

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA CARBOPLATIN PLIVA 50

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica CARBOPLATIN PLIVA 50 sadrži 50 mg karboplatina,
Jedna bočica CARBOPLATIN PLIVA 150 sadrži 150 mg karboplatina.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Karboplatin je indiciran za liječenje:

1. uznapredovalog karcinoma jajnika epitelnoga porijekla, kao:
 - (a) lijek prvog reda,
 - (b) lijek drugog reda, nakon što zakažu drugi oblici liječenja,
2. mikrocelularnog karcinom pluća.

4.2. Doziranje i način upotrebe

Karboplatin se daje **isključivo intravenski**. U odraslih bolesnika s urednom funkcijom bubrega, koji karboplatin primaju prvi puta, preporučena doza iznosi 400 mg/m^2 u jednokratnoj intravenskoj dozi primijenjenoj infuzijom tokom 15 do 60 minuta. Alternativno, vidjeti Calvertovu formulu niže.

Doza (mg) = ciljna AUC (mg/ml x min) X [GFR ml/min + 25]

Ciljna AUC	Planirana kemoterapija	Status liječenja bolesnika
5-7 mg/ml.min	Karboplatin kao monoterapija	Ranije neliječeni
4-6 mg/ml.min	Karboplatin kao monoterapija	Ranije liječeni
4-6 mg/ml	Karboplatin plus ciklofosamid	Ranije neliječeni

Napomena - Po Calvertovoj se formuli ukupna doza karboplatina izračunava u mg, a ne u mg/m^2 . Idući ciklus liječenja treba početi 4 sedmice nakon prethodnog ciklusa i/ili dok broj neutrofila ne bude najmanje $2000 \text{ stanica/mm}^3$, a broj trombocita najmanje $100\,000 \text{ stanica/mm}^3$.

U bolesnika s faktorima rizika, poput prethodnog mijelosupresijskog liječenja i slabe sposobnosti funkcioniranja (ECOG-Zubrod 2-4, Karnofsky manji od 80) preporučuje se početnu dozu smanjiti za 20-25%. Pri prvim ciklusima hemotrapije poručuje se praćenje hematoloških pokazatelja jedanput sedmično, kako bi se uočilo kada nastupa najjače smanjenje broja krvnih stanica i omogućilo prilagođavanje idućih doza.

Oslabljena funkcija bubrega

Da bi primjena karboplatina u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega bila optimalna, nužno je primjereno prilagoditi dozu i često kontrolirati hematološke pokazatelje i bubrežnu funkciju.

Kombinirano liječenje

Da bi primjena karboplatina u kombinaciji s drugim mijelosupresijskim lijekovima bila optimalna, nužno je prilagoditi dozu u skladu s protokolom i rasporedom liječenja.

Primjena u pedijatriji

Karboplatin se u pedijatrijskih bolesnika dosad nije primjenjivao u tolikoj mjeri da bi bilo moguće donijeti specifične preporuke.

Stariji bolesnici

Prilagođavanje doze može se pokazati nužnim na početku liječenja ili kasnije, ovisno o fizičkom stanju bolesnika.

Proizvod se mora razrijediti. Vidi 6.6. Uputstva o upotrebi/rukovanju.

4.3. Kontraindikacije

Karboplatin se ne smije davati bolesnicima s od ranije teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 20 ml/min ili manji).

Ne smije se davati ni bolesnicima s jakom imunosupresijom. Kontraindiciran je u bolesnika u kojih je već ranije došlo do teških alergijskih reakcija na karboplatin ili na druge pripravke koji sadrže platinu.

Kontraindiciran je primjena kod ozbiljne depresije koštane srži ili jakog krvarenja.

4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

Upozorenja

Karboplatin moraju davati osobe iskusne u primjeni antineoplastičkih lijekova.

Mijelosupresija izazvana karboplatinom tijesno je povezana s bubrežnim klirensom. U bolesnika s neurednom funkcijom bubrega, i u onih koji istodobno primaju druge nefrotoksične lijekove, postoji veća mogućnost pojave ječe i dugotrajnije mijelotoksičnosti. Mijelosupresija ovisi o dozi i ograničava doziranje. Stoga prije početka liječenja treba pažljivo procijeniti pokazatelje bubrežne funkcije i pratiti ih tokom liječenja. U normalnim okolnostima cikluse davanja karboplatina ne treba ponavljati češće od jednom na mjesec. Pri primjeni karboplatina javljaju se trombocitopenija, leukopenija i anemija. Tokom liječenja karboplatinom i nakon njegova okončanja preporučuju se česte kontrole broja stanica u perifernoj krvi. Liječenje karboplatinom u kombinaciji s drugim mijelosupresijskim lijekovima treba planirati vrlo oprezno s obzirom na dozu i vrijeme primjene, kako bi se umanjili efekti koji se zbrajaju. U bolesnika s jakom mijelosupresijom može se pokazati nužnom suportivno liječenje transfuzijom.

Karboplatin može izazvati mučninu i povraćanje. Izvještaji pokazuju da premedikacija antiemeticima pomaže u smanjenju pojavnosti i jačine tih neželjenih efekata.

Pri liječenju karboplatinom mogući su poremećaji funkcije jetre i bubrega. Pri vrlo velikim dozama karboplatina (≥ 5 puta veće od preporučenih za monoterapiju) uočene su teške nenormalnosti funkcije jetre i bubrega. Premda nema kliničkih dokaza o zbrajanju nefrotoksičnih efekata, preporučuje se da se karboplatin ne kombinira s aminoglikozidima ni drugim nefrotoksičnim spojevima.

Bilo je prijava alergijskih reakcija na karboplatin, npr. eritematoznog osipa, vrućice bez očiglednog razloga, te pruritusa, koje nisu bile česte. U rijetkim su se slučajevima javili anafilaksija, angioedem i anafilaktoidne reakcije, uključivši bronhospazam, urtikariju i edem lica. Te su reakcije slične onima uočenima i pri primjeni ostalih spojeva koji sadrže platinu i mogu se javiti već unutar nekoliko minuta. Pojavnost alergijskih reakcija može biti veća u bolesnika koji su već ranije primali platinu; no bilo je pojava alergijskih reakcija i pri prvoj primjeni karboplatina. U bolesnika treba pažljivo pratiti moguću pojavu alergijske reakcije i, bude li potrebno, provesti primjereno suportivno liječenje.

Kancerogena sposobnost karboplatina nije ispitana, no ima izvještaja o kancerogenosti spojeva koji imaju sličan mehanizam djelovanja i koji su mutageni.

Mjere opreza

Treba pažljivo pratiti broj stanica u perifernoj krvi i funkciju bubrega i jetre. Preporučuje se krvnu sliku odrediti prije početka liječenja i potom provjeravati jedanput sedmično, kako bi se uočilo najizrazitije smanjenje broja krvnih stanica i odgovarajuće prilagodile iduće doze. Nužna je i redovita neurološka evaluacija.

4.5. Interakcije s ostalim lijekovima i ostali oblici interakcija

Ne preporučuje se istovremena primjena karboplatina s nefrotoksičnim spojevima.

4.6. Trudnoća i dojenje

Neškodljivost karboplatina tokom trudnoće nije dokazana; pokazalo se da karboplatin djeluje kao embriotoksin i kao teratogen u štakora. Primjenjuje li se karboplatin u trudnoći, bolesnicu treba upozoriti na moguću opasnost za plod. Ženama u plodnoj dobi treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću.

Karboplatin se pokazao mutagenim in vivo i in vitro.

Dojenje

Ne zna se izlučuje li se karboplatin u majčino mlijeko.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Nije bilo prijava.

4.8. Neželjeni efekti

Niže navedeni podaci o neželjenim efektima zasnivaju se na kumulativnim rezultatima prikupljenima u velike skupine bolesnika s različitim prognostičkim obilježjima prije početka liječenja.

POREMEĆAJI KRVI I LIMFNOG SISTEMA

Mijelosupresija je oblik toksičnosti koji ograničava doziranje. Pri najvećoj podnošljivoj dozi karboplatina primijenjenog u obliku monoterapije, trombocitopenija se, s najnižim brojem trombocita manjim od $50 \times 10^9/L$, javlja u oko jedne četvrtine bolesnika.

Broj trombocita obično je najniži 14 do 21 dan nakon početka liječenja, a oporavak nastupa unutar 35 dana nakon početka liječenja. U oko 14 % bolesnika javila se i leukopenija, no broj leukocita, nakon onog najnižeg (između 14. i 28. dana), sporije se oporavlja, obično unutar 42 dana nakon početka liječenja. Neutropenija, s brojem granulocita manjim od $1 \times 10^9/L$, javlja se u oko jedne petine bolesnika. Anemija, s vrijednostima hemoglobina manjim od 11 g/dL uočena je u više od dvije trećine bolesnika s urednim vrijednostima prije početka liječenja.

Mijelosupresija može biti teža i duže trajati u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega, opsežnim prethodnim liječenjem, slabom sposobnošću funkcioniranja (performance status) i dobi većom od 65 godina. Mijelosupresija se pojačava i pri liječenju karboplatinom u kombinaciji s ostalim spojevima koji su mijelosupresivni.

Mijelosupresija je obično reverzibilna i nije kumulativna kada se karboplatin daje kao monoterapija, pri preporučenim dozama i s preporučenom učestalošću.

Bilo je povremenih prijava komplikacija infekcijom. Bilo je i prijava hemoragijskih komplikacija, obično blagih.

POREMEĆAJI BUBREGA I MOKRAČNOG SUSTAVA

Bubrežna toksičnost obično ne ograničava dozu u bolesnika koji primaju karboplatin, niti je zbog nje potrebno provođenje preventivskih mjera, poput hidracije velikim volumenima tekućine ili forsirane diureze. Ipak, moguć je porast nivoa ureje u krvi i kreatinina u serumu.

Moguća je i slabija funkcija bubrega, koje se definira klirensom kreatinina manjim od 60 ml/min. Pojavnost i težina nefrotoksičnosti mogu porasti u bolesnika čija je funkcija bubrega smanjena prije početka liječenja karboplatinom. Nije jasno može li se taj efekat prevladati primjerenim programom hidracije, no ako pretrage pokažu da je bubrežna funkcija teško oštećena, nužno je smanjiti dozu ili liječenje prekinuti.

Bilo je prijava smanjenog nivoa elektrolita (natrija, magnezija, kalija i kalcija) pri liječenju karboplatinom, no te promjene nisu bile tako teške da bi prouzrokovale pojavu kliničkih znakova ili simptoma.

Prijavljeni su slučajevi hiponatrijemije. Prijavljeni su i rijetki slučajevi hemolitičkog uremijskog sindroma.

POREMEĆAJI PROBAVNOG SISTEMA

Mučnina bez povraćanja javlja se u oko 15 % bolesnika koji primaju karboplatin; povraćanje je prijavljeno u više od polovine bolesnika, a otprilike jedna petina tih bolesnika patila je od teške emeze. Mučnina i povraćanje obično prolaze unutar 24 sata nakon primjene lijeka i obično reagiraju na uzimanje antiemetika (kojima se mogu i spriječiti). U petine bolesnika ne javljaju se ni mučnina ni povraćanje.

Prijavljeni su slučajevi anoreksije.

POREMEĆAJI IMUNOLOŠKOG SISTEMA

Prijavljene su alergijske reakcije na karboplatin, koje nisu bile česte, npr. eritematozni osip, vrućica bez vidljivog uzroka, te pruritus. U rijetkim su se slučajevima javili anafilaksija, angioedem i anafilaktoidne reakcije, uključivši bronhospazam, urtikariju i edem lica (vidjeti Upozorenja).

POREMEĆAJI UHA I LABIRINTA

Subkliničko slabljenje slušne oštrine, koje se sastojalo od gubitka sluha u području viših frekvencija (4000 do 8000 Hz), uočeno audiografijom, prijavljeno je u 15 % bolesnika liječenih karboplatinom. No klinički su se simptomi javili samo u 1 % bolesnika i to u većini slučajeva u obliku tinitusa. U bolesnika koji su ranije primali cisplatin i u kojih se javio gubitak sluha povezan s tim liječenjem, poremećaj sluha može potrajati, ili se može pogoršati.

Klinički značajan gubitak sluha prijavljen je u pedijatrijskih bolesnika pri primjeni otopine karboplatina u dozama većima od preporučenih.

POREMEĆAJI NERVNOG SISTEMA

Pojavnost perifernih neuropatija pri liječenju karboplatinom iznosi 4 %. U većine bolesnika neurotoksičnost je ograničena na pojavu parestezije i na smanjene reflekse dubokih tetiva. Učestalost i jačina te neželjeni efekti povećavaju se u starijih bolesnika i u onih koji su prethodno primali cisplatin.

Parestezija prisutna već prije početka primjene karboplatina, pogotovo ako je povezana s prethodnim liječenjem cisplatinom, može pri liječenju karboplatinom potrajati ili se može pogoršati.

POREMEĆAJI OKA

U rijetkim su slučajevima pri liječenju platinom prijavljeni prolazni poremećaji vida, koji su katkada uključivali i prolazni gubitak vida. Ta je neželjeni efekat obično povezan s liječenjem velikim dozama u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega.

OPĆI POREMEĆAJI I REAKCIJE NA MJESTU PRIMJENE

Reakcije na mjestu injekcije, uključujući crvenilo, oteklinu i bol prijavljeni su tokom postmarketinškog praćenja. Također je prijavljena i nekroza s ekstravazacijom.

Uočeni su i slučajevi promjene osjeta okusa, astenije, alopecije, vrućice i tresavice bez znakova infekcije, koji nisu bili česti.

PRETRAGE

Neuredne vrijednosti pretraga jetrene funkcije (obično blage do umjerene) prijavljene su pri liječenju karboplatinom u jedne trećine bolesnika s urednim vrijednostima prije početka liječenja. Češći je porast nivoa alkalne fosfataze od razine SGOT, SGPT i ukupnog bilirubina. Većina tih abnormalnosti tokom liječenja spontano nestaje.

4.9. Predoziranje

Nije poznat antidot u slučaju predoziranja karboplatinom. Očekivane komplikacije pri predoziranju bile bi povezane s mijelosupresijom i s poremećajima funkcije jetre i bubrega.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamska svojstva

Farmakoterapijska skupina:

ATC: L01XA02 - Antineoplastici; Ostali antineoplastici.

Karboplatin je antineoplastički agens. Dokazano je njegovo djelovanje na nekoliko mišjih i ljudskih staničnih linija.

Aktivnost karboplatina pokazala se usporedivom s aktivnosti cisplatine u širokog raspona tumora, bez obzira na mjesto implantacije.

Metodama alkalne elucije i ispitivanjima vezanja DNA dokazan je kvantitativno sličan način djelovanja karboplatina i cisplatina. Karboplatin, kao i cisplatin, izaziva promjene superhelikalne konformacije DNA, što je u skladu s „efektom skraćivanja DNA“.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Biohemijska svojstva karboplatina slična su onima cisplatina, što znači da pretežno stvara poprečne veze među lancima i unutar lanaca DNA. Nakon primjene karboplatina u čovjeka, uočava se linearan odnos između doze i koncentracija ukupne platine u plazmi i one slobodne, koja se može izdvojiti ultrafiltracijom. Površina ispod krivulje zadane koncentracijama u plazmi u odnosu na vrijeme, za ukupnu platinu također pokazuje linearan odnos s dozom, ako je klirens kreatinina ≥ 60 ml/min.

Pri opetovanom doziranju tokom četiri uzastopna dana nije bilo nakupljanja platine u plazmi. Nakon primjene karboplatina u čovjeka, terminalno vrijeme polueliminacije slobodne platine, koja se može izdvojiti ultrafiltracijom, iznosi 6 sati, a karboplatina 1,5 sati. U početnoj je fazi najveći dio slobodne platine, koja se može izdvojiti ultrafiltracijom, prisutan u obliku karboplatine. Terminalno vrijeme poluživota ukupne platine u plazmi iznosi 24 sata. Oko 84 % platine u plazmi veže se na proteine unutar 24 sata nakon primjene. Karboplatin se izlučuje prvenstveno u urin, a povrat iznosi oko 74 % platine unutar 24 sata nakon primijenjene doze. Većina se lijeka izluči u prvih 6 sati. Ukupni tjelesni i bubrežni klirens slobodne platine, koja se može izdvojiti ultrafiltracijom, korelira s brzinom glomerularne filtracije, no ne i s izlučivanjem u bubrežnim kanalčićima.

5.3. Pretklinički podaci o neškodljivosti

Karboplatin se pokazao embriotoksičnim i teratogenim u štakora (vidjeti 4.6. Trudnoća i dojenje). Pokazao se mutagenim in vivo i in vitro i, premda mutagenost karboplatina nije ispitana, dokazano je kancerogeno djelovanje spojeva sa sličnim mehanizmima djelovanja, koji su mutageni.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Amonij hidroksid, voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnosti

Igle i kompleti za intravensku primjenu s aluminijskim dijelovima koji mogu doći u dodir s karboplatinom ne smiju se koristiti za pripremu ili za primjenu karboplatina.

6.3. Rok trajanja

24 mjeseca.

Razrijeđena otopina za infuziju: 24 sata u 5 %-tnoj otopini glukoze

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 25 °C u originalnom pakovanju, zaštićeno od svjetlosti.

Razrijeđenu otopinu za infuziju čuvati pri temperaturi do 25 °C, zaštićeno od svjetlosti.

Razrijeđena otopina za infuziju stabilna je 24 sata.

6.5. Vrsta i sastav unutrašnjeg pakovanja (spremnika)

Carboplatin Pliva 50: 5 ml koncentrata u staklenoj bočici (smeđa ili bezbojna s gumenim čepom i aluminijskom kapicom s plastičnim poklopcem), u kutiji.

Carboplatin Pliva 150: 15 ml koncentrata u staklenoj bočici (smeđa ili bezbojna s gumenim čepom i aluminijskom kapicom s plastičnim poklopcem), u kutiji.

6.6. Uputstva o upotrebi/rukovanju

Otopina Carboplatina Pliva razrijeđena u 5 %-tnoj otopini glukoze stabilna je 24 sata, pri temperaturi do 25 °C, ako se čuva zaštićena od svjetlosti. Budući da pripravak ne sadrži konzervanse, nakon isteka tog vremena preporučuje se ne koristiti otopinu. Treba spriječiti mikrobnu kontaminaciju.

Karboplatin za infuziju smiju pripremati samo odgovarajuće obučene osobe, u prostoru predviđenom za tu svrhu. Mora se nositi zaštitna odjeća (uključivši rukavice). Oči treba zaštititi. U slučaju dodira s očima, oči treba isprati vodom i/ili fiziološkom otopinom.

Trudno osoblje ne smije rukovati citostaticima.

Sav neupotrebljeni proizvod, štrcaljke, spremnike, materijal uporabljen za brisanje i ostali otpadni materijal treba odbaciti uz primjerenu pažnju i mjere opreza. Suvišan materijal i tjelesni otpad može se odložiti spremanjem u dvostruko zatvorene polietilenske vrećice i spaliti pri temperaturi od 1000° C. Tekući otpad treba isprati s mnogo vode.

Radnu površinu treba zaštititi upijajućim papirom s plastificiranom podlogom, za jednokratnu uporabu.

Sve štrcaljke i kompleti za infuziju moraju biti opremljeni luerskim nastavcima. Preporučuju se igle velikog promjera da se izbjegne stvaranje tlaka i mogućnost stvaranja aerosola. Mogućnost stvaranja aerosola može se smanjiti i korištenjem igle za odzračivanje.

6.7. PROIZVOĐAČ

PLIVA HRVATSKA, d.o.o.

Ulica grada Vukovara 49, Zagreb

Republika Hrvatska

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA PROMET

Pliva d.o.o.

Trg heroja br. 10, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

6.8. Način i mjesto izdavanja

Lijek se upotrebljava u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi

7. DATUM I BROJ RJEŠENJA

Rastvor za infuziju:50mg/5ml; datum:20.11.2009.godine.

broj:04-07.1-1097-12/09