

1. NAZIV LIJEKA

Karboplatin Accord 10 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 10 mg karboplatina.

Jedna bočica od 5 ml sadrži 50 mg karboplatina.

Jedna bočica od 15 ml sadrži 150 mg karboplatina.

Jedna bočica od 45 ml sadrži 450 mg karboplatina.

Jedna bočica od 60 ml sadrži 600 mg karboplatina.

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

Karboplatin Accord je indiciran za liječenje:

1. uznapredovalog epitelnog karcinoma jajnika kao:

(a) prva linija terapije

(b) druga linija terapije, u slučajevima kada druga terapija nije bila učinkovita.

2. karcinoma pluća malih stanica.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučeno doziranje karboplatina u odraslih bolesnika koji prethodno nisu liječeni i imaju normalnu funkciju bubrega, tj. klirens kreatinina > 60 ml/min, je 400 mg/m^2 u jednoj intravenskoj dozi koja je primijenjena infuzijom tijekom 15 do 60 minuta. Također, za određivanje doze može se koristiti Calvertova formula navedena u nastavku:

Ukupna doza (mg) = ciljna AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]

Ukupna doza (mg) = ciljna AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]		
Ciljna AUC	Planirana kemoterapija	Terapijski status bolesnika
5 – 7 mg/ml x min	Monoterapija karboplatinom	Prethodno neliječen
4 – 6 mg/ml x min	Monoterapija karboplatinom	Prethodno liječen
4 – 6 mg/ml x min	Karboplatin plus ciklofosamid	Prethodno neliječen

Napomena: primjenom Calvertove formule ukupna doza karboplatina izračunava se u mg, a ne u mg/m².

Terapija se ne smije ponoviti unutar četiri tjedna od prethodnog ciklusa primjene karboplatina i/ili dok broj neutrofila ne bude najmanje 2000 stanica/mm³, a broj trombocita najmanje 100 000 stanica/mm³.

Početnu dozu treba smanjiti za 20-25% u bolesnika koji imaju rizične faktore kao što su prethodno mijelosupresivno liječenje i/ili loše opće stanje bolesnika (ECOG-Zubrod 2 – 4 ili Karnofsky ispod 80).

Preporučene su tjedne kontrole krvne slike kojima bi se utvrdile najniže hematološke vrijednosti tijekom početnih ciklusa liječenja karboplatinom radi prilagodbe doze i režima doziranja u slijedećim ciklusima.

Igle ili intravenski setovi koji sadrže aluminij, a koji mogu doći u dodir s karboplatinom, ne smiju se koristiti za pripremu ili primjenu lijeka. Aluminij reagira s karboplatinom uzrokujući stvaranje taloga i/ili smanjenu učinkovitost lijeka.

Obavezno je pridržavanje sigurnosnih mjera za rukovanje s opasnim tvarima prilikom pripreme i primjene lijeka. Pripremu lijeka smije provoditi samo osoblje koje je podučeno o sigurnom rukovanju s lijekom te je pritom obavezno nošenje zaštitnih rukavica, maske za lice i zaštitne odjeće.

Oštećenje funkcije bubrega:

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega potrebna je redukcija doze karboplatina (vidjeti Calvertovu formulu) i praćenje najnižih hematoloških vrijednosti te funkcije bubrega.

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

Početna vrijednost klirensa 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.

Nije dostupno dovoljno podataka o primjeni karboplatina u bolesnika koji imaju klirens kreatinina 15 ml/min ili niži, a temeljem kojih se mogu dati preporuke za liječenje takvih bolesnika.

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

Kombinirana terapija:

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

Stariji bolesnici

Dozu je potrebno prilagoditi kod prvog i svih narednih ciklusa liječenja u bolesnika starijih od 65 godina prema njihovom općem zdravstvenom stanju.

Pedijatrijska populacija

Nema dovoljno saznanja temeljem kojih bi se napravile preporuke o doziranju u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

Karboplatin Accord je namijenjen samo za intravensku primjenu. Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Karboplatin je kontraindiciran:

- kod preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- u bolesnika s teškom mijelosupresijom.
- u bolesnika s već postojećim teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min); osim u slučaju kada prema procjeni liječnika i bolesnik, mogući povoljni učinci liječenja nadilaze rizike.
- u bolesnika s tumorima koji krvare.
- kada se primjenjuje istodobno s cjepivom protiv žute groznice (vidjeti dio 4.5).
- u bolesnika s anamnezom teške alergijske reakcije na druge spojeve koji sadrže platinu.

Prilagodba doze može omogućiti primjenu lijeka u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.2).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Karboplatin se smije primjenjivati isključivo pod nadzorom kvalificiranog liječnika s iskustvom u primjeni kemoterapijskih lijekova. Za zbrinjavanje mogućih komplikacija mora biti dostupna dijagnostička i terapijska oprema za vrijeme provođenja liječenja.

Redovito se moraju provoditi pretrage periferne krvne slike, funkcije bubrega i jetre. Krvnu sliku treba kontrolirati prije početka liječenja karboplatinom, a zatim u tjednim intervalima. Primjena lijeka se mora prekinuti ako se uoči abnormalna supresija koštane srži ili abnormalna funkcija bubrega ili jetre.

U pravilu, liječenje ciklusima karboplatina se ne smije ponavljati češće od svaka 4 tjedna kako bi se u tom periodu omogućio oporavak krvne slike do zadovoljavajuće razine od zabilježenih najnižih vrijednosti.

U bolesnika koji su prethodno liječeni ovim lijekom ili cisplatinom, lošeg su općeg stanja te su starije životne dobi imaju veću vjerojatnost od razvoja toksičnosti, kao i težine i trajanja iste. Parametre funkcije bubrega treba procijeniti prije, tijekom i nakon terapije karboplatinom.

Hematološka toksičnost

Pojava leukopenije, neutropenije i trombocitopenije ovisna je o dozi te je u slučaju njihove pojave potrebno prilagoditi dosadašnju dozu kod iduće primjene lijeka. Krvnu sliku treba često kontrolirati tijekom liječenja karboplatinom. Na taj će se način nadzirati toksičnost, utvrditi najniže vrijednosti hematoloških parametara, kao i njihov oporavak, što će pomoći u prilagodbi sljedećih doza. Medijan pojave najnižih hematoloških vrijednosti je 21. dan u bolesnika koji primaju monoterapiju karboplatinom, odnosno 15. dan u bolesnika koji primaju karboplatin u kombinaciji s drugim citostaticima. U pravilu se pojedini ciklusi liječenja karboplatinom ne smiju ponavljati dok se broj leukocita, neutrofila i trombocita ne vrati u granice normale. Odstavljanje terapije je potrebno razmotriti ako broj neutrofila padne ispod 2000 stanica/mm³ ili broj trombocita padne ispod 100 000

stanica/mm³, sve dok se ne utvrdi oporavak funkcije koštane srži. Za oporavak je obično potrebno 5 do 6 tjedana. Transfuzije mogu biti neophodne te se preporučuje smanjenje doze lijeka u sljedećim ciklusima liječenja.

Bolesnici s teškom i perzistirajućom mijelosupresijom su pod povećanim rizikom od razvoja infektivnih komplikacija, uključujući smrtni ishod (vidjeti dio 4.8). Ako se pojavi nešto od navedenog, potrebno je privremeno prekinuti primjenu karboplatina te razmotriti promjenu doze ili trajno prekinuti terapiju.

Mijelosupresija kao posljedica liječenja karboplatinom je usko povezana s bubrežnim klirensom lijeka. Stoga, mijelosupresija, osobito trombocitopenija može biti ozbiljnija i duže trajati u bolesnika s abnormalnom funkcijom bubrega ili u bolesnika koji istodobno primaju terapiju nefrotoksičnim lijekovima. Početna doza karboplatina u ovim skupinama bolesnika treba biti odgovarajuće reducirana (vidjeti dio 4.2), a navedene učinke pažljivo pratiti čestim kontroliranjem krvne slike između ciklusa liječenja.

Mijelosupresivni učinci mogu biti aditivni kod onih koji primaju konkomitantnu kemoterapiju. Kombinirana terapija karboplatina s drugim mijelosupresivnim lijekovima može zahtijevati prilagodbu doze i režima primjene kako bi se smanjili aditivni učinci.

Anemija je učestala i kumulativna, ali rijetko zahtijeva transfuziju.

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

Slučajevi akutne promijelocitne leukemije i mijelodisplastičnog sindroma (MDS)/akutne mijeloidne leukemije (AML) prijavljeni su i godinama nakon terapije karboplatinom i drugog antineoplastičnog liječenja.

Hemolitičko-uremijski sindrom (HUS)

Hemolitičko-uremijski sindrom (HUS) je nuspojava koja može ugroziti život. Primjena karboplatina se mora prekinuti kod prvih znakova koji na bilo koji način mogu upućivati na mikroangiopatsku hemolitičku anemiju, kao što je nagli pad vrijednosti hemoglobina uz istodobnu trombocitopeniju, porast bilirubina, kreatinina, ureje ili LDH-a u serumu. Bubrežna insuficijencija može biti ireverzibilna nakon prekida terapije i zahtijevati dijalizno liječenje.

Alergijske reakcije

Kao i kod drugih lijekova koji sadrže platinu, alergijske reakcije najčešće se javljaju tijekom primjene lijeka i zahtijevaju prekid primjene lijeka. Bolesnike treba pažljivo pratiti te u tim slučajevima započeti odgovarajuće simptomatsko liječenje (uključujući antihistaminike, adrenalin i/ili glukokortikoide). Križne reakcije preosjetljivosti, ponekad sa smrtnim ishodom, prijavljene su kod svih spojeva koji sadrže platinu (vidjeti dijelove 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).

Nefrotoksičnost

Učestalost i težina nefrotoksičnosti mogu biti izraženije u bolesnika koji su imali oštećenje funkcije bubrega i prije liječenja karboplatinom. Nije poznato može li primjerena hidracija smanjiti ovakav učinak, ali u slučaju zamijećenih ozbiljnih promjena u testovima bubrežne funkcije potrebno je smanjiti dozu ili prekinuti liječenje. Veća je vjerojatnost od pojave oštećenja funkcije bubrega u bolesnika u kojih se već prethodno javila nefrotoksičnost kao posljedica liječenja cisplatinom.

Venookluzivna bolest jetre

Prijavljeni su slučajevi venookluzivne bolesti jetre (sindrom opstrukcije sinusoida), od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom. U bolesnika treba pratiti pojavu znakova i simptoma abnormalne jetrene funkcije ili portalne hipertenzije, koje nisu posljedica metastaza u jetri.

Sindrom lize tumora

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je sindrom lize tumora u bolesnika liječenih karboplatinom u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima. Bolesnici s visokim rizikom od sindroma lize tumora, kao što su bolesnici s visokom stopom proliferacije, velikim tumorskim opterećenjem i velikom osjetljivošću na citotoksična sredstva, treba pažljivo pratiti te poduzeti odgovarajuće mjere opreza.

Neurotoksičnost

Iako je periferna neurotoksičnost relativno česta i blaga te ograničena na pojavu parestezija i smanjenog osteotetivnog refleksa, njezina je učestalost veća u bolesnika starijih od 65 godina i/ili bolesnika koji su prethodno liječeni cisplatinom. Potrebno je redovito nadzirati i provoditi neurološke preglede u bolesnika.

Smetnje vida, uključujući gubitak vida, prijavljene su nakon primjene karboplatina u dozama većima od onih preporučenih za liječenje bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Potpuni ili gotovo potpuni oporavak vida postiže se unutar nekoliko tjedana od ukidanja primjene ovako visokih doza lijeka.

Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (engl. Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome, RPLS)

Slučajevi sindroma reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS) prijavljeni su u bolesnika koji su liječeni karboplatinom u kombiniranoj terapiji s drugim kemoterapeutikom. RPLS je rijetko, reverzibilno (nakon prekida liječenja), neurološko stanje koje se brzo razvija, a može se prezentirati pojavom napadaja, hipertenzijom, glavoboljom, konfuzijom, sljepoćom te drugim vizualnim i neurološkim smetnjama (vidjeti dio 4.8). Dijagnoza RPLS-a postavlja se na temelju radiološke obrade mozga, po mogućnosti najbolje magnetskom rezonancijom (MR).

Stariji bolesnici

U ispitivanjima koja uključuju kombinirano liječenje karboplatinom i ciklofosamidom, stariji bolesnici koji su primali karboplatin imali su veći rizik za razvoj teške trombocitopenije u usporedbi s mlađim bolesnicima. S obzirom da je u starijih bolesnika često smanjena funkcija bubrega, pri određivanju doze lijeka primijenjene u starijih bolesnika potrebno je svakako prilagoditi dozu njihovoj bubrežnoj funkciji.

Ostalo

Tijekom terapije karboplatinom prijavljena su oštećenja sluha. Ototoksičnost može biti izraženija u djece i veća je vjerojatnost da će se javiti u bolesnika koji su prethodno liječeni cisplatinom. Slučajevi gubitka sluha s odgođenim nastupanjem prijavljeni su u pedijatrijskoj populaciji. Stoga se u ovoj populaciji preporučuje dugotrajno audiometrijsko praćenje.

Primjena živih ili atenuiranih cjepiva u imunokompromitiranih bolesnika zbog liječenja kemoterapeutcima, uključujući karboplatin, može dovesti do ozbiljnih ili smrtonosnih infekcija. Cijepljenje živim cjepivima mora se izbjegavati u bolesnika koji primaju karboplatin. Umrtnjena ili inaktivirana cjepiva mogu se primijeniti, ali odgovor na takva cjepiva može biti smanjen.

Oprema koja sadrži aluminij ne smije se koristiti prilikom pripreme i primjene karboplatina (vidjeti dio 4.5).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcijom karboplatina i aluminijskih dijelova može nastati crni talog. Igle, štrcaljke, kateteri ili intravenski setovi s aluminijskim dijelovima, koji mogu doći u dodir s karboplatinom, ne smiju se koristiti za pripremu ili primjenu lijeka.

Zbog povećanog rizika od tromboze kod tumorskih oboljenja, učestala je primjena antikoagulantne terapije u ovakvih bolesnika. Visoka intra-individualna varijabilnost parametara koagulacije tijekom trajanja bolesti te mogućnost interakcije oralnih antikoagulansa i antitumorske terapije zahtijeva učestale kontrole vrijednosti INR-a u bolesnika koji uzimaju oralni antikoagulans.

Istodobna primjena je kontraindicirana uz:

Cjepivo protiv žute groznice: rizik od pojave generalizirane bolesti sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena nije preporučena uz:

- Živa atenuirana cjepiva (izuzev cjepiva protiv žute groznice): rizik od pojave sistemske bolesti, s mogućim smrtnim ishodom. Rizik je povećan u osoba koje su već imunosuprimirane zbog postojeće bolesti. Potrebno je koristiti inaktivirano cjepivo ukoliko takvo postoji (poliomijelitis).
- Fenitoin, fosfenitoin: rizik od egzacerbacije napadaja (zbog smanjene apsorpcije fenitoina u probavnom sustavu uslijed primjene citotoksičnog lijeka), rizik od povećane toksičnosti ili gubitka djelotvornosti citotoksičnog lijeka (fenitoin je induktor povećanog metabolizma lijeka u jetri).

Istodobnu primjenu potrebno je razmotriti uz:

- Ciklosporin (i ekstrapolacijom takrolimus i sirolimus): snažna imunosupresija s rizikom od limfoproliferacije.
- Istodobna primjena s nefrotoksičnim ili ototoksičnim lijekovima kao što su aminoglikozidi, vankomicin, kapreomicin i diuretici, može dovesti do povećanja ili pogoršanja toksičnosti, osobito u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom jer karboplatin izaziva promjene bubrežnog klirensa.
- Diuretici Henleove petlje: istodobnoj primjeni karboplatina s diureticima Henleove petlje treba pristupiti oprezno zbog kumulativne nefrotoksičnosti i ototoksičnosti.

Kombinirana terapija karboplatina s drugim mijelosupresivnim lijekovima može zahtijevati prilagodbu doze ili režima primjene kako bi se smanjili aditivni mijelosupresivni učinci.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Karboplatin može uzrokovati oštećenje 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.

Nije utvrđena sigurna primjena karboplatina tijekom trudnoće. I muškarce i žene koji primaju karboplatin treba upoznati s potencijalnim rizikom od pojave reproduktivnih nuspojava (vidjeti dio 5.3). Žene generativne dobi treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću primjenom učinkovite kontracepcije te ih treba detaljno upoznati s potencijalnim opasnostima za fetus u slučaju da zatrudne.

tijekom terapije karboplatinom. Karboplatin se ne smije primjenjivati u trudnica ili žena generativne dobi koje bi mogle zatrudnjeti osim ako potencijalne koristi za majku nadilaze moguće rizike za fetus.

Dojenje

Nije utvrđeno izlučuje li se karboplatin u majčino mlijeko.

Dojenje se mora prekinuti tijekom liječenja karboplatinom zbog mogućnosti štetnog djelovanja na dojenče.

Plodnost

Gonadalna supresija koja uzrokuje amenoreju ili azospermiju može se pojaviti u bolesnika koji primaju antineoplastične lijekove. Čini se da su ovi učinci povezani s dozom i duljinom liječenja te mogu biti ireverzibilni. Teško je predvidjeti stupanj oštećenja funkcije testisa i jajnika zbog učestale istodobne primjene više antineoplastičnih lijekova, zbog čega je teško izdvojiti učinak pojedinog lijeka.

Spolno zrelim muškarcima koji primaju terapiju karboplatinom ne preporučuje se planirati potomstvo tijekom liječenja te 6 mjeseci po završetku liječenja. Muškim bolesnicima se preporučuje da potraže savjet o kriopohrani sperme prije početka liječenja zbog mogućnosti pojave 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 izazvati mučninu, povraćanje, smetnje vida i ototoksičnost. Stoga je potrebno bolesnike upozoriti na mogući utjecaj ovih nuspojava na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

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

Nuspojave u tablici razvrstane su prema organskim sustavima, vrsti nuspojave te sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Klasifikacija organskih sustava	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 krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Trombocitopenija, neutropenija, leukopenija, anemija
	Često	Krvarenje*

	Nepoznato	Zatajivanje koštane srži, hemolitičko-uremijski sindrom, hemolitička anemija
	Rijetko	Febrilna neutropenija
Poremećaji imunološkog sustava	Često	Preosjetljivost, anafilaktoidna reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Nepoznato	Dehidracija, anoreksija, sindrom lize tumora, hiponatrijemija
Poremećaji živčanog sustava	Često	Periferna neuropatija, parestezije, oslabljeni osteotetivni refleksi, senzorni poremećaji, disgeuzija
	Nepoznato	Cerebrovaskularni infarkt*, sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS), encefalopatija
Poremećaji oka	Često	Smetnje vida (uključujući rijetke slučajeve gubitka vida)
Poremećaji uha i labirintnog sustava	Često	Ototoksičnost
Srčani poremećaji	Često	Kardiovaskularni poremećaji*
	Nepoznato	Srčano zatajenje*, Kounisov sindrom
Krvožilni poremećaji	Nepoznato	Embolija*, hipertenzija, hipotenzija, venookluzivna bolest**
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	Poremećaji disanja, intersticijska bolest pluća, bronhospazam
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Povraćanje, mučnina, bol u abdomenu
	Često	Proljev, zatvor, 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	Mišićno-koštani poremećaj
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, ekstravazacija na mjestu

		primjene, eritem na mjestu primjene, malaksalost
Pretrage	Vrlo često	Sniženje bubrežnog klirensa kreatinina, povišenje razine ureje u krvi, povišenje alkalne fosfataze i aspartat aminotransferaze, abnormalni testovi jetrene funkcije, snižena razina natrija, kalija, kalcija i magnezija u krvi
	Često	Povišene vrijednosti bilirubina, kreatinina, mokraćne kiseline u krvi

* Smrtonosno u < 1%, kardiovaskularni događaji sa smrtnim ishodom u < 1% uključujući srčano zatajenje, emboliju i cerebrovaskularni inzult.

** Uključujući događaje sa smrtnim ishodom.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

U slučaju pojave mijelosupresije tijekom liječenja karboplatinom potrebno je prilagoditi dozu karboplatina kod svakog idućeg ciklusa. Trombocitopenija s brojem trombocita nižim od $50\,000/\text{mm}^3$ javlja se u 25% bolesnika, neutropenija s brojem granulocita nižim od $1000/\text{mm}^3$ u 18% bolesnika i leukopenija s brojem leukocita nižim od $2000/\text{mm}^3$ u 14% bolesnika kod kojih su razine svih linija krvnih stanica bile uredne prije započinjanja terapije. Najniže vrijednosti obično nastupaju 21. dana. Istodobna primjena karboplatina s ostalim mijelosupresivnim lijekovima ili oblicima liječenja može pogoršati mijelosupresiju.

Mijelotoksičnost je izraženija u prethodno liječenih bolesnika, osobito onih liječenih cisplatinom te u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Bolesnici lošeg općeg zdravstvenog stanja imaju povećani rizik od razvoja leukopenije i trombocitopenije. Iako su ovi učinci obično ireverzibilni, mogu dovesti do pojave infekcija u 4% bolesnika i krvarenja u 5% bolesnika liječenih karboplatinom. Smrtni ishod ovih komplikacija je manji od 1%.

Anemija s vrijednostima hemoglobina nižim od 8 g/dl zapažena je u 15% bolesnika s urednim početnim vrijednostima hemoglobina. Incidencija anemije raste s povećanom izloženosti karboplatinu.

Mijelosupresija može biti ozbiljnija i dulje trajati u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, dugotrajnim prethodnim liječenjem, lošim općim stanjem bolesnika i u bolesnika starijih od 65 godina.

Pri maksimalnim podnošljivim dozama karboplatina, kod monoterapije karboplatina, u približno trećine bolesnika javlja se trombocitopenija s najnižim brojem trombocita ispod $50 \times 10^9/l$. Najniže vrijednosti obično se javljaju između 14. i 21. dana, a oporavak unutar 35 dana od početka terapije.

Leukopenija se također javila u približno 20% bolesnika, ali oporavak od dana kada su zabilježene najniže vrijednosti (od 14. do 28. dana) može biti sporiji i obično se postiže unutar 42 dana od početka terapije. Neutropenija s brojem granulocita nižim od $1 \times 10^9/l$ javlja se približno u petine bolesnika. Vrijednosti hemoglobina ispod 9,5 mg/100 ml primijećene su u 48% bolesnika s normalnim početnim vrijednostima.

Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Pojava sekundarnih maligniteta prijavljena je u bolesnika liječenih istodobnom primjenom više citostatskih lijekova od kojih je jedan karboplatin.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Vrlo rijetko: plućna fibroza, koja se manifestira stezanjem u prsima i dispnejom. Kada se isključi stanje plućne preosjetljivosti potrebno je razmotriti ovu dijagnozu (vidjeti „Opći poremećaji“ u nastavku).

Poremećaji probavnog sustava

Povraćanje je zabilježeno u 65% bolesnika, od toga u trećine bolesnika teško povraćanje. Mučnina se javlja kod dodatnih 15% bolesnika. Bolesnici koji su prethodno liječeni citostaticima (osobito liječeni cisplatinom) imaju veću sklonost povraćanju. Mučnina i povraćanje obično se javljaju unutar 6 do 12 sati nakon primjene karboplatina, lako se kontroliraju ili sprječavaju primjenom antiemetika te nestaju unutar 24 sata. Povraćanje se češće javlja pri istodobnoj primjeni s ostalim emetogenim lijekovima.

Ostali prijavljeni poremećaji probavnog sustava odnose se na bol u 8% bolesnika te proljev i zatvor u 6% bolesnika. Prijavljeni su i grčevi.

Poremećaji živčanog sustava

Periferna neuropatija (uglavnom parestezije i smanjenje osteotetivnog refleksa) javila se u 4% bolesnika liječenih karboplatinom. Pod povećanim rizikom od razvoja ove nuspojave su bolesnici stariji od 65 godina, bolesnici prethodno liječeni cisplatinom i bolesnici koji primaju produljenu terapiju karboplatinom.

Klinički značajni senzorni poremećaji (tj. smetnje vida i promjene okusa) javili su se u 1% bolesnika.

Učestalost pojava neuroloških nuspojave može biti povećana u bolesnika koji primaju karboplatin u kombiniranoj terapiji. Ovo bi također moglo biti povezano s duljom kumulativnom izloženošću. Parestezije prisutne prije liječenja, osobito ako ih uzrokuje cisplatin, mogu se zadržati ili pogoršati tijekom terapije karboplatinom (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji oka

Poremećaji vida, uključujući gubitak vida, obično su povezani s primjenom visokih doza u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Poremećaji uha i labirintnog sustava

Vrlo često: Oštećenja sluha u području visokih frekvencija (4000 – 8000 Hz), što je utvrđeno pomoću audiograma, javilo se u 15% bolesnika. Vrlo rijetko su prijavljeni slučajevi hipoakuzije.

Često: Često je prijavljen tinitus. Gubitak sluha kao rezultat terapije cisplatinom može dovesti do trajnih oštećenja ili pogoršanja postojećih simptoma. Klinički značajan gubitak sluha prijavljen je u pedijatrijskih bolesnika koji su primali karboplatin u dozama viših od preporučenih u kombinaciji s drugim ototoksičnim lijekovima.

Poremećaji jetre i žuči

Zabilježeni su poremećaji jetrene funkcije u bolesnika s normalnim početnim vrijednostima jetrenih enzima, uključujući i povišen ukupni bilirubin u 5%, povišenu aspartat aminotransferazu u 15% i alkalnu fosfatazu u 24% bolesnika. Ovi poremećaji su u pravilu bili blage i prolazne naravi u oko polovice bolesnika.

U ograničenog broja bolesnika liječenih visokim dozama karboplatina te autolognom transplantacijom koštane srži, zabilježeno je teško pogoršanje nalaza testova jetrene funkcije.

Slučajevi akutne, fulminantne nekroze stanica jetre javili su se nakon primjene visokih doza karboplatina.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Oštećenje bubrežne funkcije se javlja rijetko kada se lijek primjenjuje u uobičajenim dozama, čak i bez primjene obilne hidracije i forsirane diureze. Porast kreatinina u serumu javlja se u 6% bolesnika, porast ureje u 14% bolesnika, a mokraćne kiseline u 5% bolesnika. Ovakav porast u pravilu je blage i prolazne naravi u oko polovice bolesnika. Dokazano je da je klirens kreatinina najosjetljiviji pokazatelj funkcije bubrega u bolesnika koji primaju karboplatin. U 27% bolesnika koji su imali početnu vrijednost klirensa kreatinina ≥ 60 ml/min, došlo je do sniženja klirensa kreatinina tijekom liječenja karboplatinom. Oštećenje funkcije bubrega vjerojatnije je u bolesnika u kojih se prethodno javila nefrotoksičnost kao posljedica liječenja cisplatinom.

Vrlo često: Pojava bubrežne toksičnosti uglavnom ne zahtijeva prilagodbu doze u idućem ciklusu u bolesnika koji primaju karboplatin i ne zahtijeva poduzimanje preventivnih mjera kao što su hidracija visokim volumenima ili forsirana diureza.

Često: Oštećenje funkcije bubrega koje se definira kao sniženje klirensa kreatinina ispod 60 ml/min.

Poremećaji imunološkog sustava

Anafilaktičke reakcije, ponekad sa smrtnim ishodom, mogu se javiti unutar nekoliko minuta nakon primjene lijeka. One uključuju edem lica, dispneju, tahikardiju, nizak krvni tlak, urtikariju, anafilaktički šok, bronhospazam.

Prijavljeni su i slučajevi vrućice nepoznatog uzroka.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Zabilježena je pojava eritematoznog osipa, vrućice i svrbeža. Ove su nuspojave bile slične nuspojavama zabilježenim nakon terapije cisplatinom, ali se u nekoliko slučajeva nije pojavila križna preosjetljivost.

Pretrage

Snižene vrijednosti natrija javljaju se u 29% bolesnika, kalija u 20% bolesnika, kalcija u 22% bolesnika i magnezija u 29% bolesnika. Posebno su zabilježeni slučajevi rane hiponatrijemije. Takav elektrolitski disbalans je većinom neznan i asimptomatski.

Srčani poremećaji

Zabilježeni su izolirani kardiovaskularni događaji (srčana insuficijencija, embolija), kao i izolirani slučajevi cerebrovaskularnog infarkta.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

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

Povremeno su zabilježene vrućica, zimica i mukozitis.

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo često: Do porasta vrijednosti alkalne fosfataze dolazi češće nego do porasta aspartat aminotransferaze, alanin aminotransferaze ili ukupnog bilirubina. Većina navedenih abnormalnih vrijednosti spontano nestaje tijekom liječenja.

Rijetko: Teško oštećenje jetrene funkcije (uključujući akutnu nekrozu jetre) prijavljeno je nakon primjene viših doza karboplatina od preporučenih.

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

Nisu zabilježeni slučajevi predoziranja u kliničkim ispitivanjima.

Simptomi:

Simptomi mogu uključivati mijelosupresiju, oštećenje funkcije jetre, bubrega i sluha. U izvještajima o primjeni doza do 1600 mg/m² navodi se da se bolesnici osjećaju iznimno loše zbog pojave proljeva i razvoja alopecije. Primjena karboplatina u dozama višim od preporučenih povezana je s gubitkom vida (vidjeti dio 4.4).

Liječenje:

Nije poznat antidot za predoziranje karboplatinom. Međutim, ako je neophodno, bolesniku može biti pružena suportivna terapija za mijelosupresiju, poremećaj funkcije bubrega i jetre te oštećenje sluha.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, spojevi platine
ATK oznaka: L01XA02

Karboplatin, kao i cisplatin, ometa intralančano i međulančano umrežavanje DNK u stanicama izloženim lijeku. Reaktivnost DNK povezana je s citotoksičnošću.

Pedijatrijska populacija

Nije ustanovljena sigurnost i djelotvornost u djece.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Kod primjene karboplatina u ljudi postoji linearna ovisnost između primijenjene doze i koncentracija ukupne i slobodne ultrafiltrabilne platine u plazmi. Također postoji linearna ovisnost između doze i površine ispod krivulje koncentracija u odnosu na vrijeme ukupne platine kada je klirens kreatinina \geq 60 ml/min.

Davanje uzastopnih doza karboplatina tijekom četiri dana ne uzrokuje nakupljanja platine u plazmi.

Apsorpcija

Nakon jednosatne infuzije (20 – 520 mg/m²) koncentracija ukupne platine i slobodne (ultrafiltrabilne) platine u plazmi će opadati u dvije faze prema prvom redu kinetike. Slobodna platina ima početno poluvrijeme života (t alfa) oko 90 minuta, a završno poluvrijeme života (t beta) oko 6 sati. Prva 4 sata nakon primjene sva je slobodna platina u obliku karboplatina.

Distribucija

Veživanje karboplatina za proteine iznosi 85-89% unutar 24 sata nakon primjene, iako se u prva 4 sata za proteine veže svega 29% doze. U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega može biti potrebna prilagodba doze zbog izmijenjene farmakokinetike karboplatina.

Eliminacija

Karboplatin se primarno izlučuje glomerularnom filtracijom putem urina; 65% doze izluči se unutar 24 sata. Većina lijeka izlučuje se u prvih 6 sati. Približno 32% primijenjene doze karboplatina izlučuje se u nepromijenjenom obliku.

Zabilježeno je da klirens karboplatina varira u pedijatrijskih bolesnika za 3 do 4 puta. Prema dostupnim podacima bubrežna funkcija može utjecati na klirens karboplatina u odraslih bolesnika.

5.3 Ne klinički podaci o sigurnosti primjene

Dokazano je da karboplatin ima embriotoksično i teratogeno djelovanje u štakora. Mutagen je *in vivo* i *in vitro*, te iako karcinogeni potencijal karboplatina nije ispitivan, pokazalo se da su spojevi sa sličnim mehanizmom djelovanja i mutagenim učinkom karcinogeni.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Karboplatin može u interakciji s aluminijem formirati crni talog. Igle, štrcaljke, kateteri ili intravenski setovi s aluminijevim dijelovima, koji mogu doći u dodir s karboplatinom, ne smiju se koristiti za pripremu ili primjenu lijeka. Stvaranje taloga može dovesti do smanjenja antineoplastičnog djelovanja (vidjeti dio 4.5).

6.3 Rok valjanosti

U originalnom pakiranju:

2 godine

Nakon razrjeđivanja:

Pripremljena otopina je fizikalno-kemijski stabilna 24 sata na sobnoj temperaturi i 30 sati na temperaturi od 2°C-8°C.

S mikrobiološkog stajališta, pripremljenu otopinu treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C-8°C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.
Bočicu čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica jantarne boje, od stakla tipa I, volumena od 5 ml/15 ml/50 ml/100 ml, koja sadrži 5 ml/15 ml/45 ml/60 ml koncentrata. Bočica je zatvorena sivim klorobutilnim gumenim čepom/sivim Westar prethodno opranim silikonskim gumenim čepom s aluminijskom „flip-off“ kapicom.

1 bočica, u kutiji.

Bočica od 5 ml, koja sadrži 50 mg karboplatina, 10 mg/ml.
Bočica od 15 ml, koja sadrži 150 mg karboplatina, 10 mg/ml.
Bočica od 50 ml, koja sadrži 450 mg karboplatina, 10 mg/ml.
Bočica od 100 ml, koja sadrži 600 mg karboplatina, 10 mg/ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lijek je namijenjen samo za jednokratnu primjenu.

Kontaminacija

U slučaju dodira s očima ili kožom, isperite zahvaćeno područje obilnom količinom vode ili fiziološkom otopinom. Za tretman prolazne iritacije kože može se koristiti blaga krema. U slučaju dodira s očima potrebno je zatražiti liječničku pomoć.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Razrjeđivanje

Lijek se mora razrijediti prije primjene, otopinom 5%-tne dekstroze ili otopinom 0,9%-tnog natrijevog klorida do konačne koncentracije od 0,5 mg/ml.

Smjernice za sigurno rukovanje antineoplastičnim lijekovima:

- 1 Samo osposobljeno osoblje smije obavljati pripremu karboplatina za primjenu.
- 2 Za to treba osigurati poseban prostor.
- 3 Treba nositi odgovarajuće zaštitne rukavice.
- 4 Treba poduzeti mjere opreza kako bi se spriječilo da lijek nehotično dođe u dodir s očima. U slučaju dodira s očima, isperite ih vodom i/ili fiziološkom otopinom.
- 5 Citotoksičnim lijekovima ne smiju rukovati trudnice.
- 6 Treba poduzeti odgovarajuće mjere opreza prilikom zbrinjavanja predmeta (štrcaljki, igli itd.) korištenih za razrjeđivanje citotoksičnih lijekova. Sav višak materijala i otpad mogu se zbrinuti odlaganjem u dvostruko zatvorene polietilenske vrećice i spaljivanjem na temperaturi od 1000°C. Tekući otpad može se oprati obilnom količinom vode.
- 7 Radnu površinu treba prekriti jednokratnim plastificiranim apsorbirajućim papirom.
- 8 Koristite Luer-Lock nastavke na svim štrcaljkama i setovima. Preporučuje se uporaba igala većeg promjera kako bi se smanjio tlak i eventualno stvaranje aerosola. Stvaranje aerosola može se smanjiti i uporabom igle koja sprječava nastanak tlaka.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677 Varřava,
Poljska

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

HR-H-914718908

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. ořujka 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

9. 6. 2023.