# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CARMEN 150 mg/15 ml I.V. Enjeksiyonluk Çözelti içeren Flakon

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:**
Her 1 mL'sinde 10 mg karboplatin.

**Yardımcı madde(ler):**
Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

## 3. FARMASÖTİK FORM

15 mL I.V. enjeksiyonluk çözelti içeren flakon
Hemen hemen renksiz, berrak çözelti.

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1. Terapötik endikasyonlar

CARMEN enjeksiyonluk çözelti tek başına veya diğer antineoplastik ilaçlarla aşağıdaki malign tümörlerin tedavisinde endikedir:

- Epitelyal kaynaklı over kanseri,
- Küçük hücreli akciğer kanseri,
- Skuamöz hücreli baş-boyun kanseri,
- Lokal nüks veya uzak metastaz varlığında serviks kanserinde palyatif tedavisinde.

### 4.2. Pozoloji ve Uygulama Şekli

**Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:**
Yetişkinlerde:
Böbrek fonksiyonu normal olan ve daha önce tedavi uygulanmamış erişkin hastalar için önerilen karboplatin dozu, kısa süreli infüzyonla (15 ila 60 dakika) intravenöz yolla tek doz şeklinde uygulanan karboplatin 400 mg/m² vücut yüzey alanı şeklindedir. Alternatif olarak, bu dozu belirlemede aşağıda verilen Calvert formülü kullanılabilir.

Calvert formülü:

Total doz (mg) = (hedef EAA *) x (GFR {glomerüler filtrasyon hızı} + 25)

| Hedef EAA | Planlanan Kemoterapi | Hasta Tedavi Durumu |
|---|---|---|
| 5-7 mg/ml dak | Monoterapi olarak karboplatin | Daha önce tedavi uygulanmamış |
| 4-6 mg/ml dak | Monoterapi olarak karboplatin | Daha önce tedavi uygulanmış |

| | | |
|---|---|---|
| 4-6 mg/ml dak | Karboplatin +Siklofosfamid | Daha önce tedavi uygulanmamış |

Not: Calvert formülü ile toplam karboplatin dozu mg/$m^2$ cinsinden değil, mg olarak hesaplanmaktadır.

Aşağıdaki rejimlerle daha önce yoğun tedavi uygulanan hastalarda Calvert formülü kullanılmamalıdır:
- Mitomisin C,
- Nitrozüre,
- Doksorubisin/siklofosfamid/cisplatin ile kombinasyon tedavisi,
- 5 veya daha fazla farklı etkin madde ile kemoterapi,
- 20 x 20 veya birden fazla alana odaklanan ≥ 4,500 rad radyoterapi.

400 mg/m² vücut yüzey alanı karboplatin dozu yalnızca hematopoietik sistem, böbrekler ve sinir sistemi fonksiyonları normal olan hastalarda veya bu organların fonksiyonunun normale çekilmesinden sonra uygulanmalı veya tekrarlanmalıdır.

Tedavi kürleri bir önceki kürle en az 4 hafta arayla ve/veya platelet sayımı ≥ 100,000/µl ve lökosit sayımı ≥ 4,000/µl düzeyine gelene kadar uygulanmamalıdır.

Daha önce miyelosüpresif tedavi ve/veya radyoterapi uygulanması veya anlamlı ölçüde düşük performans durumu gibi risk faktörleri olan hastalar için, başlangıç karboplatin dozunun 300-320 mg/m² vücut yüzey alanına düşürülmesi önerilmektedir.

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

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

Karboplatin enjeksiyonluk %5 dekstroz veya enjeksiyonluk %0.9 sodyum klorür ile 0.5 mg/mL gibi düşük konsantrasyonlara kadar seyreltilebilir.

Hazırlanan karboplatin çözeltileri oda sıcaklığında (25°C) 8 saat süreyle stabildir. Formülasyon antibakteriyel koruyucu içermediğinden, karboplatin çözeltilerinin sulandırıldıktan 8 saat sonra atılmaları önerilmektedir.

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

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

**Böbrek yetmezliği:**
Böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 60 ml/dak) karboplatin dozu azaltılmalı ve glomerüler filtrasyon hızına göre ayarlanmalıdır.

Temelde karaciğer ve böbrek fonksiyonu, kan sayımları, elektrolit ve platelet parametrelerinin sıklıkla izlenmesi gerekmektedir.

30-60 ml/dak glomerüler filtrasyon hızında ilk platelet sayımına bağlı olarak karboplatin aşağıdaki doza ayarlanmalıdır:

| Başlangıç platelet sayımı | Toplam Karboplatin Dozu |
|---|---|
| > 200.000/µl | 450 mg |
| 100.000-200.000/µl | 300 mg |

30 ml/dak düzeyinin altındaki glomerüler filtrasyon hızında CARMEN kullanılmamalıdır.

Yukarıda belirtilen başlangıç dozuna alternatif olarak, böbrek fonksiyonunun dikkate alındığı Calvert formülü aracılığıyla da dozaj belirlenebilir. Bu yöntem böbrek fonksiyonundaki bireysel farklılıklar nedeniyle doz aşımı veya yetersiz doz riskini düşürmektedir.

**Karaciğer yetmezliği:**
Yüksek dozlarda karaciğer enzimlerinde ciddi anormallikler yapabileceğinden bu tür hastalarda karaciğer fonksiyonları ile ilgili parametrelerinin sıklıkla izlenmesi gerekmektedir.

**Pediatrik popülasyon:**
Çocuklarda spesifik dozaj önerilerinin yapılabilmesi için yeterli deneyim yoktur.

**Geriyatrik popülasyon:**
65 yaşın üzerindeki hastalarda, hastanın fiziksel durumuna bağlı olarak ilk ve sonraki tedavi kürleri sırasında dozaj ayarlaması gerekebilir.

## 4.3. Kontrendikasyonlar

CARMEN 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 (glomerüler filtrasyon hızı < 30 ml/dak) olan hastalarda,
- Gebe kadınlarda,
- Emzirme döneminde,
- Kanamalı tümörleri olan hastalarda,
- Çocuklarda.

Hafif böbrek yetmezliği vakalarında doz ayarlaması ile kullanım sağlanabilir. (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli)

## 4.4. Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri

Tedaviye başlamadan ve her tedavi küründen önce kan sayımı yapılmalı ve elektrolit, platelet ve ayrıca karaciğer ve böbrek fonksiyonu kontrol edilmelidir.

Gerektiğinde dozaj ayarlaması yapılması amacıyla, özellikle diğer miyelosüpresif ilaçlarla kombinasyon tedavisinde tedavi uygulanmayan aralıkta platelet ve kan sayımı parametrelerinin yakından izlenmesi önerilmektedir.

Düzenli aralıklarla böbrek fonksiyonu kontrol edilmeli ve nörolojik değerlendirmeler yapılmalıdır.

CARMEN'in 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.

Anafilaksi dahil alerjik reaksiyon riski, daha önce platin içeren diğer ilaçlarla tedavi uygulanan hastalarda artmaktadır (bkz: Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonu azalmış olabilir. Gerektiğinde dozun belirlenmesi için bu durum dikkate alınmalıdır (bkz: 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Karboplatin yalnızca kanser ilaçlarıyla tedavi konusunda deneyimli hekimler tarafından uygulanmalıdır.

Karboplatin mutajenik ve potansiyel olarak karsinojenik bir maddedir. Seyreltme ve uygulama için tehlikeli maddelerin güvenli kullanımına ilişkin önlemler alınmalıdır. Seyreltme uygun koruyucu giysiler, tek kullanımlık laboratuar önlüğü ve maskeler kullanan eğitimli personel tarafından yapılmalıdır.

## 4.5. Diğer İlaçlarla Etkileşim ve Diğer Etkileşim Türleri

Karboplatin ile diğer miyelosüpresif bileşikler birlikte uygulanırken karboplatin ve/veya diğer bileşiklerin miyelosüpresif etkisi artabilir.

Karboplatin tedavisi sırasında nefrotoksik ve/veya ototoksik ilaçların (örn, aminoglikozidler, kıvrım diüretikler) uygulanması bu ilaçların organ toksisitesini artırabilir.
Karboplatin ve fenitoin'in eşzamanlı kullanımı ile serum fenitoin düzeylerinde, nöbet nüksüne neden olan ve daha yüksek fenitoin dozları uygulanmasını gerektiren bir düşüş meydana gelmiştir. Bu nedenle fenitoin dozunun zamanında ayarlanması ile nöbet nüksünün önlenmesi için, serum fenitoin düzeyleri tedavi sırasında düzenli olarak izlenmelidir. Gerekirse fenitoin dozu tedavinin kesilmesinden sonra yeniden ayarlanmalıdır.

Teorik olarak karboplatin'in antineoplastik aktivitesinde bir düşüşe neden olabileceğinden, karboplatin ve kompleks oluşturan maddelerin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Bununla birlikte hayvan deneylerinde veya klinik çalışmalarda dietilditiyokarbamat ile karboplatin'in antineoplastik aktivitesi değişmemiştir.

## 4.6. Gebelik ve Laktasyon

**Genel tavsiye:**
Gebelik kategorisi D'dir.

**Çocuk Doğurma Potansiyel Bulunan Kadınlar / Doğrum Kontrolü (Kontrasepsiyon):**
Karboplatin'in gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar tedavi sırasında hamile kalmamaları konusunda uyarılmalıdırlar.

CARMEN, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

**Gebelik Dönemi:**
İnsanlarda embriyotoksik ve teratojenik etkilere ilişkin deneyim mevcut değildir.
Tedavi sırasında gebe kalan kadınlar için genetik danışmanlık sağlanmalıdır.
Gebelik sırasında tedavi uygulanması açık bir biçimde gerekliyse, karboplatin tedavisinin fetüs üzerindeki zararlı etkilerine ilişkin tıbbi danışmanlık sağlanmalıdır.

**Laktasyon Dönemi:**
Karboplatin'in anne sütüne geçip geçmediğine ilişkin herhangi bir çalışma yapılmadığından karboplatin tedavisi sırasında bebeklerin emzirilmesi kontrendikedir.

**Üreme Yeteneği / Fertilite:**
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 fertilite üzerinde irreversibl etki yaratma olasılığı nedeniyle tedaviye başlamadan önce spermlerin korunmasına yönelik danışmanlık alması önerilmelidir.
Etkin kontrasepsiyon ve seksüel sakınma önerilmektedir.
Doğurganlık çağındaki kadınlara karboplatin tedavisi sırasında gebelikten korunmaları gerektiği belirtilmelidir.

## 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Karboplatin araç ve makine kullanma yeteneğini dolaylı şekilde etkileyen bulantı ve kusmaya neden olabilir.

## 4.8. İstenmeyen etkiler
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥1/10000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

**Kan ve lenf sistemi hastalıkları**
*Çok yaygın:* Lökopeni, trombositopeni, anemi, nötropeni.

**Bağışıklık sistemi hastalıkları**
*Yaygın:* Döküntü, ürtiker, prürit, ateş gibi alerjik reaksiyonlar
*Seyrek:* Anaflaktik şok, bronkospazm, hipotansiyonun eşlik ettiği aşırı duyarlılık reaksiyonları

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları**
*Çok yaygın:* Hiponatremi

**Sinir sistemi hastalıkları**
*Yaygın:* Periferik polinöropati, iğnelenme hissi, uyuşukluk ve/veya derin tendon refleksleri
*Yaygın olmayan:* Disgözi, merkezi sinir sistemi semptomları

**Göz hastalıkları**
*Seyrek:* Görme kaybının eşlik ettiği geçici görme bozuklukları

**Kulak ve iç kulak hastalıkları**
*Çok yaygın:* standart odyogram ile belirlenen yüksek frekansta (4,000- 8,000 Hz) duyma kaybı, konuşma frekansı aralığının dışında duyma keskinliğinde bir azalma.
*Yaygın:* Tinnitus (kulak çınlaması)

**Gastrointestinal hastalıkları**
*Çok yaygın:* Bulantı, kusma, gastrointestinal bozukluklar
*Yaygın:* Konstipasyon, diyare, abdominal ağrı
*Bilinmiyor:* Anoreksi

**Hepato-bilier hastalıkları**
*Çok yaygın:* Karaciğer enzimlerinde geçici artışlar, alkalen fosfotaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı.
*Yaygın:* Serum bilirubin

**Deri ve derialtı doku hastalıkları**
*Yaygın:* Alopesi

**Böbrek ve idrar hastalıkları**
Çok yaygın: Azalmış kreatinin klerensi, artmış kan üre azotu ve artmış ürik asit.
Yaygın: Artmış serum kreatinin

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**
Çok yaygın: Asteni
Yaygın: Enjeksiyon yeri reaksiyonları, yanma hissi, ağrı, eritem, ürtiker, şişme

### 4.9. Doz Aşımı ve Tedavisi
İntravenöz yolla uygulanan 1.600 mg/m$^2$ vücut yüzey alanı karboplatin dozuna kadar granülositopeni, trombositopeni ve anemi ile yaşamı tehdit eden hematolojik yan etkiler gözlenmiştir.

Ayrıca aşağıdaki non-hematolojik yan etkiler meydana gelmiştir:
Baş ağrısı, eritem ve şiddetli enfeksiyonlarla birlikte glomerüler filtrasyon hızının %50'ye düşmesi, nöropati, ototoksisite, görme kaybı, hiperbilirubinemi, mukozit, diyare, bulantı ve kusma ile birlikte böbrek yetmezliği gözlenmiştir. Vakaların büyük bir kısmında duyma bozukluğu geçici ve reversibl nitelikteydi.
Karboplatin için spesifik bir antidot yoktur.

Hematolojik yan etkilerde kemik iliği nakli ve transfüzyonlar (platelet, kan) uygun tedavi yöntemleri olabilir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ilaçlar (Platin Bileşikleri)
ATC kodu: L01XA02

Karboplatin ağır metal kompleksleri grubuna ait bir platin türevi olan antineoplastik ve sitotoksik bir maddedir.

Karboplatin"in sitotoksik etkisi DNA"nın matris fonksiyonunu etkileyecek şekilde platin bağlanması aracılığıyla tek ve çift sarmallı DNA çapraz bağlarının oluşumundan kaynaklanmaktadır.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

**Genel özellikler**
Karboplatin"in insanlardaki kinetik özellikleri 2 kompartmanlı açık birinci derece modelle açıklanabilir.

Emilim:
Uygulama yeri açısından (intravenöz) ilaç direkt kana karışır.

Dağılım:
Karboplatin plazma proteinlerine bağlanmaz. Ancak uygulamadan sonraki ilk 4 saat dozun %20-25"ine kadar olan kısmı platin şeklinde proteine bağlanır ve 24 saat sonra proteine bağlanma oranı >%90"dır.
Beş gün üzerinde kısa süreli intravenöz infüzyonla çoklu karboplatin uygulaması şeklinde yapılan tekrarlı dozlamalarda plazmada platin birikimi gözlenmemiştir.
Uygulamanın 1. günündeki farmakokinetik parametreler temelde 2. ve 5. günlerdeki parametrelerle aynıdır.

Biyotransformasyon:
Karboplatin"in kısa süreli infüzyonla (<1 saat) intravenöz yolla uygulanmasından sonra plazma düzeyi bifazik şekilde katlanarak düşmüştür.
$t_{1/2\alpha}$ süresi değişmemiş karboplatin ve filtre edilebilen platin için 90 dakika ve platin için 100 dakikadır. $t_{1/2\beta}$ süresi filtre edilebilen platin için 6 saat ve platin için 24-40 saattir.

Eliminasyon:
Karboplatin temelde böbrek yoluyla elimine edilmektedir. Uygulanan platin dozunun 24 saat sonra %60-80"i idrarda geri kazanılmaktadır.
Karboplatin için filtre edilebilen platin"in toplam vücut klerensi, renal klerensi ve idrarla atılım düzeyi kreatinin klerensi ile korelasyon göstermektedir. Dolayısıyla karboplatin eliminasyonu temelde glomerüler filtrasyon hızına bağlıdır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Karboplatin doğrusal farmakokinetik profil göstermektedir.

**Hastalardaki Karakteristik Özellikler**
Böbrek yetmezliği: Karboplatin"in miyelosüpresif etkisi filtre edilen platin"in konsantrasyon zaman eğrisi altındaki alanına bağlı olduğundan, böbrek yetmezliği olan hastalara azalan klerense göre daha düşük bir doz verilmelidir.

## 5.3. Klinik Öncesi Güvenlilik Verileri

Akut ve kronik toksisite
Beş günlük aşan sürede intravenöz yolla tek ve çoklu doz uygulamadan sonra farelerdeki letal dozlar aşağıdaki tabloda özet halinde sunulmaktadır:

| | İntravenöz yolla tekli doz | | İntravenöz yolla günlük uygulama 5 günlük sürede | |
|---|---|---|---|---|
| | mg/kg vücut yüzey alanı | ($mg/m^2$) | mg/kg vücut yüzey alanı | ($mg/m^2$) |
| LD 10 | 123 | (369) | 37.7 | (113) |
| LD 50 | 149 | (448) | 40.3 | (139) |
| LD 90 | 182 | (542) | 56.9 | (171) |

Letal dozların uygulanmasından sonra fare ve sıçanlarda kilo kaybı, bağırsak mukozasında enflamasyonun eşlik ettiği kanlı diyare, nazofarengeal kanama, gözlerde şişme ve letarji gözlenmiştir.

LD50 düzeyinde karboplatin fare ve sıçanlarda lökosit ve granülosit sayısında azalma ile birlikte anemiye neden olmuştur. Sıçanlarda kemik iliğinde miyelosit düzeyinde bir artışla miyelosit/eritrosit oranında bir değişiklik tespit edilmiştir. LD50 dozunun uygulanmasından sonra fare ve sıçanlarda serum üre azot düzeyinde %248 ve %48‟lik bir artış gözlenmiştir. Bunun aksine LD50 dozunun %75‟inde farelerde serum üre azot düzeyinde herhangi bir artış meydana gelmemiştir.

LD50 dozunun uygulanmasından sonra sıçan böbreklerinde histopatolojik değişiklikler tespit edilmemiştir. Sıçanlarda ve anestezi altındaki köpeklerde sırasıyla 300 $mg/m^2$ vücut yüzey alanı ve 400 $mg/m^2$ vücut yüzey alanı dozunda intravenöz yolla tek doz şekilde uygulanan karboplatin MSS ve kardiyovasküler sistemde herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır.

Köpeklerde karboplatin için aşağıdaki toksik ve toksik olmayan dozlar gösterilmiştir:

| Günlük intravenöz uygulama 5 günü aşan sürelerde | mg/kg vücut yüzey alanı | ($mg/m^2$ vücut yüzey alanı) |
|---|---|---|
| Toksik olmayan en yüksek doz (HNTD) | 1.5 | (30) |
| Düşük toksik doz (TDL) | 3 | (60) |
| Yüksek toksik doz (TDH) | 6 | (120) |
| Letal doz (LD) | 12 | (240) |

Köpeklerde letal karboplatin dozu anoreksi, kusma, şiddetli bağırsak kanaması ve kanlı diyareye neden olmuştur. TDH dozunun uygulanmasından sonra aynı ancak daha az şiddetli yan etkiler gözlenmiştir.

TDH dozunda karboplatin uygulanmasından sonraki 16 ila 23. günler arasında reverzibl lökositopeni, retikülositopeni ve trombositopeni meydana gelmiştir. Uygulamadan 30 gün sonra hematolojik parametrelerin ilk değerlerine yeniden erişilmiştir. Ayrıca hemoglobin, eritrosit ve hematokrit düzeylerinde önemsiz bir azalma tespit edilmiştir. LD dozunun uygulanmasından sonra karboplatin‟in miyelosüpresif etkisi benzerdi veya daha belirgindi. TDH dozunda karboplatin AP ve SGPT düzeylerinde reversibl bir artışa neden olmuştur.

Bu enzimlerdeki artışın yanı sıra LD uygulamasını takiben serum kreatinin ve serum üre nitrojen düzeylerinde artış ve ayrıca plazma elektrolitlerinde (K+, Mg++) bir azalma belirlenmiştir. LD dozunda karboplatin böbreklerde (nefroz) ve kemik iliğinde (hipersellülarite) histopatolojik değişikliklere neden olmuştur.

Karaciğerde TDH uygulamasından sonra hepatosit değişiklikleri gözlenmiştir. Dişi köpeklerde LD dozunda karboplatin uygulamasından sonra overlerde atrofi gözlenmiştir.

Karboplatin için en düşük emetik doz günde 120 mg/$m^2$ vücut yüzey alanı şeklindedir.

Kobaylarda 21 günlük bir çalışmada sırasıyla 28 ve 56 mg/$m^2$ vücut yüzey alanı karboplatin dozu ile yapılan bir çalışmada, Preyer refleksinde azalma ve ototoksisite belirtisi olarak herhangi bir histolojik korelasyon görülmemiştir. Bununla birlikte klinik çalışmalar sırasında ototoksisite belirtileri gözlenmiştir

Mutajenik etki ve tümorijenik potansiyel
Hücre kültüründe mutajenik etkiler ve kromozomal aberasyon tespit edilmiştir. Bu verilere göre karboplatin'in genotip değişikliğine neden olduğu ve karsinojenik etkileri olduğu düşünülmelidir.

Karsinojenisiteye ilişkin uzun süreli çalışma yapılmamıştır.

Üreme toksisitesi
Karboplatin gebeliğin 6-15. günleri arasında 25 sıçana intravenöz yolla 12, 24, 36 veya 48 mg/m² vücut yüzey alanı dozlarında uygulanmıştır. Aynı sayıda bir kontrol grubunda vücut ağırlığına göre 2 ml/kg fizyolojik sodyum klorür çözeltisi uygulanmıştır. 21 günlük inceleme periyodu sırasında tedavi grubunda veya kontrol grubundaki hayvanların hiçbirisinde mortalite gözlenmemiştir.

Ardışık 9 günde günlük 36 mg/m² vücut yüzey alanı ve 48 mg/m² vücut yüzey alanı dozlarında karboplatin uygulanan hayvanlardan oluşan gruplarda düşük oranı sırasıyla %14 ve %87 idi.

Yem tüketimi ve kilo artışı daha düşük dozlar uygulanan sıçanlar ve kontrol grubundaki sıçanlara kıyasla 36 mg/$m^2$ vücut yüzey alanı ve 48 mg/$m^2$ vücut yüzey alanı dozlarında karboplatin uygulanan dişi sıçanlarda daha az belirgindi. Tedavi grubunda fetüslerin internal ve eksternal organlarında anomaliler gözlenmiştir. Serebral ventrikül boyutunda artış, abdominal kavitede hernia ve tümör ve kalpte dislokasyon tespit edilmiştir. Bu değişiklikler 24 mg/$m^2$ vücut yüzey alanı dozunun uygulandığı hayvanlardaki fetüslerde yaygın olmayan şekilde gözlenmiş olup ikinci en yüksek doz düzeyinin uygulandığı grupta daha sık meydana gelmiştir. En yüksek karboplatin dozunun uygulandığı sıçanlardan oluşan grupta sadece üç fetüs incelenebilmiş ve herhangi bir anomali tespit edilmemiştir.

İskelette deformiteler ve gelişim bozuklukları ve ayrıca eksik osifikasyon/osifikasyonun oluşmadığı gözlenmiştir. Bu anomaliler büyük oranda sternumda gözlenmiş olup kafatası, omurga ve kaburgalarda daha düşük sıklıkta meydana gelmiştir. İskelet anomalileri 24, 36 ve 48 mg/m² vücut yüzey alanı dozlarında karboplatin uygulanan gruplarda daha sık meydana gelmiş olup diğer sıçan gruplarından daha şiddetliydi.

Sıçanlarda günlük > 24 mg/m² vücut yüzey alanı dozlarında intravenöz yolla organogenez sırasında uygulandığında karboplatin embriyotoksik ve teratojenik etkilere neden olmuştur.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Enjeksiyonluk su

### 6.2. Geçimsizlikler
Alüminyum içeren tıbbi malzeme ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 Uygulama şekli)

### 6.3. Raf ömrü
24 ay.

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.
Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklanır.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Her karton kutuda, bromobutil lastik tıpa ve „flip off" aluminyum kapak ile kapatılmış, bir adet, tek kullanımlık renksiz tip I cam flakon vardır.

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

Hazırlama talimatları:
CARMEN ve diğer sitotoksik ilaçların hamile kadınlarla temasından ve hamile personel tarafından uygulanmasından, taşınmasından sakınılmalıdır.

İnfüzyon solüsyonunun hazırlanmasında ve atılmasında sitotoksik ilaçların kullanımı konusunda eğitimli sağlık görevlileri görev almalıdır. Uygulama için özel bir hazırlama alanı ayrılmalıdır. Bu alanda sigara içmek, yemek ve içmek yasaklanmalıdır. Personel için uygun hazırlama materyali, uzun kollu önlük, maske, koruyucu gözlük, kep, steril eldiven, çalışma alanı için özel örtüler, atıklar için atık torbası ve keskin objeler (iğne, şırınga, flakon vb.) için de atık kutuları temin edilmelidir. Atık maddelerin imhasından ve toplanmasından sorumlu personel, bu atık maddelerin tehlikeli madde içerdiği konusunda uyarılmalıdırlar. Çözeltinin göz yada cilt ile teması halinde hemen bol su ile yıkanmalıdır.

İmha etme talimatları:
CARMEN infüzyon çözeltisinin hazırlanmasında ve hem artan tıbbi ürünün hem de artan diğer çözücü ve solüsyonların 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. Kontamine atıklar uygun işaretlenmiş sert kaplarda yakılarak imha edilmelidirler. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

*Ürünün seyreltimesine ilişkin talimatlar:*
CARMEN seyreltilmeden kullanılmamalıdır.
CARMEN enjeksiyonluk %5 dekstroz veya enjeksiyonluk %0.9 sodyum klorür ile 0.5 mg/mL gibi düşük konsantrasyonlara kadar seyreltilebilir.

Hazırlanan karboplatin çözeltileri oda sıcaklığında (25°C) 8 saat süreyle stabildir. Formülasyon antibakteriyel koruyucu içermediğinden, karboplatin çözeltilerinin sulandırıldıktan 8 saat sonra atılmaları 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 antineoplastik aktivitenin azalmasına yol açmaktadır.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.
Prof. Dr. Bülent Tarcan Sok., Pak İş Merkezi No: 5/1
34349 Gayrettepe/İstanbul
Tel: 0 (212) 337 38 00
Fax: 0 (212) 337 38 01

## 8. RUHSAT NUMARASI

221/88

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.11.2009
Ruhsat yenileme tarihi: -

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

20.09.2010