МИНЗДРАВ РОССИИ
№ П015198/01-170414
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Карбоплатин-Эбеве

концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл

Эбеве Фарма Гес.м.б.Х.Нфг.КГ, Австрия.

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» 170414 20___ г.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
Противопоказания для применения • повышенная чувствительность к карбоплатину или другим платиносодержащим соединениям; • выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин); • выраженная миелосупрессия; • обильные кровотечения; • беременность и период лактации; • детский возраст (безопасность и эффективность изучена недостаточно).	**Противопоказания** • повышенная чувствительность к карбоплатину или другим платиносодержащим соединениям; • выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); • выраженная миелосупрессия; • обильные кровотечения; • беременность и период грудного вскармливания; • одновременная вакцинация от желтой лихорадки; • детский возраст (безопасность и эффективность изучена недостаточно).
Побочное действие Частота развития побочных эффектов изложена в соответствии со следующей градацией: *очень частые* - >10%, *частые* - >1%<10%, *нечастые* - >0,1%<1%, *редкие* -	**Побочное действие** По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом:

>0,01%<0,1 %, *очень редкие* - <0,01%. ***Со стороны органов кроветворения*** *очень частые:* подавление функции костномозгового кроветворения (дозозависимо). Максимально низкий уровень тромбоцитов и лейкоцитов/гранулоцитов, как правило, достигается через 2-3 недели от начала приема препарата, при этом тромбоцитопения встречается чаще. Адекватное восстановление до уровня, позволяющего прием следующей дозы Карбоплатина, как правило, занимает не менее 4-х недель. Анемия (уровень гемоглобина менее 11 г/дл). Может возникнуть необходимость в проведении трансфузионной терапии, особенно у пациентов, проходящих длительное лечение (например, более 6 циклов приема препарата). Лейкопения, нейтропения как правило возникает на 42 день после начала терапии. ***Со стороны желудочно-кишечного тракта*** *очень частые:* тошнота, рвота, увеличение активности «печеночных» трансаминаз; *частые*: воспаление слизистой оболочки полости рта, диарея, запоры, абдоминальные боли, увеличение концентрации билирубина и щелочной фосфатазы в сыворотке крови; *редкие* — колит, включая	очень часто (≥ 1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным. *Инфекции и паразитарные заболевания* *часто:* инфекции. *Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)* *частота неизвестна:* связанное с лечением вторичное озлокачествление новообразования. Описаны редкие случаи развития острой миелогенной лейкемии и миелодиспластического синдрома у пациентов, получавших карбоплатин, преимущественно при его применении в комбинации с другими потенциально лейкозогенными препаратами. *Со стороны крови и лимфатической системы* *очень часто:* тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, анемия; *часто:* кровотечение*; *частота неизвестна:* подавление функции костномозгового кроветворения, фебрильная нейтропения. *Со стороны иммунной системы* *часто:* гиперчувствительность, анафилактоидные реакции; *частота неизвестна:* конъюнктивит, ринит.

псевдомембранозный колит. ***Со стороны центральной нервной системы*** *частые:* периферическая нейропатия (парестезии, снижение глубоких сухожильных рефлексов, что более вероятно для пациентов старше 65 лет), головная боль, головокружение, менингизм, депрессия, бессонница; *нечастые:* повышенная нервозность; *очень редкие*: инсульт. Нейротоксичность является ограничивающим дозу побочным явлением. Часто симптомы сенсорной нейропатии провоцируются холодом. Длительность этих симптомов, которые обычно купируются в промежутке между курсами, увеличивается в зависимости от суммарной дозы карбоплатина. Функциональные нарушения, которые выражаются трудностью выполнения точных движений, являются возможными последствиями сенсорного повреждения. ***Со стороны органов слуха и зрения*** *очень частые:* ототоксичность (шума в ушах, ухудшение слуха); *редкие:* временное ухудшение зрения (возможна потеря способности различать цвета и видеть свет). Улучшение и/или полное восстановление зрения, как правило, происходит в течение нескольких недель после прекращения	*Со стороны обмена веществ и питания* *частота неизвестна:* дегидротация, анорексия. *Со стороны нервной системы* *часто:* периферическая нейропатия (парестезии, снижение глубоких сухожильных рефлексов, что более вероятно для пациентов старше 65 лет), нарушения вкуса. *частота неизвестна:* нарушение мозгового кровообращения (в т.ч. инсульт*), головная боль, головокружение, менингизм, депрессия, бессонница, повышенная нервозность. Нейротоксичность является ограничивающим дозу побочным явлением. Часто симптомы сенсорной нейропатии провоцируются холодом. Длительность этих симптомов, которые обычно купируются в промежутке между курсами, увеличивается в зависимости от суммарной дозы карбоплатина. Функциональные нарушения, которые выражаются трудностью выполнения точных движений, являются возможными последствиями сенсорного повреждения. *Со стороны органа зрения* *часто:* временное ухудшение зрения (возможна потеря способности различать цвета и видеть свет) описаны у пациентов, принимающие обычные дозы карбоплатина с циклофосфамидом. Улучшение и/или

приёма препарата. *очень редкие:* полная потеря зрения, потеря слуха. ***Со стороны мочеполовой системы*** *очень частые:* временное повышение концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови; *редкие:* острая почечная недостаточность, гемолитико-уремический синдром (синдром Гассера - острая почечная недостаточность с олигурией, гемолитической анемией и тромбоцитопенией). ***Со стороны электролитного баланса*** *редкие:* гипокалиемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипомагниемия. ***Аллергические реакции*** *частые:* эритематозная сыпь, лихорадка, зуд, крапивница, бронхоспазм, артериальная гипотензия, анафилактические реакции, конъюнктивит, ринит; *очень редкие:* эксфолиативный дерматит. ***Прочие*** *частые*: алопеция, астения, артралгия, перемежающаяся лихорадка; *нечастые:* инфекционные осложнения, нарушения вкуса, аллергические реакции непосредственно в месте введения препарата, боль, покраснение, припухлость. *очень редкие:* некроз.	полное восстановление зрения, как правило, происходит в течение нескольких недель после прекращения приёма препарата. *редко:* полная потеря зрения (корковая слепота описана у пациентов с нарушением функции почек, получающих препарат высокие дозах). *Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения* *часто:* ототоксичность (шум в ушах, ухудшение слуха); *очень редко:* потеря слуха. *Со стороны сердца* *часто:* сердечно-сосудистые осложнения (например, инфаркт миокарда, остановка сердца, стенокардия, ишемия миокарда)*; *частота неизвестна*: сердечная недостаточность*. *Со стороны сосудов* *частота неизвестна:* тромбоэмболия, повышение артериального давления, понижение артериального давления (гипотензия). *Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* *часто:* нарушение дыхания, интерстициальные заболевания легких, бронхоспазм. *Со стороны желудочно-кишечного тракта* *очень часто:* тошнота, рвота, боль в животе; *часто*: диарея, запор, воспаление слизистой оболочки полости рта;

	частота неизвестна: стоматит, мукозит, колит, включая псевдомембранозный колит. *Со стороны кожи и подкожных тканей* *часто:* алопеция, кожные высыпания; *очень редко:* крапивница, покраснение кожи, эритема, зуд кожных покровов, эритематозная сыпь, анафилактические реакции, эксфолиативный дерматит. *Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани* *часто*: артралгия, миалгия. *Со стороны почек и мочевыводящих путей* *редко:* острая почечная недостаточность, гемолитико-уремический синдром (синдром Гассера - острая почечная недостаточность с олигурией, гемолитической анемией и тромбоцитопенией). *Со стороны половых органов и молочных желез* *частота неизвестна:* азооспермия, аменорея. *Общие расстройства и нарушения в месте введения* *часто:* астения; *частота неизвестна:* аллергические реакции, покраснение, боль, отек, непосредственно в месте введения препарата, некроз тканей при экстравазации, повышение температуры тела, перемежающаяся лихорадка. *Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований*

	очень часто: повышение концентрации креатинина и мочевины в плазме крови, повышение активности щелочной фосфатазы и «печеночных» трансаминаз, снижение содержания натрия, калия, кальция, магния в плазме крови; *часто:* увеличение концентрации билирубина, мочевой кислоты в плазме крови. * *Летальный исход зарегистрирован у менее 1% пациентов с указанными осложнениями.*
Передозировка Симптомы: выраженное проявление вышеперечисленных побочных эффектов. Лечение: антидот не известен. Лечение симптоматическое. В первые 3 часа после введения препарата возможно применение гемодиализа.	**Передозировка** Симптомы: выраженное проявление вышеперечисленных побочных эффектов, особенно миелосупрессии, нарушения со стороны печени и почек. При применении высоких доз карбоплатина возможна потеря зрения. Лечение: антидот не известен. Лечение симптоматическое. В первые 3 часа после введения препарата возможно применение гемодиализа.
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами Применение карбоплатина в комбинации с другими миелосупрессивными препаратами или лучевой терапией может повысить риск возникновения гематологической токсичности. Сопутствующая терапия аминогликозидами, а также другими	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** Применение карбоплатина в комбинации с другими миелосупрессивными препаратами или лучевой терапией может повысить риск возникновения гематологической токсичности. В связи с увеличением риска тромбоза при терапии опухолей часто применяются

нефротоксическими и ототоксичными препаратами потенциирует токсическое действие карбоплатина на указанные органы. Карбоплатин может взаимодействовать с алюминием с образованием черного осадка.	антикоагулянты. Вследствие высокой межиндивидуальной вариабельности ответа на антикоагулянтную терапию, а также возможного взаимодействия противоопухолевых препаратов и антикоагулянтов при комбинированном их применении, следует регулярно оценивать свертываемость крови, а именно Международное нормализованное отношение (МНО). Противопоказано одновременное применение с вакциной желтой лихорадки вследствие возможного риска генерализации инфекции. Не рекомендуется одновременное применение карбоплатина с живыми аттенуированными вакцинами из-за повышения риска развития системных заболеваний с возможным летальным исходом, особенно у пациентов с иммуносупрессией. При необходимости следует применять инактивированную вакцину (например, при полиомиелите). Следует избегать одновременного применения с фенитоином из-за повышения риска развития судорог вследствие повышения токсичности или потери эффективности цитотоксического препарата в связи с увеличением печеночного метаболизма фенитоина. При одновременном применении карбоплатина и циклоспорина (а также

	такролимуса и сиролимуса) возможно развитие выраженной миелосупрессии с увеличением риска формирования лимфопролиферативных заболеваний. Сопутствующая терапия аминогликозидами, а также другими нефротоксическими (например, петлевыми диуретиками) и ототоксическими препаратами потенцирует токсическое действие карбоплатина на указанные органы. Карбоплатин может взаимодействовать с алюминием с образованием черного осадка.
Особые указания Введение Карбоплатина-Эбеве следует осуществлять под контролем врача, имеющего опыт применения цитотоксических препаратов. Постоянный контроль за возможными токсическими эффектами при лечении Карбоплатином-Эбеве обязателен, особенно при использовании высоких доз препарата. Не следует применять для приготовления и введения препарата иглы, шприцы, катетеры и инфузионные системы, содержащие алюминий, который может реагировать с карбоплатином, приводя к образованию осадка или потере активности препарата. Регулярно (раз в неделю) следует проводить контроль клинического анализа крови, функции почек (клиренс креатинина) и печени. Тошнота и рвота развиваются через 6-12 ч	**Особые указания** Препарат Карбоплатин-Эбеве следует применять под контролем врача, имеющего опыт применения цитотоксических препаратов. Постоянный контроль за возможными токсическими эффектами при лечении препаратом Карбоплатин-Эбеве обязателен, особенно при использовании высоких доз препарата. Не следует применять для приготовления и введения препарата иглы, шприцы, катетеры и инфузионные системы, содержащие алюминий, который может реагировать с карбоплатином, приводя к образованию осадка или потере активности препарата. Регулярно (раз в неделю) следует проводить контроль клинического анализа крови, функции почек (клиренс креатинина) и печени.

после введения препарата Карбоплатин-Эбеве и продолжаются в течение 24 ч (необходимо назначение противорвотных средств). Периодически рекомендуется проводить неврологические осмотры, особенно у пожилых пациентов (старше 65 лет) и ранее проходивших терапию препаратами, содержащими платину. Так как Карбоплатин-Эбеве может вызывать ототоксические эффекты (проявляется снижением порога слышимости на верхних частотах), пациентам рекомендуется проводить аудиографические исследования до начала и в течение лечения. В случае клинически значимого нарушения функции слуха может потребоваться соответствующее изменение дозы препарата Карбоплатин-Эбеве или прекращение лечения. Во время лечения Карбоплатин-Эбеве и как минимум в течение 3 месяцев после не рекомендуется проводить вакцинацию пациентам. Женщинам и мужчинам во время лечения Карбоплатином-Эбеве и не менее 6 месяцев после окончания лечения следует использовать надежные способы контрацепции. В случае контакта препарата Карбоплатин-Эбеве с кожей или слизистыми оболочками — тщательно промыть водой (слизистые оболочки) или водой с мылом (кожу). Растворение,	Тошнота и рвота развиваются через 6–12 ч после введения препарата Карбоплатин-Эбеве и продолжаются в течение 24 ч (необходимо применение противорвотных средств). *Гематологическая токсичность* Выраженность лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении дозозависима и обычно возникает на 15 или 21 день после применения препарата Карбоплатин-Эбеве при комбинированной терапии с другими цитотоксическими препаратами или в монотерапии, соответственно. Лечение препаратом не следует возобновлять до тех пор, пока количество нейтрофилов будет не менее 2000 клеток/мм^3, тромбоцитов – не менее 100 000 клеток/мм^3. При возникновении выраженной анемии очень редко может потребоваться переливание эритроцитарной массы крови. При комбинированной терапии с другими цитотоксическими препаратами доза препарата Карбоплатин-Эбеве должна быть тщательно откорректирована (уменьшена) для того, чтобы свести к минимуму эффект суммирования. *Аллергические реакции* Как и при применении других препаратов содержащих платину, аллергические реакции наиболее часто возникают во время инфузии препарата, иногда требующие ее прекращения. Имеются сообщения о

разведение и введение препарата проводится обученным медицинским персоналом с соблюдением защитных мер (перчатки, маски, одежда и др.). Остатки препарата и все инструменты, и материалы, которые использовались для приготовления растворов для инфузий Карбоплатин-Эбеве, должны уничтожаться в соответствии со стандартной больничной процедурой утилизации отходов цитотоксических веществ, с учетом действующих нормативных актов уничтожения опасных отходов.	возникновении перекрестной реакции на препараты с соединениями платины, иногда с развитием летального исхода. *Нефротоксичность* У пациентов с нарушением функции почек влияние препарата Карбоплатин-Эбеве на кроветворную систему является более выраженным и длительным, чем у пациентов с нормальной функцией почек. *Нейротоксичность* вследствие применения препарата Карбоплатин-Эбеве, как правило, легкой степени, и проявляется парестезией и снижением сухожильных рефлексов. Во время лечения препаратом Карбоплатин-Эбеве, особенно у пожилых пациентов (старше 65 лет) и ранее проходивших терапию препаратами, содержащими платину, следует периодически проводить неврологические осмотры. *Нарушение зрения*, включая потерю зрения, было зарегистрировано у пациентов с почечной недостаточностью после применения препарата Карбоплатин-Эбеве в дозах выше рекомендованных. Зрение восстанавливается практически полностью или в значительной степени в течение нескольких недель после отмены высоких доз препарата. Так как препарат Карбоплатин-Эбеве может вызывать *ототоксические эффекты* (проявляется снижением порога слышимости на верхних частотах),

	пациентам рекомендуется проводить аудиографические исследования до начала и в течение лечения. В случае клинически значимого нарушения функции слуха может потребоваться соответствующее изменение дозы препарата Карбоплатин-Эбеве или прекращение лечения. *Пожилые пациенты (старше 65 лет)* При комбинированной терапии препарата Карбоплатин-Эбеве и циклофосфамида у пожилых пациентов возникала более тяжелая тромбоцитопения, чем у более молодых пациентов. Поскольку функция почек часто снижена у пациентов пожилого возраста, это должно учитываться при определении дозы и режима применения препарата. Во время лечения препаратом Карбоплатин-Эбеве и как минимум в течение 3 месяцев после не рекомендуется проводить вакцинацию пациентам. Женщинам и мужчинам во время лечения препаратом Карбоплатин-Эбеве и не менее 6 месяцев после окончания лечения следует использовать надежные способы контрацепции. В случае контакта препарата Карбоплатин-Эбеве с кожей или слизистыми оболочками — тщательно промыть водой (слизистые оболочки) или водой с мылом (кожу). Растворение, разведение и введение препарата проводится обученным

	медицинским персоналом с соблюдением защитных мер (перчатки, маски, одежда и др.). Остатки препарата и все инструменты, и материалы, которые использовались для приготовления растворов для инфузий препарата Карбоплатин-Эбеве, должны уничтожаться в соответствии со стандартной больничной процедурой утилизации отходов цитотоксических веществ, с учетом действующих нормативных актов уничтожения опасных отходов.
Форма выпуска Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мл/мл (по 50 мг/5 мл, 150 мг/15 мл, 450 мг/45 мл, 600 мг/100 мл, 1000 мг/100 мл). По 5 мл, 15 мл, 45 мл, 60 мл или 100 мл во флаконы коричневого стекла (тип 1 Евр. Ф.), укупоренные пробками из хлорбутилкаучука, под алюминиевой обкаткой, с отверстием для иглы в центре, закрытые защитной тефлоновой крышкой. По одному флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.	**Форма выпуска** Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл (по 50 мг/5 мл, 150 мг/15 мл, 450 мг/45 мл, 600 мг/100 мл, 1000 мг/100 мл). По 5 мл, 15 мл, 45 мл, 60 мл или 100 мл во флаконы коричневого стекла (тип 1 Евр. Ф.), укупоренные пробками из хлорбутилкаучука, под алюминиевой обкаткой, с отверстием для иглы в центре, закрытые защитной тефлоновой крышкой. По одному флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Руководитель отдела регистрации Мравинец Барбара

ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "САНДОЗ" "SANDOZ" Для документов * МОСКВА * 1027739159601