

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CARBODEX 50 mg/5 ml İ.V. infüzyon çözeltisi içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 ml' sinde 10 mg karboplatin bulunur.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon çözeltisi içeren flakon

5 ml infüzyon için konsantre çözelti içeren berrak, renksiz-açık sarı renkli ve partikül içermeyen çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Over karsinomu,
- Testis germ hücre tümörleri,
- Küçük hücreli akciğer kanseri,
- Diğer maligniteler:

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, malign mezotelyoma, meme kanseri, baş-boyun kanserleri (Larinks kanseri, nazofarinks kanseri), özofagus kanseri, mide kanseri, pankreas kanseri, mesane kanseri, yumuşak doku ve kemik sarkomları, lenfomalar, primeri bilinmeyen epitelyal maligniteler, cildin invazif yassı hücreli kanserleri.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Böbrek fonksiyonu normal olan ve daha önce tedavi uygulanmamış erişkin hastalar için önerilen karboplatin dozu, 15 ila 60 dakikalık infüzyon ile tek doz şeklinde uygulanan 400 mg/m^2 ' dir. Tedavi, önceki enjeksiyonluk karboplatin küründen sonra 4 hafta süreyle ve/veya nötrofil sayımı en az 2.000 hücre/mm^3 ve trombosit sayımı en az $100.000 \text{ hücre/mm}^3$ oluncaya kadar tekrarlanmamalıdır.

Daha önce miyelosüpresif tedavi ve/veya radyoterapi uygulanması veya anlamlı ölçüde düşük performans durumu gibi risk faktörleri olan hastalar için (ECOG-Zubrod 2-4 veya Karnofsky <80), başlangıç karboplatin dozunun %20-25 oranında azaltılması önerilmektedir.

Daha sonraki tedavi kürlerinde dozaj ayarlaması için, enjeksiyonluk karboplatin ile tedavinin ilk kürleri sırasında haftalık kan sayımlarıyla hematolojik düşme düzeylerinin tayin edilmesi önerilir.

Kombinasyon kemoterapisi:

Diğer miyelosüpresif maddelerle kombinasyon halinde optimal karboplatin kullanımı seçilen rejim ve dozlam planına göre dozaj ayarlamaları gerektirmektedir.

Uygulama şekli:

Karboplatin sadece intravenöz yolla kullanıma yöneliktir. Çözelti kısa süreli (15 ila 60 dakika) intravenöz infüzyonla uygulanmalıdır.

Çözelti %5 glukoz çözeltisi veya %0.9 sodyum klorür çözeltisi ile seyreltilebilir.

Hazırlama ve uygulama için, tehlikeli maddelere yönelik güvenlik önlemlerine uyulmalıdır. Hazırlama işlemi, koruyucu eldivenler, yüz maskesi ve koruyucu giysiler kullanan, güvenli kullanım konusunda eğitilmiş personel tarafından gerçekleştirilmelidir.

Enjeksiyonluk karboplatine temas edebilecek alüminyum parçalar içeren iğneler veya intravenöz infüzyon setleri hazırlama veya uygulama için kullanılmamalıdır. Alüminyumun karboplatin enjeksiyonu ile reaksiyona girer ve çökelti oluşumuna ve/veya potens kaybına yol açar.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Kreatinin klerens değerleri <60 ml/dak. olan hastalar, şiddetli miyelosüpresyona (Kemik iliğinin baskılanması) yönelik daha yüksek risk altındadır. Şiddetli lökopeni, nötropeni veya trombositopeni sıklığı aşağıda verilen dozaj tavsiyeleri ile yaklaşık %25 düzeyinde tutulmuştur:

| <u>Kreatinin Klerensi</u> | <u>Başlangıç Dozu (Gün 1)</u> |
|---------------------------|-------------------------------|
|---------------------------|-------------------------------|

| | |
|---------------|----------------------------|
| 41-59 mL/dak. | 250 mg/m ² İ.V. |
|---------------|----------------------------|

| | |
|---------------|----------------------------|
| 16-40 mL/dak. | 200 mg/m ² İ.V. |
|---------------|----------------------------|

Kreatinin klerensi dakikada 15 mL veya daha az olan hastalarda karboplatin kullanımına ilişkin tedavi tavsiyesine olanak verecek yeterli veriler mevcut değildir.

Yukarıda verilen dozlama tavsiyelerinin tümü, ilk tedavi kürü için geçerlidir. Müteakip dozajlar, hastanın toleransına ve kabul edilebilir miyelosüpresyon düzeyine göre ayarlanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda spesifik dozaj önerilerinin yapılabilmesi için yeterli deneyim yoktur.

Geriatrik popülasyon:

65 yaşın üstündeki hastalarda, hastanın fiziksel durumuna bağlı olarak ilk ve sonraki tedavi kürleri sırasında dozaj ayarlaması gerekebilir.

4.3.Kontrendikasyonlar

CARBODEX aşağıdaki durumlarda kontrendikedir.

- Karboplatin ve/veya platin içeren bileşiklere ve ilacın içerdiği herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Şiddetli miyelosüpresyonlu hastalarda,
- Öncesinde mevcut olan şiddetli böbrek yetmezliği (Kreatinin klerensi <30 ml/dak) olan hastalarda,
- Gebe kadınlarda,
- Emzirme döneminde,
- Kanamalı tümörleri olan hastalarda,
- Çocuklarda,
- Sarı humma aşısı ile eşzamanlı kullanım (Bkz. Bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Enjeksiyonluk karboplatin yalnızca kanser kemoterapi ilaçları konusunda deneyimli hekimler tarafından kullanılmalıdır. Kan sayımları ile böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri düzenli

olarak yapılmalı; kemik iliğinin anormal depresyonu ya da anormal böbrek veya karaciğer fonksiyonu görülürse ilaç bırakılmalıdır.

Hematolojik toksisite:

Lökopeni, nötropeni ve trombositopeni doza bağımlı ve doz sınırlayıcıdır. Enjeksiyonluk karboplatin ile tedavi sırasında, periferik kan sayımları sıklıkla ve toksisite durumunda ise iyileşme sağlanana kadar izlenmelidir. En düşük nokta, tek başına karboplatin enjeksiyonu verilen hastalarda ortalama 21. günde, karboplatin enjeksiyonunu diğer kemoterapötik ajanlar ile birlikte alan hastalarda ise 15. günde görülür. Genelde, enjeksiyonluk karboplatinin tek aralıklı dozları lökosit, nötrofil ve trombosit sayımları normale dönene kadar tekrarlanmamalıdır. Tedavi, önceki enjeksiyonluk karboplatin küründen sonra 4 hafta süreyle ve/veya nötrofil sayımı en az 2.000 hücre/mm³ ve trombosit sayımı en az 100.000 hücre/mm³ oluncaya kadar tekrarlanmamalıdır.

Anemi yaygın ve kümülatif şekilde görülerek, çok nadir olarak transfüzyon gerektirir.

Miyelosüpresyonun şiddeti, önceden tedavi görmüş (Özellikle sisplatin ile) ve/veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda artar. Bu hasta gruplarında, ilk enjeksiyonluk karboplatin dozları uygun şekilde azaltılmalı (Bkz. Bölüm 4.2) ve etkileri kürler arasında kan sayımları tekrarlanarak dikkatlice izlenmelidir. Enjeksiyonluk karboplatinin diğer miyelosüpresif tedavi şekilleri ile kombinasyon tedavisi, artırıcı etkileri en aza indirmek üzere dozajlar ve zamanlama bakımından çok dikkatli biçimde planlanmalıdır.

Alerjik reaksiyonlar:

Diğer platin bazlı ilaçlarla olduğu gibi, en çok perfüzyon sırasında görülen alerjik reaksiyonlar ortaya çıkarak, perfüzyonun kesilmesini ve uygun bir semptomatik tedavi uygulanmasını gerektirebilir. Tüm platin bileşikleriyle bazen ölümcül olan çapraz reaksiyonlar bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.8).

Renal toksisite:

Karboplatinin hematopoietik sistem üzerindeki etkileri böbrek fonksiyonu normal olanlara kıyasla böbrek yetmezliği olan hastalarda daha belirgin ve daha uzun sürelidir. Bu riskli grupta karboplatin tedavisi özellikle dikkatli şekilde uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Nörolojik toksisite:

Periferik nörolojik toksisite, parestezi ve osteotendinöz reflekslerde azalmayla sınırlı olacak şekilde genellikle yaygın ve hafif olmakla birlikte, sıklığı 65 yaş üzeri hastalarda ve/veya önceden sisplatin ile tedavi görmüş hastalarda artar. Düzenli aralıklarla izleme ve nörolojik muayeneler gerçekleştirilmelidir.

Böbrek yetmezliği olan hastalara tavsiye edilenlerden daha yüksek dozlarda enjeksiyonluk karboplatin verildiğinde, görme kaybı dahil olmak üzere görme bozuklukları bildirilmiştir. Bu yüksek dozların bırakılmasının ardından birkaç hafta içerisinde görmenin tamamen veya anlamlı derecede iyileştiği görülmüştür.

Geriyatrik kullanım:

Karboplatin ve siklofosfamid ile kombinasyon tedavisinin yer aldığı çalışmalarda, karboplatin ile tedavi edilen hastalarda şiddetli trombositopeni gelişme olasılığı genç hastalardan daha fazla idi. Yaşlılarda böbrek fonksiyonu çoğu kez azaldığından, dozaj belirlenirken böbrek fonksiyonu göz önünde bulundurulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Diğer:

Karboplatin tedavisi sırasında işitme kusurları bildirilmiştir. Ototoksisite, çocuklarda daha belirgin olabilir. Pediyatrik hastalarda, gecikmiş başlangıçlı işitme kaybı vakaları bildirilmiştir. Bu popülasyonda, uzun süreli odyometrik izlem tavsiye edilir.

Karboplatin gibi kemoterapötik ajanlar ile bağışıklığı baskılanmış hastalara canlı veya canlı atenüe aşı uygulaması, ciddi veya ölümcül enfeksiyonlara yol açabilir. Karboplatin verilen hastalara canlı aşı uygulamasından kaçınılmalıdır. Ölü veya inaktive aşılardan kaçınılabilir, ancak bu tür aşılarla yanıt azalabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tümoral hastalıklarda trombotik risk artışı nedeniyle sıklıkla antikoagülan tedavi uygulanır. Hastanın oral antikoagülanlar ile tedavisine kadar verildiğinde, hastalıklar sırasında koagülasyon eğilimindeki değişkenliğin fazla olması ve oral antikoagülan ve antikanser kemoterapi arasındaki etkileşim olasılığı, INR (Uluslararası Normalize Edilmiş Oran) izleme sıklığının artırılmasını gerektirir.

Eşzamanlı kullanım kontrendikasyonu:

- Sarı humma aşısı: Ölümcül yaygın aşı hastalığı riski (Bkz. Bölüm 4.3).

Tavsiye edilmeyen eş zamanlı kullanım

- Canlı atenüe aşilar (Sarı humma haricinde): Sistemik, olasılıkla ölümcül hastalık riski. Bu risk, altta yatan hastalık nedeniyle immün sistemi baskılanmış hastalarda artmıştır.

Bu durumda (Poliomyelit) inaktif aşı kullanılır.

- Fenitoin, fosfenitoin

Sitotoksik ilaç tarafından fenitoinin sindirim sisteminden emiliminde azalma olmasına bağlı olarak konvülsiyonların alevlenme riski veya fenitoinin hepatik metabolizmasının artmasına bağlı olarak sitotoksik ilacın toksisitesinde artış ya da etkinlik kaybı riski.

Dikkat edilmesi gereken eşzamanlı kullanım

- Siklosporin (Ve ekstrapolasyon ile takrolimus ve sirolimus):

Lenfoproliferasyon riski ile birlikte aşırı immünosüpresyon.

- Aminoglikozidler:

Karboplatin ile aminoglikozid antibiyotiklerin eşzamanlı kullanımı, özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda kümülatif nefrotoksisite ve kulak toksisitesi nedeniyle dikkate alınmalıdır.

- Kıvrım diüretikleri

Karboplatin ile kıvrım diüretiklerinin eşzamanlı kullanımı, kümülatif nefrotoksisite ve kulak toksisitesi nedeniyle dikkate alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Kreatinin klerens değerleri <60 ml/dak. olan hastalar, şiddetli miyelosüpresyona (Kemik iliğinin baskılanması) yönelik daha yüksek risk altındadır. Şiddetli lökopeni, nütropeni veya trombositopeni sıklığı aşağıda verilen dozaj tavsiyeleri ile yaklaşık %25 düzeyinde tutulmuştur:

| <u>Kreatinin Klerensi</u> | <u>Başlangıç Dozu (Gün 1)</u> |
|---------------------------|-------------------------------|
| 41-59 mL/dak. | 250 mg/m ² İ.V. |
| 16-40 mL/dak. | 200 mg/m ² İ.V. |

Kreatinin klerensi dakikada 15 mL veya daha az olan hastalarda karboplatin kullanımına ilişkin tedavi tavsiyesine olanak verecek yeterli veriler mevcut değildir.

Yukarıda verilen dozlama tavsiyelerinin tümü, ilk tedavi kürü için geçerlidir. Müteakip dozajlar, hastanın toleransına ve kabul edilebilir miyelosüpresyon düzeyine göre ayarlanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda spesifik dozaj önerilerinin yapılabilmesi için yeterli deneyim yoktur.

4.6.Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar tedavi sırasında hamile kalmamaları konusunda uyarılmalıdırlar ve etkili doğum kontrolü uygulamalıdırlar.

Gebelik dönemi

Karboplatin'in gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

İlacın uygulandığı sıçanlarda organojenez sırasında enjeksiyonluk karboplatinin embriyotoksik ve teratojenik olduğu gösterilmiştir. Hamile kadınlarda kontrollü çalışmalar yürütülmemiştir. Eğer karboplatin hamilelik sırasında kullanılmış ise veya hasta karboplatin kullanırken hamile kalmış ise, hasta, karboplatin tedavisinin fetüs üzerindeki olası zararlı etkileri hakkında bilgilendirilmelidir.

CARBODEX, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Karboplatinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Laktasyon döneminde tedavi gerekli görülüş ise, emzirme sonlandırılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Antineoplastik tedavi gören hastalarda, amenore veya azoospermiye yol açan gonadal süpresyon ortaya çıkabilir. Bu etkiler, doza ve tedavinin uzunluğuna bağlı olup, geri dönüşümsüz olabilir. Tek ajanların etkilerini değerlendirmeyi zorlaştıran, çeşitli antineoplastik ilaç kombinasyonlarının yaygın kullanımı, testis veya over fonksiyon bozukluğu derecesinin tahminini güç hale getirir.

Karboplatin tedavisi uygulanan üreme çağındaki erkek hastalara, tedavi sırasında ve tedaviden sonra en az altı ay süreyle çocuk sahibi olmamaları önerilmelidir. Erkek hastalara ayrıca, karboplatin tedavisinin fertilité üzerinde irreversibl etki yaratma olasılığı nedeniyle tedaviye başlamadan önce spermilerin korunmasına yönelik danışmanlık alması önerilmelidir.

Doğurganlık çağındaki kadınlara karboplatin tedavisi sırasında gebelikten korunmaları gerektiği belirtilmelidir.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilere ilişkin çalışma gerçekteşirilmemiştir.

Bununla birlikte, CARBODEX bulantı, kusma, görme anormallikleri ve ototoksisiteye yol açabileceğinden, hastalar bu olayların araç veya makine kullanımı üzerindeki potansiyel etkisi konusunda uyarılmalıdır.

4.8.İstenmeyen etkiler

Advers reaksiyonların sıklığı, tek ajan olarak enjeksiyonluk karboplatin alan 1,893 hastanın kümülatif veri tabanına ve pazarlama sonrası deneyime dayanmaktadır.

Liste, sistem organ sınıfı, MEdDRA tercih edilen terimi ve aşağıdaki sıklık kategorileri kullanarak ifade edilen sıklık ile verilmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

| Sistem Organ Sınıfı | Sıklık | MedDRA Terimi |
|--|------------|-----------------------------------|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | Yaygın | Enfeksiyonlar* |
| İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (Kistler ve polipler dahil) | Bilinmiyor | Tedaviye bağlı sekonder malignite |

| | | |
|---|------------|---|
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları | Çok yaygın | Trombositopeni, nötropeni, lökopeni, anemi |
| | Yaygın | Hemoraji* |
| | Bilinmiyor | Kemik iliği yetmezliği, febril nötropeni, hemolitik-üremik sendrom |
| Bağışıklık sistemi hastalıkları | Yaygın | Hipersensitivite, anafilaktoid reaksiyon |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | Bilinmiyor | Dehidrasyon, anoreksi, hiponatremi |
| Sinir sistemi hastalıkları | Yaygın | Periferik nöropati, parestezi, osteotendinöz reflekslerde azalma, duyuusal bozukluk, disguzi |
| | Bilinmiyor | Serebrovasküler olay* |
| Göz hastalıkları | Yaygın | Görme bozukluğu Nadir görme kaybı vakaları |
| Kulak ve iç kulak hastalıkları | Yaygın | Ototoksisite |
| Kardiyak hastalıklar | Yaygın | Kardiyovasküler bozukluk* |
| | Bilinmiyor | Kalp yetmezliği* |
| Vasküler hastalıklar | Bilinmiyor | Embolizm*, hipertansiyon, hipotansiyon |
| Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar | Yaygın | Solunum bozukluğu, interstisyel akciğer hastalığı, bronkospazm |
| Gastrointestinal hastalıklar | Çok yaygın | Kusma, bulantı, kusma, karın ağrısı |
| | Yaygın | Diyare, konstipasyon, mukoz membran bozukluğu |
| | Bilinmiyor | Stomatit |
| Deri ve deri-altı doku hastalıkları | Yaygın | Alopesi, cilt hastalığı |
| | Bilinmiyor | Ürtiker, döküntü, eritem, kaşıntı |
| Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları | Yaygın | Kas iskelet sistemi hastalığı |
| Böbrek ve idrar yolu hastalıkları | Yaygın | Ürojenital hastalık |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Yaygın | Asteni |
| | Bilinmiyor | Enjeksiyon yeri nekrozu, enjeksiyon yeri reaksiyonu, enjeksiyon yeri ekstrevasyonu, enjeksiyon yeri eritemi, halsizlik |
| Araştırmalar | Çok Yaygın | Kreatinin renal klerensinde azalma, kanda üre artışı, kanda alkalin fosfataz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, anormal karaciğer fonksiyon testi, kanda sodyum azalması, kanda potasyum azalması, kanda kalsiyum azalması, kanda magnezyum azalması. |
| | Yaygın | Kanda bilirubin artışı, kanda kreatinin artışı, kanda ürik asit artışı |

* <%I oranında ölümcül, <%I oranında ölümcül kardiyovasküler olaylar kalp yetmezliği, embolizm ve serebrovasküler olay kombinasyonunu içerir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Miyelotoksisite karboplatinin doz kısıtlayıcı toksisitesidir. Başlangıç değerleri normal olan hastalarda, $50.000/\text{mm}^3$ altındaki trombosit sayımları ile hastaların %25'inde trombositopeni, $1.000/\text{mm}^3$ altındaki granülosit sayımları ile hastaların %18'inde nötropeni ve $2.000/\text{mm}^3$ altındaki beyaz kan hücresi sayımları ile hastaların %14'ünde lökopeni ortaya çıkmıştır. En düşük nokta genellikle gün 21'de ortaya çıkar. Enjeksiyonluk karboplatinin diğer miyelosüpresif bileşikler veya tedavi şekilleriyle kombinasyonu, miyelosüpresyonu kötüleştirebilir.

Miyelotoksisite, özellikle sisplatin ile önceden tedavi görmüş hastalarda ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha şiddetli görülür. Performans durumu düşük olan hastalarda da lökopeni ve trombositopeni artışı gözlenmiştir. Bu etkiler, genellikle geri dönüşümlü olmakla birlikte, karboplatin verilen hastaların sırasıyla %4 ve %5'inde enfeksiyöz ve hemorajik komplikasyonlara yol açmıştır. Bu komplikasyonlar, hastaların %1'den daha azında ölüm vakasıyla sonuçlanmıştır.

Normal başlangıç değerleri olan hastaların %15'inde, 8 g/dL'nin altındaki hemoglobin değerleri ile anemi gözlenmiştir. Anemi insidansı, karboplatin enjeksiyonuna artan maruziyet ile birlikte artış gösterir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Ürün enjekte edildikten sonraki dakikalarda, bazen ölümcül olan anafilaktik reaksiyonlar ortaya çıkabilir: Yüz ödemi, dispne, taşikardi, düşük kan basıncı, ürtiker, anafilaktik şok, bronkospazm.

Sinir sistemi hastalıkları

Enjeksiyonluk karboplatin verilen hastaların %4'ünde periferik nöropati (Çoğunlukla parestezi ve osteotendinöz reflekslerde azalma) ortaya çıkmıştır. 65 yaş üzeri hastalar, önceden sisplatin ile tedavi görmüş hastalar ve enjeksiyonluk karboplatin ile uzun süreli tedavi alan hastalar yüksek risk altındadır.

Hastaların %1'inde klinik olarak anlamlı duyuşal bozukluklar (Görme bozuklukları ve tat değişiklikleri) meydana gelmiştir.

Nörolojik yan etkilerin genel sıklığı, enjeksiyonluk karboplatini kombinasyon halinde alan hastalarda artmıştır. Bu, daha uzun kümülatif maruziyet ile de ilgili olabilir.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yüksek frekans aralığındaki (4.000-8.000 Hz) duyma kaybı ile konuşma aralığı dışındaki işitme bozuklukları, %15'lik bir frekans ile bir seri odiyometrik incelemeler ile bulunmuştur. Hipoakuzinin çok seyrek olguları raporlanmıştır.

Daha önce sisplatin ile tedavi edilen ve bu şekilde tedavi ile ilişkili işitme kaybı gelişen hastalarda, karboplatin ile tedavi sırasında bazen duyma fonksiyonunda daha ileri bir alevlenme meydana gelmektedir.

Gastrointestinal hastalıklar

Hastaların %65'inde kusma meydana gelmiş olup, bunların üçte biri şiddetli düzeydedir. İlave olarak hastaların %15'inde bulantı meydana gelmiştir. Önceden tedavi görmüş hastaların (Özellikle önceden sisplatin ile tedavi edilen hastalar) kusmaya daha çok eğilimli olduğu görülmüştür. Bulantı ve kusma genellikle tedaviden sonraki 24 saat içinde kaybolur ve antiemetik ilaçlara yanıt verir ve bu ilaçlarla önlenir. Kusma daha çok enjeksiyonluk karboplatin ile diğer emetojenik bileşiklerin kombinasyonunda meydana gelir.

Diğer gastrointestinal şikayetler, hastaların %8'inde ağrı ve hastaların %6'ında diyare ve konstipasyonu içermektedir.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Karboplatin enjeksiyonu yüksek hacimli sıvı hidrasyonu ve/veya zorunlu diürez olmadan verilmiş olmasına karşın, normal dozlarda verildiğinde, seyrek olarak anormal böbrek fonksiyonu gelişmiştir. Hastaların %6'sında serum kreatinin yüksekliği, %14'ünde kan üre azotu yüksekliği ve %5'inde ürik asit yüksekliği ortaya çıkmıştır. Bunların çoğu hafif ve hastaların yaklaşık yarısında geri dönüşümlüdür. Kreatinin klerensinin, karboplatin enjeksiyonu verilen hastalarda en hassas böbrek fonksiyonu olduğu kanıtlanmıştır. Karboplatin enjeksiyon tedavisi sırasında, başlangıç değeri 60 mL/dak. veya daha fazla olan hastaların %27'sinde kreatinin klerensinde bir azalma meydana gelmiştir.

Araştırmalar

Hastaların %29'unda serum sodyum, %20'sinde serum potasyum, %22'sinde serum kalsiyum ve %29'unda serum magnezyum değerlerinde azalma görülmüştür. Özellikle, erken hiponatremi vakaları bildirilmiştir. Elektrolit kayıpları minör düzeydedir ve genellikle klinik semptom olmadan seyreder.

Normal başlangıç değerleri olan hastaların %5'inde toplam bilirubin, %15'inde SGOT ve %24'nde alkalen fosfataz yüksekliği gibi karaciğer fonksiyonunda değişiklik gözlenmiştir. Bu değişiklikler genel olarak hafif ve hastaların yaklaşık yarısında geri dönüşümlü olmuştur.

Yüksek dozlarda karboplatin verilen ve otolog kemik iliği nakli yapılan sınırlı hastagruplarında, karaciğer fonksiyon testlerinde ciddi yükselme meydana gelmiştir.

Yüksek doz karboplatin verililişinden sonra, akut fulminan karaciğer hücre nekrozu vakaları gözlenmiştir.

Diğer istenmeyen etkiler:

Karboplatin içeren sitostatik kombinasyon tedavilerinden sonra sekonder akut maligniteler bildirilmiştir.

Nadiren alopesi, uşme ile ateş, mukozit, asteni, halsizlik ve disguzi bildirilmiştir.

İzole vakalarda, hemolitik-üremik sendrom ortaya çıkmıştır.

İzole kardiyovasküler olay (Kalp yetmezliği, embolizm) vakalarının yanı sıra izole serebrovasküler olay vakaları bildirilmiştir.

Hipertansiyon vakaları bildirilmiştir.

Lokal reaksiyonlar:

Enjeksiyon yerinde reaksiyonlar (Yanma, acı, kızarma, şişme, ürtiker, ekstrevasiyon ile birlikte nekroz) bildirilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Karboplatin için spesifik bir antidot yoktur. Aşırı doz, böbrek, karaciğer ve işitme hasarına ve ya da miyelosupresyona neden olabilir. Tavsiye edilenden daha yüksek enjeksiyonluk karboplatin dozları, görme kaybına neden olmaktadır (Bkz. Bölüm 4.4).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ilaçlar (Platin Bileşikleri)

ATC kodu: L01XA02

Karboplatin, sitotoksik inorganik bir ağır metal kompleksidir. Karboplatin DNA bağlayıcıdır ve zincir içi ve zincirler arası çapraz bağlanma yaparak DNA sentezini inhibe eder. Hayvan çalışmalarında, sürekli olarak sisplatin ile çapraz direnç ortaya çıkmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

İntravenöz uygulamadan sonra, değişmemiş karboplatinin, ultrafitre olan platinyum ve total platinyum içeriğinin maksimum plazma konsantrasyonu ve EAA (Eğri altı alan) değeri uygulanan doz ile lineerlik gösterir.

Dağılım:

Kısa süreli (<1 saat) infüzyon şeklinde uygulamadan sonra, plazma konsantrasyonları ilk fazın kinetiğine göre iki fazda azalır. Protein bağlanmamış, değişmemiş karboplatin ve platinyumun başlangıç yarılanma ömrü ($T_{\alpha} \frac{1}{2}$) 90 dakika ve toplam platinyum için 100 dakikadır. Protein bağlanmamış platinyumun terminal yarılanma ömrü ($T_{\beta} \frac{1}{2}$) 6 saat ve toplam platinyum için 24-40 saattir.

Tekrarlanan uygulamalardan sonra (5 gün, intravenöz olarak uygulanan karboplatin tek dozları) plazmada platinyum birikimi olmamaktadır. İlk uygulama günündeki farmakokinetik parametreler, 2-5 günlük uygulamalardan sonrakilerle hemen hemen aynıdır.

Eliminasyon:

Karboplatin plazma proteinlerine dozlama sonrası 4.saatte %20-25 oranında bağlanır ve 24.saatte bu oran %90'dan büyüktür. Karboplatin esas olarak böbrekler yoluyla atılmaktadır. Uygulanan dozun %60-80'i 24 saatte idrara geçmektedir.

Karboplatinin eliminasyon oranı temel olarak renal filtrasyon oranına bağlıdır. Böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda karboplatin dozajı klerensteki azalmaya göre azaltılmalıdır, aksi takdirde karboplatinin miyelosupresif etkisi artar.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Klinik öncesi çalışmalarda, karboplatinin sitotoksik, mutajenik ve embriyotoksik olduğu gösterilmiştir. Ürün esas olarak Avrupa Birliği ülkelerindeki ruhsatlanmış diğer ürünlere benzerdir. Bu tıbbi ürünün kullanımı iyi bir şekilde bilinmektedir ve etkinliği çeşitli yayınlar tarafından kanıtlanmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Karboplatinin antineoplastik aktivitesinde azalmayı ve çözelti oluşma riskini azaltmak için, enjeksiyonluk karboplatine temas edebilecek alüminyum parçalar içeren iğneler, şırıngalar, kateterler ve intravenöz infüzyon setleri hazırlama veya uygulama için kullanılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C' nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır.

Ürünün seyreltikten sonraki saklama koşulları ve raf ömrü için Bölüm 6.6'ya bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her kutuda kauçuk tıpa üzerine plastik diskli flip-off alüminyum geçme kapaklı bir adet, tek kullanımlık amber renkli Tip I cam flakon vardır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tek bir kullanım içindir.

CARBODEX ve diğer sitotoksik ilaçların hamile kadınlarla temasından ve hamile personel tarafından uygulanmasından, taşınmasından sakınılmalıdır.

İnfüzyon çözeltisinin hazırlanmasında ve atılmasında sitotoksik ilaçların kullanımı konusunda eğitilmiş sağlık görevlileri görev almalıdır. Uygulama için özel bir hazırlama alanı

ayrılmalıdır. Personel için uygun kıyafet, maske, koruyucu gözlük ve eldiven temin edilmelidir.

Kullanılmayarak arta kalan çözelti atılmalıdır.

İlacın veya kontamine maddelerin imhası:

Atık yakımı: 1000°C

Kimyasal: Büyük hacimdeki sularla seyreltilir; 48 saat bekletilir.

Cilt ile temas: Su ile yıkanır.

Sıvı atıklar, bol su ile yıkanmalıdır.

CARBODEX infüzyon çözeltisinin hazırlanmasında ve hem artan tıbbi ürünün hem de artan diğer çözücü ve çözeltilerin tamamının atılmasında sitotoksik ilaçlar için kullanılan standart prosedürler ve zararlı atıkların imha edilmesi için yürürlükte olan yasal gereklilikler göz önünde tutulmalıdır ve bu gerekliliklere uygun olarak imha edilmelidirler. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Ürünün seyreltilmesine ilişkin talimatlar:

CARBODEX seyreltilmeden kullanılmamalıdır.

Çözelti %5 glukoz çözeltisi veya %0.9 sodyum klorür çözeltisi ile seyreltilir.

Mikrobiyolojik açıdan, seyreltilen çözelti derhal kullanılmalıdır. Hemen kullanılması planlanmıyorsa çözeltinin uygun şekilde saklanmasından kullanıcı sorumludur (seyreltme kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmadığı sürece 2-8°C’de en fazla 24 saat süreyle saklanmalıdır).

Bu işlem aseptik koşullarda yapıldığında aşağıdaki stabilite verileri (fiziksel ve kimyasal) seyreltilmiş çözelti için geçerlidir:

| Taşıyıcı çözelti | Karboplatin Konsantrasyonu (mg/ml) | Koşullar | Stabilite Süresi (saat) |
|------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| %5 glukoz çözeltisi | 0.4-2 | Oda sıcaklığı/ ışıktan koruyunuz | 72 |
| %0.9 sodyum klorür çözeltisi | 2 | 2-8 °C/ ışıktan koruyunuz | 24 |

Bununla birlikte %0.9 sodyum klorür çözeltisi ile seyreltilen infüzyonluk çözeltinin seyreltikten hemen sonra kullanılması önerilmektedir.

Karboplatin sadece intravenöz yolla kullanıma yöneliktir. Çözelti kısa süreli (15 ila 60 dakika) intravenöz infüzyonla uygulanmalıdır.

Karboplatin alüminyumla reaksiyona girdiğinden alüminyum içeren infüzyon malzemeleri, enjektörler ve enjeksiyon iğneleri ile kullanılmamalıdır. Kullanıldığı takdirde çökelmeye neden olduğundan antincoplastik aktivitenin azalmasına yol açmaktadır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No: 1 34303 Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0 212 692 92 92

Fax: 0 212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

225/31

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.06.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

07.08.2013