

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

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

INN: karboplatin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistar, bezbojan do slabo žut rastvor, bez vidljivih čestica.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Antineoplastični lek koji je indikovano za lečenje: karcinoma jajnika epitelijalnog porekla ili za lečenje mikrocelularnog karcinoma pluća.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

Preporučena doza karboplatina kod prethodno nelečenih odraslih pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega iznosi 400 mg/m<sup>2</sup> kao pojedinačna kratkotrajna intravenska infuzija u trajanju od 15 do 60 minuta. Alternativno, za određivanje doze može se koristiti dole navedena *Calvert*-ova formula:

Doza (mg) = ciljna vrednost PIK (mg/mL x min) x (GFR mL/min + 25)

Ciljna vrednost PIK (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 ciklofosamid	Prethodno nelečen

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

Terapiju ne treba ponavljati dok ne prođu 4 nedelje od prethodnog terapijskog ciklusa karboplatinom i/ili dok broj neutrofila ne dostigne najmanje 2 000 ćelija/mm<sup>3</sup>, a broj trombocita najmanje 100 000 ćelija/mm<sup>3</sup>.

Smanjenje inicijalne doze za 20%-25% se preporučuje kod pacijenata kod kojih postoje faktori rizika kao što su prethodna primena mijelosupresivne terapije i/ili loš *performans* status (ECOG – Zubrod 2-4 ili Karnofsky ispod 80).

Tokom početnih ciklusa se preporučuje određivanje najmanjih vrednosti hematoloških parametara, odnosno kontrola krvne slike svake nedelje u cilju prilagođavanja doze i rasporeda primene karboplatina.

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

Bezbednosne mere za rukovanje opasnim supstancama moraju se primenjivati prilikom pripreme i primene. Samo osoblje obučeno za bezbedno rukovanje hemioterapijskim lekovima treba da obavlja pripremu leka za primenu, koristeći zaštitne rukavice, masku za lice i zaštitnu odeću.

#### Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega neophodno je prilagođavanje doze leka (videti *Calvert*-ovu formulu), kao i česte kontrole hematoloških i parametara bubrežne funkcije.

Pacijenti sa klirensom kreatinina ispod 60mL/min imaju povećan rizik od razvoja teške mijelosupresije. Učestalost teške leukopenije, neutropenije ili trombocitopenije održava se na oko 25% uz sledeće preporuke za doziranje:

Bazalni klirens kreatinina	Početna 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.

Nema dovoljno podataka o primeni karboplatina kod pacijenata sa vrednostima klirensa kreatinina 15 mL/min ili manjim da bi se dale preporuke za lečenje.

Sve prethodno navedene preporuke za doziranje odnose se na početni ciklus lečenja. Doziranje u sledećim terapijskim ciklusima 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 potrebno je prilagođavanje doze karboplatina tokom prvog i narednih ciklusa terapije na osnovu opšteg zdravstvenog stanja.

#### Pedijatrijska populacija

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

#### Način primene

Karboplatin je namenjen samo za intravensku upotrebu.

### **4.3. Kontraindikacije**

Kontraindikacije za primenu karboplatina su:

- preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci leka navedenih u odeljku 6.1;
- pacijenti sa teškom mijelosupresijom;
- pacijenti koji već imaju teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min) osim ako prema proceni lekara i pacijenta potencijalna korist prevazilazi rizik;
- pacijenti sa tumorima koji krvare;
- istovremena primena sa vakcinom protiv žute groznice (videti odeljak 4.5);
- pacijenti koji u anamnezi imaju teške alergijske reakcije na druga jedinjenja koja sadrže platinu.

Primena kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega moguća je samo u slučaju odgovarajućeg prilagođavanja doze (videti odeljak 4.2).

#### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

##### **Upozorenja:**

###### *Mijelosupresija*

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.

Pojava, težina i dužina trajanja toksičnosti verovatno će biti izraženija kod pacijenata koji su prethodno lečeni opsežnom terapijom ili cisplatinom, čiji je performans status loš i koji su u odmaklom životnom dobu. Parametre funkcije bubrega treba procenjivati pre, za vreme i posle terapije karboplatinom. Početne doze karboplatina kod ovih grupa pacijenata treba na odgovarajući način smanjiti (videti odeljak 4.2) a dejstvo leka pažljivo pratiti čestim laboratorijskim analizama krvne slike u periodima između terapijskih ciklusa.

Tokom i nakon terapije treba pratiti perifernu krvnu sliku (uključujući trombocite, bele krvne ćelije i vrednost hemoglobina). Kombinovana terapija sa drugim mijelosupresivnim lekovima može zahtevati prilagođavanje doze/vremena primene, da bi se minimizirao aditivni efekat.

Primena karboplatina ne treba da bude češća nego jednom u 4 nedelje kako bi se osiguralo postizanje najmanjih vrednosti parametara krvne slike i zadovoljavajući oporavak.

Mijelosupresivni efekti mogu biti aditivni kod onih pacijenata koji primaju istovremenu hemioterapiju. Pacijenti sa teškom i perzistentnom mijelosupresijom imaju povećan rizik od infektivnih komplikacija, uključujući i smrtni ishod (videti odeljak 4.8). Ukoliko se pojavi nešto od navedenog, potrebno je prekinuti terapiju karboplatinom.

###### *Alergijske reakcije*

Kao i kod drugih lekova koji sadrže platinu, alergijske reakcije najčešće se javljaju tokom same infuzije i zahtevaju prestanak primene leka. Pacijente treba pažljivo pratiti i u takvim slučajevima pojave alergijske reakcije treba započeti odgovarajuću simptomatsku terapiju (uključujući antihistaminike, adrenalin i/ili glukokortikoide). Ukrštene reakcije, koje ponekada mogu biti sa smrtnim ishodom, zabeležene su tokom primene svih lekova koji sadrže platinu (videti odeljke 4.3. i 4.8.).

Zatvarač bočice sadrži suhu prirodnu gumu (derivat lateksa) koja može izazvati alergijske reakcije.

###### *Renalna toksičnost*

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega dejstvo karboplatina na hematopoetski sistem je izraženije i dugotrajnije 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).

##### **Mere opreza:**

Karboplatin se primenjuje isključivo pod nadzorom lekara specijaliste, koji ima iskustva u primeni hemioterapijskih lekova. Ustanove za dijagnostiku i lečenje treba da budu dostupne za primenu terapije i zbrinjavanje mogućih komplikacija.

Krvna slika, kao i funkcionalni testovi jetre i bubrega moraju se redovno pratiti. Krvnu sliku treba kontrolisati pre početka terapije karboplatinom a zatim u nedeljnim intervalima. Primenu leka treba

obustaviti ukoliko rezultati testova ukazuju na abnormalnu supresiju koštane srži ili abnormalnu funkciju bubrega ili jetre.

#### Hematološka toksičnost

Leukopenija, neutropenija i trombocitopenija su dozno-zavisne i ograničavaju primenu povećanih doza 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 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. Najmanji broj trombocita se obično primećuje između 14. i 21. dana od započinjanja terapije. Veće smanjenje se javlja kod pacijenata koji su prethodno primili ekstenzivnu mijelosupresivnu hemioterapiju. Najmanji broj belih krvnih ćelija se javlja uglavnom između 14. i 28. dana od započinjanja terapije. Ako je broj belih krvnih ćelija manji od 2 000 ćelija/mm<sup>3</sup> ili broj trombocita manji od 100 000 ćelija/mm<sup>3</sup>, treba razmotriti odlaganje primene karboplatina do uočljivog oporavka koštane srži. Ovaj oporavak obično traje 5 do 6 nedelja. Transfuzije mogu biti neophodne i preporučuje se smanjenje doze u narednom ciklusu.

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

Hemolitička anemija sa prisustvom seroloških lekem-indukovanih antitela je prijavljena kod pacijenata koji su na terapiji karboplatinom. Ovo može biti fatalno.

Akutna promijelocitna leukemija i mijelodisplastični sindrom (MDS)/akutna mijeloidna leukemija (AML) su prijavljeni i godinama nakon primene terapije karboplatinom i drugim antineoplastičnim lekovima.

#### 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 nakon prekida terapije i može zahtevati dijalizu.

#### Renalna toksičnost

Incidenca i ozbiljnost nefrotoksičnosti može biti povećana kod pacijenata koji su pre uvođenja terapije karboplatinom imali oštećenje funkcije bubrega. Nejasno je da li bi odgovarajuća hidratacija pomogla da se to prevaziđe, ali je potrebno smanjenje doze ili prekid terapije u slučaju ozbiljnih promena u testu bubrežne funkcije. Oštećenje funkcije bubrega je verovatnije kod pacijenata kod kojih se prethodno javila nefrotoksičnost kao posledica terapije cisplatinom.

#### 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 koji 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 za ovu populaciju. Vid se gotovo u potpunosti ili potpuno vraća u normalu unutar nekoliko nedelja nakon prestanka primene velikih doza karboplatina.

#### 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 funkcija bubrega kod starijih često smanjena, to treba uzeti u obzir kod određivanja doze.

#### *Venokluzivna bolest jetre*

Prijavljeni su slučajevi venokluzivne bolesti jetre (sindrom sinusoidalne opstrukcije) od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom. Kod pacijenta treba pratiti znake i simptome izmenjene funkcije jetre ili portalne hipertenzije koji nisu očigledna posledica metastaza na jetri.

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

Sindrom lize tumora je prijavljen postmarketinški nakon primene karboplatina kod pacijenata koji su karboplatin primali kao monoterapiju ili u kombinovanoj terapiji sa drugim hemioterapijskim lekovima. Pacijente koji imaju visok rizik od razvoja TSL, 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.

#### *Doziranje karboplatina*

Neke podgrupe pacijenata (npr. starost 40-59 godina, BMI 20-25) su posebno pod rizikom od subdoziranja ako se za procenu glomerularne filtracije koristi *Cockcroft Gault*-ova formula. Budući da je tačna procena glomerularne filtracije ključna za lečenje sa kurativnom namerom, u takvim slučajevima poželjno je određivanje glomerularne filtracije korišćenjem merljive standardne metode (inulin, <sup>51</sup>Cr-EDTA, <sup>99m</sup>Tc-DTPA, <sup>125</sup>I-jotalamat ili joheksol) kada god je to izvodljivo.

#### *Ostalo*

Tokom terapije karboplatinom zabeležena su oštećenja sluha. Ototoksičnost može da bude izraženija kod dece i češće se vidi kod pacijenata koji su prethodno lečeni cisplatinom. Slučajevi vremenski odloženog gubitka sluha su bili zabeleženi kod pedijatrijskih pacijenata. Kod ove populacije se preporučuje dugotrajno audiometrijsko praćenje.

Primena živih ili živih atenuisanih vakcina kod pacijenata imunskikompromitovanih primenom hemioterapijskih lekova uključujući i karboplatin, može dovesti do nastanka ozbiljnih ili infekcija sa smrtnim ishodom. Pacijenti koji primaju karboplatin treba da izbegavaju vakcinaciju živim vakcinama. Mrtve ili inaktivisane vakcine mogu se primenjivati; međutim, odgovor na takve vakcine može biti smanjen.

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

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

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

Zbog povećanog rizika od nastanka tromba kod pacijenata sa tumorom, primena antikoagulanasa je česta. U slučaju primene oralnih antikoagulanasa potrebno je učestalije praćenje INR, zbog velikih interindividualnih razlika u koagulaciji tokom bolesti i mogućih interakcija antikancerskih lekova sa oralnim antikoagulansima.

#### 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 sa mogućim smrtnim ishodom. 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 hepatičnog metabolizma izazvanog fenitoinom.

#### Istovremenu primenu treba razmotriti

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

- Istovremena primena nefrotoksičnih ili ototoksičnih lekova 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 renalnog klirensa.

- Diuretici Henleove petlje: Istovremenu primenu karboplatina sa diuretikom Henleove petlje treba sprovesti 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**

### Trudnoća

Karboplatin može izazvati oštećenje ploda ukoliko se primeni kod žena tokom trudnoće. Pokazano je da karboplatin ima embriotoksično i teratogeno dejstvo kod pacova koji su primali terapiju tokom organogeneze. Kontrolisane studije kod žena u periodu trudnoće nisu sprovedene.

Bezbednost primene karboplatina tokom trudnoće nije utvrđena. I muškarci i žene koji primaju karboplatin treba da budu obavešteni o potencijalnom riziku od neželjenih dejstava na reprodukciju (videti odeljak 5.3). Ženama u reproduktivnom periodu savetuje se da izbegavaju trudnoću korišćenjem efektivne kontracepcije i treba ih u potpunosti upoznati sa potencijalnom opasnošću za plod, ukoliko zatrudne tokom terapije karboplatinom. Karboplatin se ne sme primenjivati kod trudnica ili žena u reproduktivnom periodu koje bi mogle da zatrudne ukoliko potencijalna korist za majku ne prevazilazi mogući rizik za plod.

### Dojenje

Nije poznato da li se karboplatin izlučuje u majčino mleko. Zbog mogućeg toksičnog delovanja na novorođenče, dojenje se mora prekinuti ako je majka na terapiji karboplatinom.

## Plodnost

Kod pacijenata koji primaju antineoplastičnu terapiju može doći do supresije polnih žlezda koja dovodi do amenoreje ili azoospermije. Ova dejstva su povezana sa dozom i dužinom terapije i mogu biti ireverzibilna. Predviđanje stepena oštećenja funkcije testisa i jajnika je komplikovano usled česte upotrebe kombinacije nekoliko antineoplastičnih lekova, pa je teško proceniti dejstvo svakog pojedinačnog leka.

Muškarcima u reproduktivnom periodu koji su na terapiji karboplatinom se ne preporučuje planiranje potomstva tokom trajanja terapije, kao i u periodu od šest meseci nakon završetka terapije. Takođe, treba da zatraže savet u vezi sa čuvanjem sperme pre započinjanja terapije zbog mogućnosti nastanka ireverzibilnog steriliteta zbog primene terapije karboplatinom.

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nisu sprovedena ispitivanja o uticaju leka na sposobnost upravljanja vozilima 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 vozilom ili rukovanje mašinama.

### **4.8. Neželjena dejstva**

Učestalost prijavljenih neželjenih dejstava zasniva se na kumulativnim podacima dobijenim od 1893 pacijenta koji su primali monoterapiju karboplatinom i na podacima iz postmarketinškog iskustva.

U sledećoj tabeli neželjene reakcije su prikazane prema klasi sistema organa i MedDRA klasifikaciji, korišćenjem sledećih kategorija učestalosti: veoma često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $\leq 1/100$ ); retko ( $\geq 1/10000$  do  $\leq 1/1000$ ); veoma retko ( $\leq 1/10000$ ), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

<b>Klasa sistema organa</b>	<b>Učestalost</b>	<b>MedDRA termin</b>
<b>Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)</b>	Nepoznato	Sekundarni malignitet povezan sa terapijom
<b>Infekcije i infestacije</b>	Često	Infekcije*
	Nepoznato	Pneumonija
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	Veoma često	Trombocitopenija, neutropenija, leukopenija i anemija
	Često	Krvarenje*
	Nepoznato	Mijelosupresija, febrilna neutropenija, hemolitičko-uremijski sindrom, hemolitička anemija
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>	Često	Preosetljivost, anafilaktoidne reakcije
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>	Nepoznato	Dehidracija, anoreksija, hiponatremija, sindrom lize tumora
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	Često	Periferna neuropatija, parestezija, slabljenje osteotetivnog refleksa, senzorni poremećaji, disgeuzija
	Nepoznato	Cerebrovaskularni događaj*, encefalopatija, sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS)
<b>Poremećaji oka</b>	Često	Poremećaji vida (uključujući retke slučajeve gubitka vida)
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	Često	Ototoksičnost
<b>Kardiološki poremećaji</b>	Često	Kardiovaskularni poremećaj*

	Nepoznato	Srčana insuficijencija*
<b>Vaskularni poremećaji</b>	Nepoznato	Embolija*, hipertenzija, hipotenzija, venookluzivna bolest (sa smrtnim ishodom)
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	Često	Respiratorni poremećaj, intersticijalna bolest pluća, bronhospazam
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	Veoma često	Povraćanje, mučnina, bol u abdomenu
	Često	Dijareja, konstipacija, poremećaji mukoznih membrana
	Nepoznato	Stomatitis, pankreatitis
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Često	Alopecija, oboljenje kože
	Nepoznato	Urtikarija, osip, eritem, svrab
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	Često	Poremećaji mišića i kostiju
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>	Često	Urogenitalni poremećaji
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	Često	Astenija
	Nepoznato	Nekroza na mestu primene injekcije, reakcije na mestu primene, ekstravazacija na mestu primene, eritem na mestu primene, slabost
<b>Ispitivanja</b>	Veoma često	Smanjenje vrednosti bubrežnog klirensa kreatinina, povećanje vrednosti uree u krvi, povećanje vrednosti alkalne fosfataze u krvi, povećanje vrednosti aspartat aminotransferaze, izmenjene vrednosti testova funkcije jetre, smanjenje koncentracije natrijuma u krvi, smanjenje koncentracije kalijuma u krvi, smanjenje koncentracije kalcijuma u krvi, smanjenje koncentracije magnezijuma u krvi
	Često	Povećanje vrednosti bilirubina u krvi, povećanje vrednosti kreatinina u krvi, povećanje vrednosti mokraćne kiseline u krvi

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

### **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<sup>3</sup> se javlja kod 25% pacijenata, neutropenija sa brojem granulocita manjim od 1000/mm<sup>3</sup> kod 18% pacijenata i leukopenija sa brojem belih krvnih zrnaca manjim od 2000/mm<sup>3</sup> kod 14% pacijenata. Najmanja vrednost se obično javlja 21. dana. Mijelosupresija se može pogoršati kombinacijom karboplatina sa drugim mijelosupresivnim lekovima ili vrstama terapije.

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 dobijali 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.



### **Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)**

Prijavljeni su sekundarni akutni maligni tumori nakon kombinovane citostatske terapije koja uključuje primenu karboplatina.

### **Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji**

Veoma retko se javljala fibroza pluća koja se manifestuje stezanjem u grudima i dispnejom. Ovo treba razmotriti ako se isključi stanje plućne preosetljivosti (videti pod „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 primene karboplatina i obično prestaju tokom 24 sata, generalno, dobro reaguju na antiemetike ili se mogu sprečiti primenom antiemetika. Veća verovatnoća 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 slabljenje koštano-tetivnih 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 dobijali karboplatin u kombinovanoj terapiji. Ovaj nalaz, takođe, može biti povezan sa dužom, kumulativnom izloženošću leku. Parastezije prisutne pre lečenja, naročito ako ih uzrokuje cisplatin, mogu da se zadrže ili pogoršaju tokom terapije karboplatinom (videti odeljak 4.4).

### **Poremećaji oka**

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

### **Poremećaji uha i labirinta**

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.

Tinitus je takođe često prijavljen. Gubitak sluha kao rezultat terapije cisplatinom može dovesti do trajnih simptoma ili njihovog pogoršanja. 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.

### **Poremećaji bubrega i urinarnog sistema**

Prilikom primene uobičajenih doza poremećaj renalne funkcije javlja se povremeno, 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 oštećenje funkcije bubrega je verovatnija kod pacijenata kod kojih se razvila nefrotoksičnost usled primene cisplatina.

#### **Poremećaji imunskog sistema**

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 groznica bez očiglednog uzroka.

#### **Poremećaji kože i potkožnog tkiva**

Primećeni su eritematozni osip, groznica i pruritus. To su bile reakcije slične onima koje se javljaju nakon primene terapije cisplatinom, ali u nekoliko slučajeva nije bila prisutna unakrsna reaktivnost.

#### **Ispitivanja**

Smanjene vrednosti natrijuma, kalijuma, kalcijuma i magnezijuma u serumu se javlja kod 29%, 20%, 22%, odnosno 29% pacijenata. Uglavnom su zabeleženi slučajevi rane hiponatremije. Gubitak elektrolita je neznatan i uglavnom bez kliničkih simptoma.

#### **Kardiološki 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 su uočeni groznica, drhtavica i mukozitis.

#### **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**

Ne postoji poznati antidot za predoziranje karboplatinom. Predoziranja se nisu desila u kliničkim ispitivanjima. Međutim, ako je potrebno, pacijentu može biti potrebna suportivna terapija mijelosupresije, poremećaja funkcije bubrega, jetre i sluha. Izveštaji o primeni doza do 1600 mg/m<sup>2</sup> ukazuju na to da se pacijenti osećaju izuzetno loše zbog razvoja dijareje i alopecije. Upotreba većih doza karboplatina od preporučenih povezana je sa gubitkom vida (videti odeljak 4.4).

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Antineoplastici, jedinjenja platine

**ATC šifra:** L01XA02

Karboplatin, kao i cisplatin, dovodi do unakrsnog povezivanja kako unutar DNK lanca tako i između dva DNK lanca u ćelijama koje su izložene ovom leku. Reaktivnost DNK povezana je sa citotoksičnošću.

#### Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost kod dece nije utvrđena.

### 5.2. Farmakokinetički podaci

#### Resorpcija

Nakon jednočasovne infuzije (20-520 mg/m<sup>2</sup>), koncentracija ukupne platine i slobodne platine u plazmi smanjuje se dvofazno, nakon kinetike 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 dostiže 85-89% u toku 24 sata nakon primene, iako se u prva 4 sata samo do 29% doze vezuje za proteine plazme. Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega mogu zahtevati prilagođavanje doze zbog promenjene farmakokinetike karboplatina.

#### Eliminacija

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

Kod pedijatrijskih pacijenata klirens karboplatina varira za 3 do 4 puta. Kao i kod odraslih pacijenata, literaturni podaci ukazuju na to da bubrežna funkcija može doprineti varijacijama klirensa karboplatina.

### 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pokazano je da karboplatin ima embriotoksično i teratogeno dejstvo na pacovima. 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

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

### 6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja: 2 godine.

Rok upotrebe nakon razblaživanja:

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

#### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvanje neotvorenog leka:

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

Čuvanje pripremljenog rastvora:

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

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

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka, videti odeljak 6.3

#### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je bočica od polipropilena sa zatvaračem od halobutil gume i aluminijumskom kapicom sa "flip-off" polipropilenskim poklopcem.

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

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

Uputstvo za razblaživanje:

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

Posebne mere opreza za produženu intravensku infuziju:

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

Uputstvo za rukovanje:

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

- Osoblje treba da bude dobro obučeno za rad sa citotoksičnim lekovima.
- Pripremu citotoksičnih lekova ne smeju obavljati trudnice.

- Pripremu treba obaviti u za to predviđenom prostoru, sa laminarnim protokom vazduha. Radna površina treba da bude pokrivena upijajućom hartijom za jednokratnu upotrebu koja je sa donje strane obložena plastikom.
- Osoblje koje rukuje citostaticima treba da primenjuje najstrože mere da bi izbeglo kontakt ili inhalaciju proizvoda: PVC rukavice za jednokratnu upotrebu, zaštitne naočare, dugačku zaštitnu keclju i masku.
- Preporučuje se da se koriste špricevi i setovi sa *luer lock* nastavcima kako bi se izbeglo curenje rastvora.
- U slučaju kontakta sa očima, oprati oči vodom ili fiziološkim rastvorom. Ako koža dođe u kontakt sa ovim lekom, temeljno oprati vodom, i u oba slučaja potražiti savet lekara. Ako se lek proguta ili udahne, odmah tražiti neodložnu medicinsku pomoć.
- Sav upotrebljeni materijal za rekonstituciju, primenu ili čišćenje, uključujući špriceve, igle, bočice i druge predmete koji su došli u kontakt sa citotoksičnim lekom trebalo bi odložiti u kese namenjene za odlaganje visoko rizičnog otpada koji se spaljuje. Isto postupati sa telesnim izlučevinama.
- Površine koje su kontaminirane prosutim rastvorom treba oprati obilnom količinom vode.

Uništavanje neupotrebljenog leka:

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

**7. NOSILAC DOZVOLE**

PFIZER SRB D.O.O.  
Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-04283-21-001

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

Datum prve dozvole: 27.12.2000.  
Datum poslednje obnove dozvole: 02.09.2022.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Septembar, 2022.