

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Паракт, 10 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: карбоплатин.

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 10 мг карбоплатина.

Каждый флакон 5 мл содержит 50 мг карбоплатина.

Каждый флакон 15 мл содержит 150 мг карбоплатина.

Каждый флакон 45 мл содержит 450 мг карбоплатина.

Каждый флакон 60 мл содержит 600 мг карбоплатина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный бесцветный или бледно-желтый раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Лекарственный препарат Паракт показан к применению у взрослых при следующих показаниях:

- рак яичников;
- герминогенные опухоли мужчин и женщин;
- рак легкого;
- рак шейки и тела матки;
- злокачественные опухоли головы и шеи;
- переходно-клеточный рак мочевого пузыря.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Паракт следует осуществлять под контролем врача, имеющего опыт применения цитотоксических препаратов.

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.

Режим дозирования

Данный препарат может применяться как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими

противоопухолевыми препаратами. При выборе дозы и режима дозирования в каждом индивидуальном случае следует пользоваться специальной литературой.

Препарат вводится внутривенно по следующей схеме:

- 300–400 мг/м² внутривенно капельно в течение 15–60 минут 1 раз в 4 недели;
- 100 мг/м² внутривенно капельно в течение 15–60 минут ежедневно в течение 5 дней с повторением курса каждые 4–5 недель.

Введение препарата Паракт повторяют с интервалом не менее 4-х недель при количестве тромбоцитов не менее 100 000 клеток/мкл крови и нейтрофилов не менее 2 000 клеток/мкл крови на момент следующего введения.

Введение жидкости до или после применения препарата Паракт, а также достижение форсированного диуреза не требуется.

В зависимости от состояния костного мозга терапевтическая доза препарата Паракт может корректироваться следующим образом:

- при снижении количества тромбоцитов до 50000/мкл и/или нейтрофилов до 500/мкл при предыдущих курсах терапии карбоплатином коррекции дозы не требуется.
- при наблюдавшихся минимальных значениях тромбоцитов менее 50000/мкл и/или нейтрофилов менее 500/мкл при предшествующем курсе терапии карбоплатином следует рассмотреть возможность снижения следующей дозы на 25% как в случаях монотерапии, так и в комбинированных схемах лечения.
- пациентам с факторами риска, такими как, например, проводимые ранее курсы миелосупрессивной терапии, низкий функциональный статус (по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG) 2–4 балла или показатель по Карновскому ниже 80%) рекомендуется снижение исходной дозы карбоплатина на 20–25%.

Определение дозы по формуле

Определить исходную дозу препарата в миллиграммах можно по формуле Кальверта, описывающей зависимость значений скорости клубочковой фильтрации (СКФ в мл/мин) и желаемую концентрацию карбоплатина от времени (AUC в мг/мл × мин):

$$\text{Общая доза (мг)} = \text{AUC} \times (\text{СКФ} + 25)$$

Желательное значение AUC	Режим химиотерапии препаратом Паракт	Статус пациента в отношении лечения
5–7 мг/мл * мин	Монотерапия	Ранее нелеченный
4–6 мг/мл * мин	Монотерапия	Ранее леченный
4–6 мг/мл * мин	В комбинации с циклофосфамидом	Ранее нелеченный

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с симптомами нарушения функции почек (клиренс креатинина (КК) <60 мл/мин) возрастает риск развития тяжелой миелосупрессии, поэтому дозу карбоплатина следует снизить следующим образом:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемая доза карбоплатина (мг/м ²)
41-59	250
16-40	200

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старше 65 лет, рекомендуется снижение дозы на 20–25%.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Паракт у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены.

Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделе 5.2, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Внутривенно.

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Препарат Паракт применяется внутривенно капельно в течение 15–60 минут.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к карбоплатину, или к другим платиносодержащим соединениям, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- выраженные нарушения функции почек (КК равен или ниже 15 мл/мин);
- выраженная миелосупрессия;
- кровоточащие опухоли;
- одновременное применение с вакциной от желтой лихорадки;
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6);
- детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность изучена недостаточно).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- при угнетении костномозгового кроветворения (в том числе на фоне сопутствующей лучевой или химиотерапии);
- при предшествующей терапии нефротоксическими препаратами (например, цисплатином);
- при нарушениях слуха;
- при острых инфекционных заболеваниях вирусной, грибковой или бактериальной природы (в том числе ветряная оспа, опоясывающий лишай);
- в поствакцинальном периоде.

Особые указания

Регулярно (раз в неделю) следует проводить контроль содержания форменных элементов в периферической крови и показателей функции почек (наиболее чувствительным показателем является клиренс креатинина) и печени. Применение препарата следует прекратить, если наблюдаются выраженные гематотоксичность, нефротоксичность или гепатотоксичность.

Гематологическая токсичность, миелосупрессия

Выраженность лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении является дозозависимой, дозолимитирующей и обычно возникает на 15 или 21 день после применения карбоплатина при комбинированной терапии с другими цитотоксическими препаратами или при монотерапии, соответственно. Необходимо выполнять анализ форменных элементов крови (включая тромбоциты, лейкоциты и гемоглобин) в течение всего лечения препаратом карбоплатин и после завершения терапии.

Лечение препаратом не следует возобновлять до тех пор, пока количество нейтрофилов будет не менее $2\,000$ клеток/ мм^3 , тромбоцитов - не менее $100\,000$ клеток/ мм^3 .

Анемия является частой и кумулятивной, однако редко требует переливания крови. Сообщалось о случаях гемолитической анемии, в том числе с наличием антител к препарату, на фоне терапии препаратом карбоплатин, случаи гемолитической анемии могут быть летальными.

Степень тяжести миелосупрессии увеличивается у пациентов, получавших лечение (в частности, цисплатином) ранее, и (или) у пациентов с нарушением функции почек. Начальные дозы препарата Паракт в этих группах пациентов должны быть соответствующим образом снижены (см. раздел 4.2) и эффекты следует тщательно контролировать путем регулярного определения числа форменных элементов крови и показателей функции почек между курсами.

При комбинированной терапии с другими цитотоксическими препаратами доза карбоплатина должна быть тщательно откорректирована (уменьшена) для того, чтобы

свести к минимуму эффект суммирования. Пациенты с миелосупрессией тяжелой степени и незатухающей миелосупрессией входят в группу с высоким риском инфекционных осложнений, включая летальные исходы (см. раздел 4.8). Если возникают какие-либо из этих нежелательных реакций, следует прекратить применение карбоплатина.

Сообщалось о случаях острого промиелоцитарного лейкоза и миелодиспластического синдрома/острого миелоидного лейкоза через несколько лет после терапии карбоплатином и другими противоопухолевыми препаратами.

Тошнота и рвота

Тошнота и рвота развиваются через 6–12 часов после введения препарата Паракт и продолжаются в течение 24 ч (необходимо применение противорвотных средств).

Гемолитико-уремический синдром

Гемолитико-уремический синдром — это угрожающая жизни нежелательная реакция. Применение карбоплатина следует прекратить при первых признаках любых проявлений микроангиопатической гемолитической анемии, таких как быстрое снижение гемоглобина с сопутствующей тромбоцитопенией, повышение билирубина сыворотки крови, креатинина сыворотки крови, азота мочевины крови или лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Почечная недостаточность может оказаться необратимой после отмены терапии, и может потребоваться диализ.

Гиперчувствительность, аллергические реакции

Как и при применении других препаратов, содержащих платину, аллергические реакции наиболее часто возникают во время инфузии препарата и иногда требуют ее прекращения. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, и при развитии нежелательных реакций должно быть начато соответствующее симптоматическое лечение (включая антигистаминные препараты, адреналин и/или глюкокортикоиды). Имеются сообщения о возникновении перекрестной реакции на препараты с соединениями платины, иногда с развитием летального исхода.

Сообщалось о реакциях гиперчувствительности, которые прогрессировали до синдрома Куниса (острый аллергический коронарный спазм, который может привести к инфаркту миокарда). Синдром Куниса может развиваться у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и без них и может возникать в сочетании с другими проявлениями аллергической реакции или изолированно. Спазм коронарных сосудов может быть купирован применением кортикостероидов, антигистаминных препаратов в дополнение к лечению спазмолитиками.

Нефротоксичность

Частота и тяжесть нефротоксичности может увеличиваться у пациентов с существующим

нарушением функции почек до начала лечения карбоплатином. Неясно, может ли соответствующая программа гидратации предупредить реализацию риска, но при наличии тяжелых нарушений функции почек требуется снижение дозы или прекращение терапии. Нарушение функции почек более вероятно у пациентов, которые ранее испытывали нефротоксичность на фоне терапии цисплатином.

У пациентов с нарушением функции почек влияние карбоплатина на кроветворную систему является более выраженным и длительным, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

Нейротоксичность

Нейротоксичность вследствие применения карбоплатина, как правило, легкой степени и проявляется парестезией и снижением сухожильных рефлексов. Во время лечения препаратом Паракт, особенно у пожилых пациентов (старше 65 лет) и/или ранее проходивших терапию препаратами, содержащими платину, следует периодически проводить неврологические осмотры.

Нарушение зрения

Нарушение зрения, включая потерю зрения, было зарегистрировано у пациентов с почечной недостаточностью после применения карбоплатина в дозах выше рекомендованных. Зрение восстанавливается практически полностью или в значительной степени в течение нескольких недель после отмены высоких доз препарата.

Нарушение слуха

Так как карбоплатин 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 карбоплатина или прекращение лечения. Риск ототоксичности может быть выше у пациентов, получающих сопутствующую терапию ототоксическими препаратами (например, аминогликозидами).

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

При комбинированной терапии карбоплатином и циклофосфамидом у пожилых пациентов более вероятно возникновение тяжелой тромбоцитопении, чем у более молодых пациентов. Поскольку функция почек часто снижена у пациентов пожилого возраста, это должно учитываться при определении дозы и режима применения препарата (см. раздел 4.2).

Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (СЗОЛ)

Сообщалось о СЗОЛ у пациентов, получавших карбоплатин в составе комбинированной химиотерапии. СЗОЛ является редким, обратимым после прекращения лечения, быстро развивающимся неврологическим состоянием, которое может включать судороги,

гипертонию, головную боль, спутанность сознания, слепоту и другие нарушения зрения, а также неврологические расстройства (см. раздел 4.8). Диагностика СЗОЛ основана на подтверждении с использованием визуализирующих обследований мозга, предпочтительно магнитно-резонансной томографии.

Веноокклюзионная болезнь печени

Сообщалось о случаях веноокклюзионной болезни печени (синдром синусоидальной обструкции), некоторые из которых закончились летальным исходом. Пациенты должны находиться под наблюдением на предмет развития признаков и симптомов нарушения функции печени или портальной гипертензии, которые не связаны с метастазами в печень.

Синдром лизиса опухоли

В рамках пострегистрационного применения препарата сообщалось о развитии синдрома лизиса опухоли у пациентов после применения карбоплатина в монотерапии или в комбинации с другими химиотерапевтическими средствами. Пациенты с высоким риском развития синдрома лизиса опухоли (пациенты с высокой скоростью пролиферации, высокой опухолевой нагрузкой и высокой чувствительностью к цитотоксическим препаратам), должны находиться под пристальным наблюдением с применением соответствующих мер предосторожности.

Вакцинация

Применение живых вакцин или аттенуированных живых вакцин пациентам, иммунная защита которых ослаблена химиотерапевтическими препаратами, включая карбоплатин, может привести к серьезным или смертельным инфекциям. Пациентам, получающим карбоплатин, следует избегать вакцинации живой вакциной. Можно вводить убитые или инактивированные вакцины, но ответ на такие вакцины может быть снижен.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Применение карбоплатина в комбинации с другими миелосупрессивными препаратами или лучевой терапией может повысить риск возникновения гематологической токсичности (миелосупрессии). Комбинированная терапия с другими миелосупрессивными препаратами может требовать изменения дозы или режима дозирования с целью минимизации дополнительного риска миелосупрессии.

В связи с увеличением риска тромбоза при терапии опухолей часто применяются 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 показатель Международное нормализованное

отношение (МНО).

Противопоказано одновременное применение с:

- вакциной против желтой лихорадки вследствие возможного риска потенциально летальной генерализации инфекции, в том числе с летальным исходом (см. раздел 4.3).

Не рекомендуется одновременное применение карбоплатина с:

- живыми аттенуированными вакцинами (кроме вакцины против желтой лихорадки) 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);

- фенитоином из-за повышения риска развития судорог в результате снижения всасывания фенитоина в пищеварительном тракте в связи с введением цитотоксического лекарственного препарата или вследствие повышения токсичности или потери эффективности цитотоксического препарата в связи с увеличением фенитоином печеночного метаболизма.

Одновременное применение, которое следует принимать во внимание:

- циклоспорин (с экстраполяцией на такролимус и сиролимус), возможно развитие выраженной миелосупрессии с увеличением риска формирования лимфопролиферативных заболеваний;

- сопутствующая терапия нефро- или ототоксичными препаратами (например, аминогликозиды, ванкомицин, капреомцин и диуретики): одновременное применение карбоплатина может привести к кумулятивной нефротоксичности и ототоксичности, особенно у пациентов с почечной недостаточностью, поскольку карбоплатин приводит к изменениям КК;

- петлевые диуретики, одновременное применение карбоплатина с петлевым диуретиком должно приниматься во внимание по причине кумулятивной нефротоксичности и ототоксичности.

Карбоплатин может взаимодействовать с алюминием с образованием черного осадка.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Мужчинам и женщинам репродуктивного возраста рекомендуется применять эффективные методы контрацепции во время терапии карбоплатином, а также в течение 6 месяцев после прекращения лечения.

Беременность

Карбоплатин может нанести вред плоду в случае применения у беременной женщины. Контролируемых исследований применения карбоплатина у беременных женщин не

проводилось. Исследования на животных показали эмбриотоксический, тератогенный и мутагенный эффекты карбоплатина.

Женщины репродуктивного возраста должны быть тщательным образом проинформированы о потенциальном вреде для плода в случае возникновения беременности во время терапии карбоплатином.

Назначение карбоплатина во время беременности противопоказано.

Лактация

Неизвестно, проникает ли карбоплатин в грудное молоко. Во избежание потенциального вреда для ребенка рекомендуется прекратить грудное вскармливание во время терапии карбоплатином.

Фертильность

При применении антинеопластических препаратов возможно развитие гонадосупрессии с последующими аменореей и азооспермией. Эти нежелательные эффекты зависят от дозы и продолжительности применения препарата и могут быть необратимыми. Так как антинеопластические препараты чаще всего применяются в комбинации, затруднительно оценить гонадосупрессивный эффект отдельно взятого препарата.

Мужчины должны быть проконсультированы по вопросу криоконсервации спермы до начала лечения карбоплатином из-за возможного развития необратимого бесплодия.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Отсутствуют исследования влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако карбоплатин может вызвать тошноту, рвоту, периферическую нейропатию, нарушения зрения и ототоксичность; таким образом, пациенты должны быть предупреждены о возможности развития описанных нежелательных явлений и при их появлении им следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В пределах каждой группы по частоте встречаемости нежелательные реакции даны в порядке уменьшения их серьезности.

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Часто	инфекционные заболевания
	Частота неизвестна	пневмония
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Частота неизвестна	связанное с лечением вторичное злокачественное новообразование
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы;	Очень часто	тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, анемия
	Часто	кровотечение*
	Частота неизвестна	недостаточность костного мозга, фебрильная нейтропения, гемолитико-уремический синдром, гемолитическая анемия (в том числе с летальным исходом)
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	гиперчувствительность, анафилактоидные реакции
Нарушения метаболизма и питания	Частота неизвестна	дегидратация, анорексия, гипонатриемия, синдром лизиса опухоли
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	периферическая нейропатия, парестезии, снижение глубоких сухожильных рефлексов, дисгевзия, сенсорное расстройство
	Частота неизвестна	нарушение мозгового кровообращения (в т.ч. инсульт*), синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии**
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	нарушение зрения
	Редко	потеря зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Часто	ототоксичность (шум в ушах, ухудшение слуха)
	Очень редко	потеря слуха
Нарушения со стороны сердца	Часто	сердечно-сосудистые осложнения* (в т. ч. инфаркт миокарда, остановка сердца, стенокардия, ишемия миокарда)
	Частота неизвестна	сердечная недостаточность*, синдром Куниса
Нарушения со стороны сосудов	Частота неизвестна	эмболия*, гипертензия, гипотензия, веноокклюзионная болезнь (в т. ч. случаи с летальным исходом)

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	респираторные нарушения, интерстициальные заболевания легких, бронхоспазм
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	тошнота, рвота, абдоминальные боли
	Часто	диарея, запор, воспаление слизистой оболочки полости рта
	Частота неизвестна	стоматит, панкреатит**
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	алопеция, кожные заболевания
	Частота неизвестна	крапивница, сыпь, эритема, кожный зуд
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто	нарушение опорно-двигательного аппарата
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	мочеполовые расстройства
	Частота неизвестна	повышение концентраций креатинина и мочевины в сыворотке крови
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Частота неизвестна	азооспермия, аменорея
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	астения
	Частота неизвестна	аллергические реакции, реакции в месте введения (в том числе некроз, трансудация, покраснение), недомогание
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто	снижение почечного клиренса креатинина, повышение мочевины в плазме крови, повышение активности щелочной фосфатазы и «печеночных» трансаминаз отклонение от нормы показателей функции печени, снижение содержания натрия, калия, кальция, магния в плазме крови
	Часто	увеличение концентрации билирубина, повышение креатинина и мочевой кислоты в плазме крови

* Летальность в <1%, с летальным исходом со стороны сердечно-сосудистой системы у <1% включали совокупно сердечную недостаточность, эмболию и острое нарушение мозгового кровообращения.

** Основано на опыте пострегистрационного применения лекарственного препарата.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гематологические

Основным токсическим фактором, ограничивающим дозу карбоплатина, является подавление функции костномозгового кроветворения.

Миелосупрессия носит дозозависимый характер. Максимально низкое содержание тромбоцитов и лейкоцитов/гранулоцитов, как правило, достигается через две – три недели после начала применения препарата, при этом тромбоцитопения встречается чаще. Адекватное восстановление кроветворения до значений, позволяющих введение следующей дозы карбоплатина, как правило, занимает не менее 4-х недель. У достаточно большого числа пациентов могут также проявляться симптомы анемии (содержание гемоглобина менее 110 г/л), интенсивность которой зависит от суммарной дозы препарата. Может возникнуть необходимость в проведении трансфузионной терапии, особенно у пациентов, проходящих длительное лечение (например, более 6 циклов применения препарата). Существует также вероятность развития таких осложнений как лихорадка, инфекционные заболевания, сепсис/септический шок и кровотечение.

У пациентов с плохим общим состоянием может быть повышен риск развития лейкопении или тромбоцитопении.

У пациентов с нормальными исходными значениями тромбоцитопения с количеством тромбоцитов ниже 50 000/ мм³ встречается у 25% пациентов, нейтропения с количеством гранулоцитов ниже 1 000/ мм³ – у 18% пациентов и лейкопения с количеством лейкоцитов ниже 2 000 /мм³ – у 14% пациентов. Пик обычно наступает на 21-й день. Миелосупрессия может усугубиться при сочетании инъекции карбоплатина с другими миелосупрессивными соединениями или формами лечения.

Миелотоксичность более выражена у пациентов, ранее получавших лечение, в частности у пациентов, ранее получавших цисплатин, и у пациентов с нарушением функции почек. У пациентов с плохим функциональным состоянием также наблюдалась повышенная лейкопения и тромбоцитопения. Данные явления, хотя обычно и обратимые, привели к инфекционным и геморрагическим осложнениям у 4% и 5% пациентов, получавших инъекции карбоплатина, соответственно. Эти осложнения привели к смерти менее чем у 1% пациентов.

Анемия со значениями гемоглобина ниже 8 г/дл наблюдалась у 15% пациентов с нормальными исходными значениями. Частота развития анемии увеличивается при увеличении дозы карбоплатина.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)

Сообщалось о вторичных острых злокачественных новообразованиях после комбинированной терапии цитостатиками, включающих карбоплатин.

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.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень редко сообщалось о легочном фиброзе с проявлениями в виде заложенности грудной клетки и одышки. Данное состояние должно быть рассмотрено после исключения реакций гиперчувствительности со стороны дыхательной системы.

Желудочно-кишечные нарушения

Рвота наблюдается у 65% пациентов, у трети из которых она тяжелая. Тошнота возникает еще у 15%. Ранее леченные пациенты (в частности, пациенты, ранее лечившиеся цисплатином), по-видимому, более подвержены рвоте. Эти эффекты обычно исчезают в течение 24 часов после лечения и, как правило, предотвращаются применением противорвотных препаратов. Рвота более вероятна в случаях, когда инъекция карбоплатина проводится в сочетании с другими способными вызывать рвоту веществами.

Другими желудочно-кишечными нарушениями были диарея у 8% пациентов и запор, возникавший у 6% пациентов.

Неврологические нарушения

Длительная терапия препаратом может привести к кумулятивной нейротоксичности. Периферическая нейропатия (в основном парестезии и снижение сухожильных рефлексов) наблюдалась у 4% пациентов, которым вводили инъекцию карбоплатина. Пациенты старше 65 лет и пациенты, ранее получавшие цисплатин, а также пациенты, получавшие длительное лечение инъекцией карбоплатина, по-видимому, подвержены повышенному риску периферических нейропатий.

Клинически значимые сенсорные нарушения (т. е. нарушения зрения и изменения вкуса) имели место у 1% пациентов.

Общая частота неврологических нежелательных реакций увеличивается у пациентов, получающих инъекцию карбоплатина в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. Это также может быть связано с более длительным воздействием препарата. Ранее существующие парестезии, в особенности обусловленные терапией цисплатином, могут продолжаться или усугубляться на фоне терапии карбоплатином.

Нарушение зрения

Нарушения зрения, в том числе потеря зрения, чаще всего ассоциирована с терапией высокими дозами карбоплатина у пациентов с нарушениями функции почек. У пациентов с нарушением функции почек, проходивших лечение высокими дозами карбоплатина,

наблюдалась корковая слепота.

Улучшение или полное восстановление зрения, как правило, происходит в течение нескольких недель после прекращения применения препарата.

Ототоксичность

Слуховые дефекты вне речевого диапазона с нарушениями в высокочастотном диапазоне (4000–8000 Гц) были обнаружены с частотой 15% при серийных аудиометрических исследованиях. Сообщалось о довольно редких случаях гипоакузии.

Также часто сообщалось о развитии шума в ушах. У пациентов с нарушением слуха вследствие применения цисплатина дальнейшее ухудшение функции слуха иногда происходит во время лечения карбоплатином.

Нарушения со стороны почек

При введении в терапевтических дозах развитие нарушений функции почек было нечастым несмотря на то, что инъекция карбоплатина вводилась без гидратации большим объемом жидкости и/или форсированного диуреза. Повышение креатинина в сыворотке крови наблюдается у 6% пациентов, повышение концентрации азота мочевины в крови у 14% и мочевой кислоты у 5% пациентов. Обычно они умеренные и обратимые примерно у половины пациентов. КК оказался наиболее чувствительным показателем состояния почечной функции у пациентов, получающих карбоплатин. У 27% пациентов, у которых исходное значение КК составляет 60 мл/мин или выше, наблюдалось снижение КК на фоне терапии карбоплатином.

Нарушение функции печени более вероятно у пациентов, у которых ранее отмечались проявления нефротоксичности на фоне лечения цисплатином.

Нарушения со стороны печени

Наблюдалось изменение функции печени у пациентов с нормальными исходными значениями, включая повышение общего билирубина у 5%, аспартатаминотрансферазы у 15% и щелочной фосфатазы у 24% пациентов. Эти модификации были обычно умеренными и обратимыми примерно у половины пациентов. У ограниченной группы пациентов, получавших очень высокие дозы инъекций карбоплатина и аутологичной трансплантации костного мозга, наблюдалось серьезное повышение функциональных проб печени.

Случаи острого, «молниеносного» (фульминантного) некроза печени отмечались после введения карбоплатина в высоких дозах.

Электролиты

Снижение концентрации натрия, калия, кальция и магния в сыворотке крови у 29%, 20%, 22% и 29% пациентов, соответственно. В частности, сообщалось о случаях ранней гипонатриемии. Потери электролитов являются несущественными и в основном протекают

без каких-либо клинических симптомов.

Гиперчувствительность, аллергические реакции

Реакции анафилактического типа, в том числе с летальным исходом, могут возникать в течение нескольких минут после введения препарата: отек лица, одышка, тахикардия, снижение артериального давления, крапивница, анафилактический шок, бронхоспазм.

Заболевания кожи и подкожной клетчатки

Наблюдались эритематозная сыпь, лихорадка и кожный зуд. Это были реакции, аналогичные тем, которые наблюдались после терапии цисплатином, но в некоторых случаях перекрестная реактивность отсутствовала.

Нарушения со стороны сердца

Сообщалось об отдельных случаях сердечно-сосудистых явлений (сердечная недостаточность, эмболия), а также об отдельных случаях острого нарушения мозгового кровообращения.

Общие нарушения и другие нежелательные реакции

Периодически наблюдались алоpecia, лихорадка и озноб, воспаление слизистой оболочки полости рта (мукозит), астения, чувство общего недомогания, а также дисгевзия.

В отдельных случаях возникал гемолитико-уремический синдром (синдром Гассера – острая почечная недостаточность с олигурией, гемолитической анемией и тромбоцитопенией).

Сообщалось о случаях гипертонии.

Реакции в месте введения

Сообщалось о реакциях в месте инъекции (жжение, боль, покраснение, отек/отечность, крапивница, некроз в связи с экстравазацией).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Выраженное проявление вышеперечисленных нежелательных реакций, особенно миелосупрессии, нарушений со стороны печени, почек и слуха. При применении высоких доз карбоплатина возможна потеря зрения.

Лечение

Антидот неизвестен. Лечение направлено на коррекцию миелосупрессии, нарушений функции почек, печени или слуха. В первые 3 часа после введения препарата возможно применение гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; другие противоопухолевые средства; соединения платины.

Код АТХ: L01XA02.

Механизм действия

Карбоплатин является соединением с алкилирующими свойствами из группы противоопухолевых средств. Он представляет собой комплексное соединение, включающее тяжелый металл – платину. Полагают, что основной механизм действия препарата основан на образовании ковалентных связей с ДНК клеток, преимущественно с атомом азота в седьмом положении гуанина и аденина. Одна молекула карбоплатина соединяется с двумя нуклеотидами, образуя сшивку, обычно в пределах одной цепи ДНК (90%), реже – между цепями (5%). В результате указанного взаимодействия изменяется структура ДНК и подавляется ее синтез. Данный эффект проявляется вне зависимости от фазы клеточного цикла. Гидратация карбоплатина, в результате которой образуется активная форма препарата, происходит медленнее, чем гидратация цисплатина.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При внутривенном введении концентрация карбоплатина в плазме крови дозозависима в диапазоне 20–500 мг/м² и снижается двухфазно. Среднее время нахождения в плазме неизмененного карбоплатина – 3,5 ч. В плазме крови концентрация платины в составе молекулы карбоплатина значительно превышает концентрации свободной платины. Период полувыведения (T_{1/2}) свободной платины после внутривенного введения карбоплатина в дозах 20–1600 мг/м² в течение 30–60 минут составляет от 83–96 минут.

Распределение

Объем распределения составляет 16–20 литров. Наибольшие концентрации карбоплатина накапливаются в печени, почках, коже и опухолях. Максимальные концентрации платины обнаружены в печени и легких. Менее 10 % карбоплатина связывается с белками плазмы крови, около 24 % платины связывается с белками плазмы крови в первые 4 часа и до 40–87% в течение 24 часов после начала введения карбоплатина.

Начальными продуктами метаболизма карбоплатина могут быть моно- и дигидратированные соединения диаминплатины. Эти метаболиты являются высоко реактивными и прочно связываются с сульфидными группами белков плазмы крови.

Элиминация

Карбоплатин выводится преимущественно почками. Большая часть платины экскретируется в первые 6 часов. Через 24 часа выведение карбоплатина снижается до 2% дозы и менее в сутки. Около 50% карбоплатина экскретируется в неизменном виде. Кумулятивное выведение с мочой не зависит от дозы, но снижается с увеличением тяжести нарушений функции почек. Пациентам с КК менее 60 мл/мин дозы препарата должны быть снижены.

Пожилые пациенты

Поскольку у пожилых пациентов возможно нарушение функции почек, то дозы карбоплатина рекомендуется снижать.

Дети

Фармакокинетические параметры карбоплатина у детей схожи с таковыми у взрослых.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

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.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

18 месяцев.

Разбавленный раствор

Разбавленный раствор препарата стабилен в течение 8 часов при температуре 25 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке).

Условия хранения после первого вскрытия флакона см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл, 15 мл, 45 мл или 60 мл в стеклянный флакон (Eur.Ph. боросиликатное стекло, тип I), герметично укупоренный бромо-бутиловой резиновой пробкой с силикатным наполнителем (Eur.Ph. тип I) и обкатанный алюминиевым колпачком с полипропиленовым диском. Флаконы могут быть покрыты прозрачным защитным слоем из термоусадочной пленки.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

При приготовлении и применении препарата Паракт должны соблюдаться все инструкции, принятые для цитотоксических препаратов.

При приготовлении раствора и обращении с препаратом следует проявлять осторожность. Следует соблюдать соответствующие меры асептики. Рекомендуется пользоваться перчатками и другой защитной одеждой для предотвращения контакта с кожей. Беременные женщины, входящие в состав персонала, не должны допускаться до работ с препаратом.

В случае попадания препарата в глаза их необходимо немедленно промыть большим количеством воды или 0,9 % раствором натрия хлорида. В случае попадания препарата на кожу необходимо немедленно промыть место соприкосновения с препаратом большим количеством воды. В случае вдыхания препарата или попадания его в рот необходимо немедленно обратиться к врачу.

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.

Правила приготовления раствора для инфузий

Перед введением препарат разбавляют до концентрации 0,5 мг/мл 5% раствором декстрозы или 0,9% раствором натрия хлорида.

Перед применением раствор карбоплатина необходимо подвергнуть визуальному контролю на предмет наличия в нем механических включений и нарушения окраски.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленным национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Исландия

Актавис Групп ПСТ ехф.

Дальшраун 1, 220 Хафнарфьердур

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, г. Москва, ул. Валовая, 35,

Тел.: +7 (495) 644 22 34

Адрес электронной почты: info@teva.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Паракт доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>.