

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Carboplatin Pfizer 150 mg/15 ml koncentrat za otopinu za infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica s 15 ml koncentrata sadrži 150 mg karboplatina (10 mg/ml).  
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.  
Bistra, bezbojna do blijedo žuta otopina bez vidljivih čestica.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Carboplatin Pfizer je indiciran u odraslih bolesnika za liječenje sljedećih solidnih tumora:

- karcinoma jajnika (uključujući drugu liniju/palijativno liječenje u bolesnika koji su prethodno dobivali cisplatin),
- karcinoma pluća malih stanica.

Carboplatin Pfizer se može primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim protutumorskim lijekovima.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Preporučeno doziranje karboplatina u odraslih bolesnika koji prethodno nisu liječeni i imaju normalnu funkciju bubrega je  $400 \text{ mg/m}^2$  u jednoj intravenskoj dozi koja je primijenjena infuzijom tijekom 15-60 minuta. Terapija se ne smije ponoviti unutar 4 tjedna od prethodnog ciklusa primjene karboplatina i/ili dok broj neutrofila ne bude najmanje  $2000 \text{ stanica/mm}^3$  i dok broj trombocita ne bude najmanje  $100\,000 \text{ stanica/mm}^3$ .

Smanjenje početnog doziranja za 20-25% je preporučeno u onih bolesnika koji imaju rizične faktore kao što su prethodno mijelosupresivno liječenje i loše opće stanje bolesnika (ECOG-Zubrod 2-4 ili Karnofsky ispod 80).

Preporučeno je određivanje najnižih hematoloških vrijednosti tjednim praćenjem broja krvnih stanica tijekom početnih ciklusa liječenja karboplatinom radi prilagodbe doziranja u slijedećim ciklusima.

Također je moguće određivanje doze karboplatina na temelju bubrežne funkcije. Primjenom brzine glomerularne filtracije (GFR) i Calvertove formule postiže se preporučena razina površine ispod krivulje (AUC) koja je obično u rasponu  $4\text{-}6 \text{ mg/mL}\cdot\text{min}$ , ovisno o protokolu, stanju bolesnika prije početka

liječenja, istodobnoj radioterapiji ili komorbiditetu koji mogu utjecati na bubrežnu funkciju. Ovom se metodom kompenziraju razlike u bubrežnoj funkciji koje mogu dovesti do primjene preniskih doza lijeka u bolesnika s iznad prosječnom bubrežnom funkcijom, odnosno predoziranja u bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom. Kod ove metode doza lijeka se računa u mg, a ne u mg/m<sup>2</sup>.

CALVERT-ova FORMULA:  
Ukupna doza (mg) = ciljna AUC x (GFR +25)

*Oštećenje funkcije bubrega:*

Bolesnici s vrijednostima klirensa kreatinina ispod 60 mL/min su izloženi povećanom riziku od teške mijelosupresije. Učestalost teške leukopenije, neutropenije ili trombocitopenije je zadržana na oko 25% pri sljedećim preporukama doziranja:

<u>Početna vrijednost klirensa kreatinina</u>	<u>Početna doza (prvi dan)</u>
41-59 mL/min	250 mg/m <sup>2</sup> I.V.
16-40 mL/min	200 mg/m <sup>2</sup> I.V.

Ne postoji dovoljno podataka o primjeni karboplatina u bolesnika koji imaju klirens kreatinina 15 ml/min ili niži, temeljem kojih se mogu donijeti preporuke za liječenje.

Sve gore navedene preporuke o doziranju se odnose na početni ciklus liječenja. Svako daljnje liječenje mora biti prilagođeno prema bolesnikovoj podnošljivosti terapije i prihvatljivom stupnju mijelosupresije.

*Kombinirana terapija:*

Optimalna primjena karboplatina u kombinaciji s drugim mijelosupresivnim lijekovima zahtijeva prilagodbu doze prema režimu i rasporedu doziranja koji će se primjenjivati.

*Stariji bolesnici*

U bolesnika starijih od 65 godina, potrebna je prilagodba doze karboplatina prema općem stanju bolesnika tijekom prvog i svakog sljedećeg ciklusa liječenja.

*Pedijatrijska populacija*

Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Carboplatin Pfizer je namijenjen samo za intravensku primjenu. Nakon odgovarajuće pripreme otopine za infuziju, primjenjuje se u obliku intravenske infuzije tijekom 15 – 60 minuta.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Medicinska oprema koja sadrži aluminij (igle, štrcaljke, kateteri ili intravenski setovi), a koji mogu doći u dodir s karboplatinom ne smiju se koristiti za pripremu ili primjenu lijeka. Aluminij reagira s karboplatinom uzrokujući stvaranje precipitata (crnog taloga) i/ili gubitak djelovanja.

Obavezno je pridržavanje sigurnosnih mjera za opasne tvari prilikom pripreme i primjene lijeka. Pripremu lijeka smije provoditi samo osoblje koje je podučeno o sigurnoj primjeni lijeka te je obavezno nošenje zaštitnih rukavica, maske za lice i zaštitne odjeće.

Prije primjene potrebno je vizualno pregledati otopinu za infuziju kako bi se uočilo eventualno prisustvo čestica. Otopinu je nakon pripreme potrebno upotrijebiti što je prije moguće. Infuziju treba završiti u roku od 24 sata od pripreme te sav ostatak zbrinuti (vidjeti dio 6.6.).

### 4.3. Kontraindikacije

Karboplatin je kontraindiciran u sljedećim slučajevima:

- preosjetljivost na djelatnu tvar, druge spojeve koji sadrže platinu ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- prethodno postojeće teško oštećenje bubrega (klirens kreatinina  $< 30\text{mL/min}$ ); osim ako prema procjeni liječnika i bolesnika, mogući povoljni učinci liječenja nadilaze rizike.
- teška supresija koštane srži.
- tumori koji krvare.
- istodobna primjena cjepiva protiv žute groznice (vidjeti dio 4.5)

### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Karboplatin se smije primjenjivati isključivo pod nadzorom kvalificiranog liječnika s iskustvom u liječenju malignih bolesti. Obavezan je strog nadzor bolesnika, osobito kod primjene visokih doza lijeka. Moraju se redovito provoditi pretrage krvne slike, funkcije bubrega i jetre te se primjena lijeka mora prekinuti ako se uoči abnormalna supresija koštane srži ili abnormalna funkcije bubrega ili jetre. Za zbrinjavanje mogućih komplikacija, dijagnostička i terapijska oprema mora biti spremna i dostupna za vrijeme provođenja liječenja.

Karboplatin je visoko toksičan lijek s uskom terapijskom širinom te nije vjerojatno da će se postići terapijski učinak bez znakova toksičnosti.

#### *Hematološka toksičnost*

Iako je kod preporučenih doza lijeka hematološka toksičnost karboplatina obično umjerena i reverzibilna, u bolesnika koji su prethodno liječeni lijekovima koji sadrže platinu (osobito cisplatin) može biti izražena teška mijelosupresija (osobito trombocitopenija).

Supresija koštane srži (leukopenija, neutropenija i trombocitopenija) je ovisna o dozi i predstavlja nuspojavu koja ograničava dozu karboplatina. Preporučuje se česta kontrola krvne slike tijekom liječenja te u slučaju toksičnosti, sve dok se ne postigne oporavak.

Medijan najniže hematološke vrijednosti je 21. dan u bolesnika koji su liječeni samo karboplatinom, odnosno 15. dan u bolesnika koji su liječeni karboplatinom u kombinaciji s drugim citostaticima. Općenito se pojedini ciklusi liječenja karboplatinom ne smiju ponavljati dok se broj leukocita, neutrofila i trombocita ne vrati u granice normale. Terapija se ne smije ponavljati unutar 4 tjedna nakon prethodnog ciklusa primjene karboplatina i/ili dok broj neutrofila nije najmanje  $2000\text{ stanica/mm}^3$  i dok broj trombocita nije najmanje  $100\,000\text{ stanica/mm}^3$ .

#### *Poremećaji krvi i limfnog sustava*

Anemija je učestala i kumulativna te vrlo rijetko zahtijeva transfuziju.

Težina mijelosupresije je veća u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, u bolesnika koji su prethodno liječeni citostaticima (osobito cisplatinom) i/ili radioterapijom, u bolesnika s lošim općim stanjem te onih koji istodobno uzimaju druge mijelosupresivne lijekove. Početno doziranje karboplatina u ovih skupina bolesnika mora biti smanjeno na odgovarajući način (vidjeti dio 4.2) te je potrebno pažljivo pratiti navedene učinke čestim mjerenjem krvnih stanica između ciklusa liječenja. Kombinirana terapija karboplatina s drugim mijelosupresivnim lijekovima mora se pažljivo planirati s obzirom na dozu i raspored primjene kako bi se smanjili aditivni učinci.

Mijelosupresivni učinci mogu biti aditivni kod onih koji primaju konkomitantnu kemoterapiju. Bolesnici s teškom i perzistentnom mijelosupresijom su pod povećanim rizikom od infektivnih komplikacija uključujući fatalni ishod (vidjeti dio 4.8). Ukoliko se pojavi nešto od navedenog, potrebno je prekinuti primjenu karboplatina.

U bolesnika s teškom supresijom koštane srži mogu biti potrebne transfuzije, osobito u slučaju dugotrajnog liječenja. Također se preporučuje smanjenje doze lijeka u sljedećim ciklusima. U slučaju izrazito teške supresije koštane srži preporučuje se prekid liječenja.

U bolesnika liječenih karboplatinom prijavljena je hemolitička anemija s prisutnošću seroloških antitijela izazvanih lijekom. Ovakav događaj može imati smrtni ishod.

Hemolitičko-uremijski sindrom (HUS) je nuspojava koja može ugroziti život. Primjena karboplatina mora se prekinuti kod prvih znakova koji na bilo koji način mogu upućivati na mikroangiopatsku hemolitičku anemiju, kao što je naglo opadanje hemoglobina uz istodobnu trombocitopeniju, povišenje serumskog bilirubina, serumskog kreatinina, ureje u krvi ili LDH-a. Moguće je da zatajenje bubrega nije reverzibilno s prekidom terapije te da će biti potrebna dijaliza.

### *Sekundarna leukemija*

Godinama nakon terapije karboplatinom i ostalog antineoplastičnog liječenja prijavljeni su slučajevi akutne promijelocitne leukemije i mijelodisplastičnog sindroma (MDS)/akutne mijeloične leukemije (AML).

### *Reakcije preosjetljivosti*

Kao i kod drugih lijekova koji sadrže platinu, mogu se pojaviti alergijske reakcije koje se najčešće javljaju tijekom perfuzije i zahtijevaju prekid primjene lijeka i odgovarajuće simptomatsko liječenje. Križne reakcije, ponekad fatalne, prijavljene su sa svim spojevima platine (vidjeti dio 4.3 i 4.8).

Prijavljene su reakcije preosjetljivosti koje su se razvile u Kounisov sindrom (akutni alergijski spazam koronarne arterije koji može dovesti do infarkta miokarda, vidjeti dio 4.8). Kounisov sindrom se može razviti u bolesnika sa i bez kardijalnih čimbenika rizika te se može javiti uz kombinaciju kardijalnih i alergijskih simptoma ili samostalno. Koronarni vazospazam može se liječiti steroidima i antihistaminicima, uz liječenje spazmoliticima.

### *Nefrotoksičnost*

Karboplatin se primarno izlučuje urinom. Međutim, zbog njegove relativno niske nefrotoksičnosti, nije potrebna hidracija bolesnika prije i poslije liječenja. Prethodno liječenje s cisplatinom može povećati rizik od nefrotoksičnosti.

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, učinak karboplatina na hematopoetski sustav je izraženiji i duljeg trajanja nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Kod ove rizične skupine se liječenje karboplatinom mora provoditi uz poseban oprez (vidjeti dio 4.2).

### *Neurološka toksičnost*

Iako je periferna neurološka toksičnost općenito česta i blaga te ograničena na parestezije i smanjenje osteotetivnog refleksa, učestalost se povećava u bolesnika starijih od 65 godina kao i onih koji su ranije bili liječeni cisplatinom. Potrebno je redovito nadzirati i provoditi neurološke pretrage u bolesnika.

Smetnje vida, uključujući gubitak vida, prijavljene su nakon primjene karboplatina u dozama većima od preporučenih doza u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Nakon prestanka primjene visokih doza lijeka unutar nekoliko tjedana 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) u bolesnika koji su primali karboplatin u kombiniranoj kemoterapiji. RPLS je rijetko neurološko stanje koje se brzo razvija i reverzibilno je nakon prestanka liječenja, a može uključivati napadaje, hipertenziju, glavobolju, smetenost, sljepoću te druge vizualne i neurološke smetnje (vidjeti dio 4.8). Dijagnoza RPLS-a temelji se na pozitivnim nalazima snimanja mozga, po mogućnosti magnetskom rezonancijom.

#### *Poremećaji jetre i žuči*

Prijavljeni su slučajevi venookluzivne bolesti jetre (sindrom opstrukcije sinusoida), od kojih su neki imali smrtni ishod. Bolesnike treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma abnormalne funkcije jetre ili portalne hipertenzije koji očito nisu posljedica metastaza u jetri.

#### *Sindrom tumorske lize (TLS)*

Prema iskustvu nakon stavljanja lijeka na tržište, prijavljen je sindrom tumorske lize (engl. tumour lysis syndrome, TLS) u bolesnika nakon uzimanja samog karboplatina ili u kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima. Bolesnici s visokim rizikom od TLS-a, poput bolesnika s visokom stopom proliferacije, velikim tumorskim opterećenjem i velikom osjetljivošću na citotoksična sredstva, moraju se pomno pratiti te je potrebno poduzeti odgovarajuće mjere predostrožnosti.

#### *Stariji bolesnici*

U ispitivanjima koja uključuju kombinirano liječenje karboplatinom i ciklofosfamidom, bolesnici starije životne dobi imali su veći rizik za razvoj teške trombocitopenije u odnosu na mlađe bolesnike. Budući da je u starijih bolesnika često smanjena bubrežna funkcija, pri određivanju doze lijeka potrebno je uzeti u obzir bubrežnu funkciju (vidjeti dio 4.2).

#### *Središnji živčani sustav/ Funkcija sluha*

Tijekom terapije karboplatinom zabilježena su oštećenja sluha. Ototoksičnost može biti jače izražena kod djece. Slučajevi gubitka sluha s odgođenim nastupanjem prijavljeni su kod pedijatrijske populacije. Stoga je preporučeno dugotrajno praćenje sluha kod ove skupine bolesnika. Rizik za ototoksičnost može biti veći prilikom istovremene primjene drugih ototoksičnih lijekova (npr. aminoglikozida) (vidjeti dio 4.5).

#### *Mutagenost i kancerogenost*

Karcinogeni potencijal karboplatina nije ispitivan. Međutim, kod tvari sličnog mehanizma djelovanja i mutagenosti zabilježen je određeni karcinogeni potencijal.

Razvoj leukemije zabilježen je u nekoliko slučajeva pri liječenju karboplatinom.

#### *Ostalo*

Primjena živih ili atenuiranih cjepiva u imunokompromitiranih bolesnika zbog liječenja kemoterapeutičima, uključujući karboplatin, može dovesti do ozbiljnih ili smrtonosnih infekcija. Cijepljenje živim cjepivom mora se izbjegavati u bolesnika koji primaju karboplatin. Umrtnjena ili inaktivirana cjepiva se mogu primijeniti, međutim odgovor na takvo cjepivo može biti smanjen.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Zbog povećanog rizika od tromboze kod tumorskih bolesti, često je liječenje antikoagulansima. Visoka intra-individualna varijabilnost koagulacije tijekom bolesti te mogućnost interakcije između oralnih

antikoagulansa i antitumorske terapije, zahtijeva, ukoliko se odluči da bolesnik uzima oralne antikoagulanse, povećanje učestalosti praćenja INR-a.

*Istodobna primjena je kontraindicirana uz:*

- Cjepivo za žutu groznicu: rizik od generalizirane bolesti uzrokovane cjepivom koja može biti smrtonosna (vidjeti dio 4.3)

*Istodobna primjena nije preporučena uz:*

- Oslabljena živa cjepiva (osim cjepiva protiv žute groznice): rizik od sistemske, moguće smrtonosne bolesti. Ovaj rizik je povećan kod osoba koje su već imunosuprimirane zbog postojeće bolesti. Mora se primijeniti inaktivirano cjepivo kada takvo postoji (poliomijelitis).
- Fenitoin, fosfofenitoin: rizik od egzacerbacije konvulzija koji nastaje zbog smanjenja apsorpcije fenitoina u probavnom sustavu uzrokovano citotoksičnim lijekovima što vodi do smanjenja serumskih razina fenitoina, ili rizik od pojačavanja toksičnosti ili gubitka djelotvornosti citotoksičnog lijeka zbog povećanog metabolizma fenitoina u jetri.

*Istodobnu primjenu potrebno je razmotriti uz:*

- Ciklosporin (kao i takrolimus i sirolimus): snažna imunosupresija s rizikom od limfoproliferacije.
- Aminoglikozidi: Potrebno je pažljivo razmotriti istodobnu primjenu karboplatina s aminoglikozidnim antibioticima zbog kumulativne nefrotoksičnosti i toksičnosti uha, pogotovo u bolesnika sa zatajenjem bubrega.
- Diuretici Henleove petlje: Potrebno je razmotriti istodobnu primjenu karboplatina s diureticima Henleove petlje zbog kumulativne nefrotoksičnosti i toksičnosti uha.

Karboplatin se najčešće primjenjuje u kombinaciji s drugim antineoplastičnim lijekovima sličnih citotoksičnih učinaka. U tim okolnostima vjerojatno nastupa dodatna toksičnost. Istodobna primjena karboplatina s ostalim mijelosupresivnim lijekovima ili zračenjem može povećati hematološku toksičnost.

Veća učestalost povraćanja zabilježena je kod istodobne primjene karboplatina s drugim emetogenim lijekovima te kod primjene karboplatina u bolesnika koji su ranije uzimali emetogene lijekove.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Žene reproduktivne dobi

Potrebno je savjetovati žene reproduktivne dobi da izbjegavaju trudnoću dok uzimaju karboplatin i da primjenjuju učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja karboplatinom te najmanje 7 mjeseci nakon posljednje doze.

##### Trudnoća

Karboplatin može uzrokovati oštećenja fetusa ako se primjenjuje u trudnica. Embriotoksični i teratogeni učinci karboplatina zabilježeni su kod njegove primjene u štakora tijekom organogeneze. Nisu provedena kontrolirana ispitivanja u trudnica. Ukoliko se lijek primjenjuje tijekom trudnoće ili bolesnica zatrudni tijekom liječenja karboplatinom, bolesnicu se mora upozoriti o mogućim rizicima za fetus.

##### Dojenje

Karboplatin i njegovi aktivni metaboliti nađeni su u majčinom mlijeku liječenih majki. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Carboplatin Pfizer i tijekom 1 mjeseca nakon posljednje doze ili je potrebno prekinuti liječenje Carboplatin Pfizer koncentratom za otopinu za infuziju od 10 mg/ml, uzimajući u obzir važnost primjene lijeka za majku.

##### Plodnost

Liječenje karboplatinom može utjecati na mušku i žensku plodnost (vidjeti dio 5.3). I muškarci i žene bi trebali potražiti savjet vezan za očuvanje plodnosti prije početka liječenja karboplatinom.

Gonadalna supresija koja rezultira izostankom menstruacije ili neplodnošću (azospermijom) može se pojaviti u bolesnika koji primaju antineoplastične lijekove. Čini se da su ovi učinci povezani s dozom i duljinom liječenja te mogu biti nepovratni. Predviđanje stupnja oštećenja funkcije jajnika ili testisa je komplicirano zbog čestog korištenja kombinacije više antineoplastičnih lijekova, što otežava procjenu učinka pojedinog lijeka.

Za muškarce u spolno zreloj dobi, koji su na terapiji karboplatinom, preporuča se da primjenjuju učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja karboplatinom i najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze. Muški bolesnici bi trebali potražiti savjet o čuvanju spermija prije početka liječenja zbog mogućnosti ireverzibilne neplodnosti zbog liječenja karboplatinom.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, karboplatin može uzrokovati mučninu, povraćanje, smetnje vida i sluha te je stoga bolesnike potrebno upozoriti o mogućem utjecaju ovih nuspojava na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### 4.8. Nuspojave

Učestalost prijavljenih nuspojava temelji se na kumulativnim podacima za 1893 bolesnika koji su primali monoterapiju karboplatina te na iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet.

##### Tablični popis nuspojava

Nuspojave u tablici razvrstane su prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Nepoznato	Sekundarni malignitet povezan s liječenjem
Infekcije i infestacije	Često	Infekcije*
	Nepoznato	Pneumonija
Poremećaji imunološkog sustava	Često	Preosjetljivost (reakcije slične anafilaktičkoj)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Trombocitopenija, neutropenija, leukopenija, anemija
	Često	Hemoragija*
	Nepoznato	Zatajivanje koštane srži, febrilna neutropenija, hemolitičko-uremijski sindrom (HUS), hemolitička anemija (ponekad smrtonosna)
Poremećaji metabolizma i prehrane	Nepoznato	Dehidracija, anoreksija, hiponatrijemija, sindrom tumorske lize
Poremećaji živčanog sustava	Često	Periferna neuropatija, parestezija, slabljenje osteotetivnog refleksa.

		senzorni poremećaji, disgeuzija
	Nepoznato	Cerebrovaskularni događaj* Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS)
Poremećaji oka	Često	Smetnje vida (s rijetkim slučajevima gubitka vida)
Poremećaji uha i labirinta	Često	Tinitus, gubitak sluha
Srčani poremećaji	Često	Kardiovaskularni poremećaji*
	Nepoznato	Zatajivanje srca*, Kounisov sindrom
Krvožilni poremećaji	Nepoznato	Embolija*, hipertenzija, hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	Poremećaji disanja, intersticijska bolest pluća, bronhospazam
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Mučnina, povraćanje, bol i grčevi u abdomenu
	Često	Proljev, konstipacija, poremećaj mukoznih membrana
	Nepoznato	Stomatitis Pankreatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Alopecija, poremećaj kože
	Nepoznato	Urtikarija, osip, eritem, svrbež
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	Poremećaj mišića i kostiju
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	Urogenitalni poremećaj
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Astenija
	Nepoznato	Nekroza na mjestu primjene, reakcije na mjestu primjene, ektravazacija na mjestu primjene, eritem na mjestu primjene, malaksalost
Pretrage	Vrlo često	Smanjenje bubrežnog klirensa kreatinina, povećanje razine ureje u krvi, povećanje alkalne fosfataze i aspartat aminotransferaze, abnormalni testovi funkcije jetre, smanjena



		razina natrija, kalija, kalcija i magnezija u krvi
	Često	Povećane vrijednosti bilirubina, kreatinina, mokraćne kiseline u krvi

\*smrtni ishod u < 1%, kardiovaskularni događaji sa smrtnim ishodom u < 1% uključujući kombinaciju zatajivanja srca, embolije i cerebrovaskularnog događaja.

### Opis odabranih nuspojava

#### *Poremećaji krvi i limfnog sustava*

Mijelosupresija je toksičnost koja ograničava dozu karboplatina. U bolesnika s normalnim početnim vrijednostima, trombocitopenija s brojem trombocita ispod 50 000/mm<sup>3</sup> javlja se u 25% bolesnika, neutropenija s vrijednostima granulocita ispod 1000/mm<sup>3</sup> u 18% bolesnika i leukopenija s brojem leukocita ispod 2000/mm<sup>3</sup> u 14% bolesnika. Najniže vrijednosti obično nastupaju 21. dana. Istodobna primjena karboplatina s ostalim mijelosupresivnim lijekovima ili oblicima liječenja može pogoršati mijelosupresiju.

Mijelotoksičnost je teža u prethodno liječenih bolesnika, osobito onih liječenih cisplatinom, kao i u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Bolesnici lošeg općeg zdravstvenog stanja imaju povećani rizik od leukopenije i trombocitopenije. Ovi učinci su rezultirali infekcijama i hemoragijskim komplikacijama u 4%, odnosno 5% bolesnika liječenih karboplatinom. Te su komplikacije dovele do smrti u manje od 1% bolesnika.

Anemija s vrijednostima hemoglobina nižim od 8g/dL je zapažena u 15% bolesnika s normalnim početnim vrijednostima. Incidencija anemije povećana je s rastućom izloženosti karboplatinu.

#### *Poremećaji probavnog sustava*

Povraćanje je zabilježeno u 65% bolesnika, s tim da se u 1/3 bolesnika javlja teško povraćanje. Mučnina se javlja u dodatnih 15%. Čini se da prethodno liječeni bolesnici (osobito cisplatinom) imaju veću sklonost povraćanju. Simptomi se obično javljaju unutar 6-12 sati od početka primjene i nestaju unutar 24 sata nakon primjene karboplatina. Simptomi se mogu ublažiti prethodnim uzimanjem antiemetika. Povraćanje se češće javlja pri istodobnoj primjeni s ostalim emetogenim lijekovima.

Ostali prijavljeni probavni poremećaji se odnose na bol (u 8% bolesnika), proljev i konstipaciju (u 6% bolesnika).

#### *Poremećaji živčanog sustava*

Periferna neuropatija (uglavnom parestezije i smanjenje osteotetivnog refleksa) pojavila se u 4% bolesnika liječenih karboplatinom. Bolesnici stariji od 65 g. i bolesnici koji su prethodno liječeni cisplatinom, kao i oni koji primaju produženu terapiju karboplatinom pod povećanim su rizikom.

Klinički značajni poremećaji osjetila (smetnje vida i promjene okusa) pojavili su se u 1% bolesnika.

Učestalost neuroloških nuspojava može biti povećana u bolesnika koji primaju karboplatin u sklopu kombiniranog liječenja. Navedeno također može biti povezano s duljom kumulativnom izloženosti.

#### *Poremećaji uha i labirinta*

Oštećenja sluha izvan raspona normalnog govora s oštećenjima u području visokih frekvencija (4000-8000 Hz) su pronađena kod serijskih audiometrijskih pretraga s učestalošću od 15%. Vrlo rijetko su prijavljeni slučajevi smanjenog sluha (hipoakuzije).

U bolesnika s oštećenjem sluha zbog prethodnog liječenja cisplatinom, može doći do daljnjeg pogoršanja tijekom liječenja karboplatinom.

#### *Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava*

Kada se primjenjuje u uobičajenim dozama, razvoj abnormalne funkcije bubrega je manje čest, unatoč činjenici da se karboplatin primjenjuje bez hidracije visokim volumenima tekućine i/ili forsirane diureze. Porast serumskog kreatinina nastupa u oko 6% bolesnika, kao i porast ureja nitrata u krvi u 14% bolesnika, te mokraćne kiseline u 5% bolesnika. Ovi porasti parametara bubrežne funkcije su u oko polovice bolesnika blage i prolazne prirode. Dokazano je da je klirens kreatinina najosjetljiviji pokazatelj bubrežne funkcije u bolesnika koji primaju karboplatin. U 27% bolesnika, koji su imali početnu vrijednost klirensa kreatinina  $\geq 60$  mL/min, nastupa pad klirensa kreatinina tijekom liječenja karboplatinom.

#### *Poremećaji metabolizma i prehrane*

Smanjenje serumskih razina elektrolita (natrija, kalija, kalcija i magnezija) nastupa u 29%, 20%, 22% odnosno 29% bolesnika. Osobito su prijavljeni slučajevi rane hiponatrijemije. Gubitci elektrolita obično su blagi i većinom bez kliničkih simptoma.

#### *Poremećaji jetre i žuči*

Poremećaji jetrene funkcije zabilježeni su u bolesnika s normalnim početnim vrijednostima, uključujući i povišen ukupni bilirubin u 5%, aspartat aminotransferaza u 15% i alkalna fosfataza u 24% bolesnika. Ovi su poremećaji obično bili blage i prolazne naravi u oko 50% bolesnika.

U ograničenom broju bolesnika liječenih visokim dozama karboplatina te autolognom transplantacijom koštane srži, zabilježeno je teško povećanje testova funkcije jetre.

Prijavljeni su slučajevi akutne, fulminantne nekroze jetrenih stanica nakon primjene visokih doza karboplatina.

#### *Poremećaji imunološkog sustava*

Reakcije anafilaktičkog tipa, ponekad smrtonosne, mogu se javiti unutar nekoliko minuta nakon primjene lijeka. One uključuju edem lica, dispneju, tahikardiju, nizak krvni tlak, urtikariju, anafilaktički šok, bronhospazam.

#### *Ostale nuspojave*

Prijavljene su sekundarne akutne malignosti nakon kombinirane citostatske terapije koja sadrži karboplatin.

Alopecija, vrućica i zimica, mukozitis, astenija, malaksalost i dizgeuzija su povremeno opaženi.

U izoliranim slučajevima je zabilježena pojava hemolitičko-uremijskog sindroma.

Prijavljeni su izolirani slučajevi kardiovaskularnih događaja (srčana insuficijencija, embolija) kao i izolirani slučajevi cerebrovaskularnih događaja.

Prijavljeni su slučajevi hipertenzije.

#### *Lokalne reakcije*

Prijavljene su reakcije na mjestu primjene injekcije (žarenje, bol, crvenilo, oticanje, urtikarija, nekroza povezana s ekstrasvazacijom).

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

## **4.9. Predoziranje**

### *Simptomi*

Nisu poznati antidoti kod predoziranja karboplatinom. Akutno predoziranje s karboplatinom može potencirati njegove očekivane toksične učinke (npr. tešku mijelosupresiju, trajnu mučninu i povraćanje, tešku neurosenzornu toksičnost, zatajivanje jetre, zatajivanje bubrega, oštećenja sluha itd.). Također je moguć smrtni ishod. Liječenje dozama višim od preporučenih povezano je s gubitkom vida (vidjeti dio 4.4).

### *Liječenje*

Liječenje je simptomatsko. Učinkovita je hemodijaliza, iako djelomično, uz uvjet da se primjeni u roku 3 sata nakon primjene lijeka zbog snažnog vezivanja platine za bjelančevine plazme.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, spojevi platine; ATK oznaka: L01XA02

#### Mehanizam djelovanja

Karboplatin se veže za DNA i uzrokuje križno povezivanje dva suprotna lanca DNA. To će promijeniti strukturu zavojnice DNA i inhibirati sintezu DNA. Učinak je najvjerojatnije neovisan o ciklusu.

#### Farmakodinamički učinci

Karboplatin je spoj platine, cis-diamin (1,1-ciklobutan-dikarboksil) platina, s antitumorskim djelovanjem. Biokemijska svojstva su slična svojstvima cisplatina.

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

#### Distribucija

Nakon jedne doze intravenske infuzije tijekom 30-60 minuta, koncentracija ukupne platine i slobodne platine (ultrafiltrat) u plazmi će opadati u dvije faze prema prvom redu kinetike. Inicijalno poluvrijeme života slobodne platine je otprilike reda veličine između 1-2 sata, a završno poluvrijeme života je 3-6 sati. Ukupna platina u plazmi ima isto početno poluvrijeme života, dok je završno poluvrijeme života dulje (otprilike 5 dana). Približno je postignuta linearna veza između doze (u području 300-500 mg/m<sup>2</sup>) i površine ispod krivulje koncentracija u odnosu na vrijeme (AUC) ukupne i slobodne platine. Davanje uzastopnih doza karboplatina tijekom četiri dana ne uzrokuje nakupljanje platine u plazmi.

Karboplatin se ne veže za proteine u plazmi. U plazmi nisu prisutne značajne količine slobodnih ultrafilterabilnih spojeva platine koji nisu vezani za proteine, osim karboplatina. Međutim, platina iz karboplatina se ireverzibilno veže za proteine u plazmi. 24 sata nakon primjene doze, 85% platine u plazmi će biti vezano za proteine te će se sporo eliminirati s minimalnim poluvremenom života od 5 dana. Srednje vrijeme zadržavanja karboplatina i prividni volumen distribucije su 3,5h odnosno 16L.

#### Eliminacija

Karboplatin se izlučuje uglavnom putem urina, u kojem se oko 30% doze izlučuje nepromijenjeno. Bolesnici s klirensom kreatinina od približno 60 mL/min ili većim, izlučuju 65% doze u urinu unutar 12 h i 70% doze unutar 24h. Samo se 3% do 5% primijenjene platine izlučuje u urinu između 24 h i 96 h. Nema dovoljno podataka o tome odvija li se izlučivanje putem žuči. Ukupni klirens karboplatina je 4,4 litara/sat. U bolesnika s klirensom kreatinina ispod 60 mL/min, ukupni tjelesni i bubrežni klirens karboplatina smanjuje se zajedno sa smanjivanjem klirensa kreatinina.

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

LD<sub>50</sub> za intravenski primijenjen karboplatin u miševa je 150 mg/kg, u štakora 61 mg/kg, dok je u pasa iznad 31,1 mg/kg. Glavni ciljni organi nakon jednokratne primjene lijeka bili su krvni i limfni sustav, bubrezi i probavni sustav. Ispitivani su toksični učinci nakon višestruke primjene lijeka u miševa, štakora i pasa. Glavni ciljni organi bili su krvni i limfni sustav, probavni sustav, bubrezi, jetra i reproduktivni sustav u mužjaka i ženki.

Liječenje mužjaka i ženki štakora s karboplatinom primijenjenim intravenski u periodu prije parenja do implantacije uzrokovalo je povećanu fetalnu smrtnost uz smanjen broj preživjelih fetusa. Liječenje trudnih ženki štakora s intravenski primijenjenim karboplatinom tijekom organogeneze (7.-17. dan trudnoće) dovelo je do zastoja u razvoju i rastu fetusa te do smanjenog rasta mladunčadi. Liječenje štakora od 17-og dana trudnoće, za vrijeme dojenja pa sve do prestanka dojenja nije štetno djelovalo na preživljenje kao ni na razvoj mladunčadi.

Karboplatin se pokazao genotoksičnim u većini provedenih *in vitro* i *in vivo* ispitivanja. Ispitivanja toksičnosti su pokazala da ekstrasvazacija uzrokuje nekrozu tkiva.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

Voda za injekcije

### 6.2. Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim s infuzijskim otopinama navedenima u dijelu 6.6.

Aluminij u dodiru s otopljenim karboplatinom izaziva taloženje platine. Prema tome, pri pripremi i primjeni karboplatina ne smije se koristiti pribor koji sadrži aluminij.

### 6.3. Rok valjanosti

*Rok valjanosti u originalnom pakiranju:*  
2 godine.

*Rok valjanosti nakon razrjeđivanja:*

Pripremljena otopina (razrijeđena s 5% otopinom glukoze) je fizikalno-kemijski stabilna 24 sata u hladnjaku (2-8 °C), zaštićena od svjetlosti.

S mikrobiološkog stajališta, pripremljenu otopinu treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti dulje od 24 sata na temperaturi od 2-8 °C.

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.  
Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

15 ml koncentrata u plastičnoj (PP) bočici od 25 ml s gumenim čepom.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

#### *Upute za pripremu otopine za infuziju i mjere opreza*

Koncentrat karboplatina se za pripremu otopine za infuziju može razrijediti s 5%-tnom otopinom glukoze do konačne koncentracije od 0,5 mg/mL.

#### *Posebne mjere opreza za produljenu iv. infuziju*

Kod razrjeđivanja s 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida i čuvanju pri 25°C, karboplatin se unutar 24 h razgrađuje za oko 5% početne koncentracije. Otopina 0,9% natrijeva klorida se osim zbog gubitka djelatne tvari, također smatra neprikladnom i zbog mogućnosti pretvorbe u cisplatin što povećava rizik od pojačane toksičnosti. Stoga razrjeđivanje s 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida nije preporučeno ako se karboplatin primjenjuje u obliku dugotrajne intravenske infuzije.

Kao i kod svih citotoksičnih lijekova, potrebno je pridržavati se posebnih mjera opreza prilikom rukovanja karboplatinom i pripreme otopine za infuziju. Pripremu otopine za infuziju mora obavljati odgovarajuće osposobljeno osoblje. Trudnice se moraju isključiti iz rada s karboplatinom. Za pripremu lijeka mora se osigurati poseban prostor, ako je moguće sa sustavom vertikalnog laminarnog protoka. Radna površina se mora zaštititi jednokratnim, plastificiranim i apsorbirajućim papirom. Mora se paziti da se spriječi udisanje čestica i izlaganje kože karboplatinu. Potrebno je nositi odgovarajuću zaštitnu odjeću, kao što su PVC rukavice, sigurnosne naočale, jednokratne kute i maske. Preporučuju se „lock“ nastavci u sastavljanju štrcaljki i kompleta za primjenu lijeka kako bi se izbjeglo curenje.

U slučaju dodira s očima, isperite ih vodom ili fiziološkom otopinom. Ako koža dođe u dodir s lijekom, operite je temeljito vodom i u oba slučaja potražite liječničku pomoć. Hitno potražite liječničku pomoć ako se lijek proguta ili inhalira. Sav korišteni materijal, igle, štrcaljke, bočice i ostali predmeti koji su došli u dodir s citotoksičnim lijekovima moraju se spaliti. Na isti način mora se postupati s izlučevinama. Kontaminirane površine potrebno je oprati obilnim količinama vode.

Lijek je namijenjen samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Slavonska avenija 6  
10000 Zagreb

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-448227566

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 11. lipnja 1997.

Datum posljednje obnove odobrenja: 22. ožujka 2016.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

20. listopada 2023.