatinom, kao što je slučaj i sa drugim ototoksičnim lekovima.

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 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.

Veoma često: Dolazi do povećanja koncentracije alkalne fosfataze češće nego SGOT, SGPT ili ukupnog bilirubina, a većina ovih abnormalnosti nestaju spontano tokom lečenja.

Retko: teško oštećenje jetre (uključujući akutnu nekrozu jetre) se dešava kada se primenjuju veće doze leka od preporučenih.

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 kreatinina u serumu 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.
Mogućnost oštećenja funkcije bubrega je verovatnija kod pacijenata kod kojih se prethodno ispoljio nefrotoksični efekat usled primene terapije cisplatinom.

Veoma često
Toksičnost bubrega obično nije dozno limitirana kod pacijenata koji primaju karboplatin, niti zahtevaju preventivne mere kao što su rehidratacija tečnošću i forsiranom diurezom.

Često: može da se javi pogoršanje bubrežne funkcije, koje se ogleda u smanjenju klirensa kreatinina manjem od 60 ml/min.

Imunski poremećaji
Anafilaktičke reakcije, ponekad sa smrtnim ishodom, mogu se najčešće javiti tokom par minuta posle primene injekcije leka: edem lica, dispneja, tahikardija, smanjenje arterijskog krvnog pritiska, urtikarija, anafilaktički šok, bronhospazam.
Takođe je prijavljena pojava groznice-povišena telesna temperatura, bez očiglednog uzroka.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva
Primećeni su eritematozni osip, groznica- povišena telesna temperatura i pruritis. To su bile reakcije slične onima koje su viđene nakon primene terapije cisplatinom, ali u nekoliko slučajeva nije bila prisutna unakrsna reaktivnost.

Ispitivanja
Smanjene koncentracije natrijuma, kalijuma, kalcijuma i magnezijuma u serumu javljaju se kod 29%, 20%, 22% , odnosno 29% pacijenata. Uglavnom su zabeleženi slučajevi rane hiponatremije. Smanjene vrednosti elektrolita su male i većinom su bez kliničkih simptoma.

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

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene
Prijavljene su reakcije na mestu primene leka (pečenje, bol, crvenilo, oticanje, urtikarija, nekroza povezana sa ekstravazacijom).
Povremeno se primećuje groznica-povišena telesna temperatura, drhtavica i mukozitis.

<u>Prijavljivanje neželjenih reakcija</u>

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

Predoziranja se nisu desila tokom kliničkih ispitivanja.

Simptomi:

Simptomi mogu uključivati mijelosupresiju, oštećenje funkcije bubrega, jetre i auditorne funkcije.
Izveštaji o dozama do 1600 mg/m^2 ukazuju na to da se pacijenti osećaju izuzetno loše sa dijarejom i alopecijom u razvoju. Primena većih doza karboplatina od preporučenih povezana je sa gubitkom vida (videti odeljak 4.4).

Terapija predoziranja

Ne postoji poznati antidot za predoziranje karboplatinom.
Međutim, ukoliko je potrebno, pacijentu će možda biti potrebna supurativna terapija u vezi sa mijelosupresijom, poremećajem funkcije bubrega, jetre i sluha.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antineoplastici, jedinjenja platine

ATC kod: LO1XA02

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

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost kod dece i adolescenata nije utvrđena.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon primene karboplatina kod ljudi, postoje linerane veze između doze i koncentracije u plazmi ukupne i slobodne ultra-filtrabilne platine. Površina ispod krive koncentracije u plazmi (vrednost AUC) za ukupnu platinu takođe pokazuje linearan odnos sa dozom, kada je klirens kreatinina ≥ 60 ml/min. Ponovljeno doziranje tokom četiri uzastopna dana nije dovelo do akumulacija platine u plazmi.

Resorpcija
Nakon jednočasovne infuzije (20-520 mg/m^2), koncentracija ukupne platine i slobodne platine u plazmi opadaju dvofazno prateći kinetiku prvog reda. Slobodna platina, u početnoj fazi (t alfa) ima poluvreme eliminacije oko 90 minuta, a u kasnijoj fazi (t beta) poluvreme eliminacije oko 6 sati. Slobodna platina je u obliku karboplatina u prva 4 sata nakon primene.

Distribucija
Vezivanje za proteine u visini od 85-89%, karboplatin dostiže u roku od 24 sata od administracije, iako u prva 4 sata, samo do 29% doze je vezano za proteine plazme. Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega mogu zahtevati prilagođavanje doze zbog promenjene farmakokinetike karboplatina.

Eliminacija
Karboplatin se izlučuje prvenstveno glomerularnom filtracijom putem urina, uz oporavak od oko 65% doze od primenjene platine u roku od 24 sata. Većina leka se izlučuje u prvih 6 sati. Aproksimativno oko 32% od primenjene doze karboplatina se izlučuje nepromenjeno.

Prijavljeno je da klirens kreatinina varira 3 do 4 puta kod pedijatrijskih pacijenata. Što se tiče odraslih pacijenata, podaci iz literature ukazuju na to da funkcija bubrega može doprineti varijacijama u klirensu karboplatina.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pokazano je da karboplatin ima embriotoksično i mutageno dejstvo na pacovima (videti odeljak 4.6). 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 koristiti sa drugim lekovima, osim sa onim lekovima koji su navedeni u odeljku 6.6. Karboplatin može reagovati sa aluminijumom i stvoriti crni precipitat. Igle, špriceve, katetere ili komplete za intravensku primenu koji sadrže aluminijum koji može doći u kontakt sa karboplatinom ne smeju se koristiti za pripremu i primenu karboplatina. Precipitacija može dovesti do smanjenja antineoplastične aktivnosti (videti odeljak 4.5).

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja: 2 godine

Rok upotrebe nakon razblaživanja:
Dokazana je hemijska i fizička stabilnost nakon razblaživanja karboplatina, koncentrata za infuziju 10 mg/ml sa glukoza, rastvorom za infuziju, 5% i natrijum-hlorid, rastvorom za infuziju 0,9% u toku 30 sati na temperaturi 2 - 8 °C i 24 sata na temperaturi 25 °C.

Sa mikrobiološkog stanovišta proizvod treba odmah primeniti. Ukoliko se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik, osim ako se razblaživanje vrši pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima. U tim uslovima rok upotrebe rekonstituisanog rastvora iznosi 24 sata u uslovima čuvanja na temperaturi od 2 do 8 °C.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Uslovi čuvanja pre prvog otvaranja: na temperaturi do 25 ^{o}C. Ne čuvati u frižideru i ne zamrzavati.
Lek čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti. Za uslove čuvanja razblaženog leka videti odeljak 6.3

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica od tamnog stakla (tip I) zapremine 15 ml odnosno 50 ml. Bočica sadrži 15 ml odnosno 45 ml karboplatina, koncentrata za rastvor za infuziju, 10 mg/ml.

Bočice su zatvorene zatvaračima od hlorbutil gume sive boje (silikonizovani) sa aluminijskim „*flip-off*“ zatvaračem i plastičnim poklopcem plave boje. Bočica je dodatno obmotana Pharmashield® omotačem koji se sastoji od plastične baze i omotača koji obmotava bočicu do zatvarača. Na taj način se obezbeđuje stabilnost bočice tokom upotrebe i zaštita od spoljašnjih uticaja.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna staklena bočica i Uputstvo za lek.

Staklena bočica od 15 ml, koja sadrži 150 mg karboplatina, 10 mg/ml.

Staklena bočica od 50 ml, koja sadrži 450 mg karboplatina, 10 mg/ml.

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

Ovaj lek je namenjen za jednokratnu upotrebu.

Kontaminacija

U slučaju kontakta karboplatina sa očima ili kožom, oprati zahvaćeno područje većom količinom vode ili fiziološkog rastvora. Za tretman prolazne iritacije kože može se koristiti krem. U slučaju kontakta sa očima potrebno je zatražiti medicinsku pomoć.

Odlaganje:
Bilo koji neiskorišćen lek ili otpadni materijal trebalo bi odlagati u skladu sa važećim propisima.

Razblaživanje:
Pre primene leka putem infuzije potrebno je izvršiti razblaživanje leka glukozom, rastvorom za infuziju, 5% (50 mg/ml) i natrijum-hloridom, rastvorom za infuziju 0,9% (9 mg/ml), do najmanje koncentracije od 0,5 mg/ml.

Vodič za bezbedno rukovanje antineoplastičnim lekovima:

1. Samo osoblje obučeno za bezbednu primenu hemioterapeutika treba da obavlja pripremu leka za primenu.
2. Priprema leka treba da se obavlja u posebnom, isključivo za tu svrhu, namenjenom prostoru.
3. Trebalo bi koristi odgovarajuće zaštitne rukavice.
4. Treba preduzeti mere opreza kako bi se izbeglo da lek slučajno dođe u kontakt sa očima. U slučaju kontakta sa očima, isprati vodom i/ili fiziološkim rastvorom.
5. Pripremu citotoksičnih lekova ne treba da obavlja trudnica.
6. Treba preduzeti adekvatnu zaštitu i mere opreza prilikom uklanjanja opreme (špricevi, igle, itd) koja se koristi za rekonstituciju citotoksičnih lekova. Sav iskorišćeni materijal, uključujući pri tome i telesni otpad, odnosno telesne izlučevine, se može odlagati stavljanjem u dvostruko zapečaćene polietilenske kese. Spaljivanje vršiti na temperaturi od 1000 ° C. Tečni otpad se može isprati sa velikom količinom vode.
7. Radnu površinu treba prekriti upijajućim papirom sa plastičnom pozadinom.
8. Na svim špricevima i kompletima treba koristiti Luer-Lock-ov pribor. Kako bi se izbeglo eventualno stvaranje aerosola i da bi se umanjio pritisak, preporučuje se upotreba igle za odvod vazduha.

7. NOSILAC DOZVOLE

EVROPA LEK PHARMA D.O.O. BEORAD
Bore Stankovića 2, Beograd

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

Karboplatin Accord, 10 mg/ml, koncentrat za rastvor za infuziju (1x 15 ml):

004366902 2025

Karboplatin Accord, 10 mg/ml, koncentrat za rastvor za infuziju (1x 45 ml):

004367818 2025

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

01.02.2021.
Datum poslednje obnove dozvole: 31.07.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2026.