

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

Карбоплатин-АМЕДАРТ, 10 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: карбоплатин.

1 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 25 мл содержит 250 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 раствор бесцветный или бледно-желтого цвета.

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

Карбоплатин-АМЕДАРТ показан к применению у взрослых для лечения:

- рака яичника
- герминогенных опухолей мужчин и женщин
- злокачественных опухолей головы и шеи
- рака легкого
- рака шейки и тела матки
- переходно-клеточного рака мочевого пузыря

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Карбоплатин-АМЕДАРТ следует применять 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

Карбоплатин-АМЕДАРТ может применяться как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами.

Доза и схема применения препарата подбирается индивидуально.

Рекомендуемые режимы дозирования

- 300 – 400 мг/м² в/в капельно в течение 15 – 60 мин или в виде 24-часовой инфузии 1 раз в 4 недели;
- 100 мг/м² в/в капельно в течение 15 – 60 мин ежедневно в течение 5 дней с повторением курса каждые 4 – 5 недель.

Введения карбоплатина повторяют с интервалом не менее 4-х недель при показателях тромбоцитов не менее 100 000 клеток/мкл крови и нейтрофилов не менее 2 000 клеток/мкл крови на момент следующего введения.

Введения жидкости до или после применения препарата Карбоплатин-АМЕДАРТ, а также форсированного диуреза не требуется.

В зависимости от состояния костного мозга или функции почек терапевтическая доза карбоплатина может корректироваться следующим образом:

- для пациентов, у которых наблюдаются симптомы средней или тяжелой гематологической токсичности (т.е. количество тромбоцитов и нейтрофильных лейкоцитов меньше 50 000 и 500/мкл соответственно), следует рассмотреть возможность снижения дозы – как в случаях монотерапии, так и в комбинированных схемах лечения – на 25 %;
- при наличии факторов риска, таких как, например, проводимые ранее курсы миелосупрессивной терапии рекомендуется снижение дозы на 20 – 25 %;
- осторожное применение карбоплатина рекомендуется так же в случае, если пациент ранее проходил лечение нефротоксическими препаратами, такими как цисплатин.

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 Карбоплатин-АМЕДАРТ	Статус больного в отношении лечения
5–7 мг/мл × мин	Монотерапия	Ранее нелеченый
4–6 мг/мл × мин	Монотерапия	Ранее леченный
14–6 мг/мл × мин	В комбинации с циклофосфамидом	Ранее нелеченый

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с симптомами нарушения функции почек (клиренс креатинина (КК) < 60 мл/мин) возрастает риск развития токсических эффектов карбоплатина, 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 Карбоплатин-АМЕДАРТ 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

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Препарат Карбоплатин-АМЕДАРТ применяется внутривенно капельно в течение 15 – 60 минут или в виде 24-часовой инфузии.

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

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к карбоплатину и другим платиносодержащим соединениям или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина равен или ниже 15 мл/мин);
- выраженная миелосупрессия;
- кровотечения опухоли;
- одновременное применение с вакциной от желтой лихорадки (см. раздел 4.5);
- беременность;
- период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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. Прием препарата следует прекратить, если наблюдаются выраженные гематотоксичность, нефротоксичность или гепатотоксичность.

Гематологическая токсичность

Выраженность лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении дозозависимая, дозолимитирующая и обычно возникает на 5 или 21 день после применения препарата Карбоплатин-АМЕДАРТ 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 2 000 клеток/мм³, тромбоцитов – не менее 100 000 клеток/мм³.

Анемия является частой и кумулятивной и очень редко требует переливания крови. Степень тяжести миелосупрессии увеличивается у пациентов, получавших лечение (в частности, цисплатином) ранее, и (или) у пациентов с нарушением функции почек. Начальные дозы препарата Карбоплатин-АМЕДАРТ 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 между курсами.

При комбинированной терапии с другими цитотоксическими препаратами доза препарата Карбоплатин-АМЕДАРТ 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 эффектов, следует прекратить прием карбоплатина.

Тошнота и рвота

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

Гемолитико-уремический синдром

Гемолитико-уремический синдром – это угрожающий жизни побочный эффект. 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.

Аллергические реакции

Как и при применении других препаратов, содержащих платину, аллергические реакции наиболее часто возникают во время инфузии препарата и иногда требуют ее прекращения. Имеются сообщения о возникновении перекрестной реакции на препараты с соединениями платины, иногда с развитием летального исхода.

Нефротоксичность

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

Нейротоксичность

Нейротоксичность вследствие применения препарата Карбоплатин-АМЕДАРТ, как правило, легкой степени, и проявляется парестезией и снижением сухожильных рефлексов. Во время лечения препаратом Карбоплатин-АМЕДАРТ, 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 препарат Карбоплатин-АМЕДАРТ 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-АМЕДАРТ или прекращение лечения.

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

При комбинированной терапии карбоплатина 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 (см. раздел 4.2).

Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (СЗОЛ)

Сообщалось о СЗОЛ у пациентов, получавших карбоплатин в комбинированной химиотерапии. СЗОЛ является редким, и 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 методов визуализации мозга, предпочтительно магнитно-резонансную томографию.

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.

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 Международное нормализованное отношение (МНО).

Противопоказано одновременное применение с:

– *вакциной против желтой лихорадки* вследствие возможного риска потенциально летальной генерализации инфекции (см. раздел 4.3).

Не рекомендуется одновременное применение 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, если это возможно (например, при полиомиелите).

– *фенитоином* из-за повышения риска развития судорог в результате снижения всасывания фенитоина в пищеварительном тракте цитотоксическим лекарственным

препаратом или вследствие повышения токсичности или потери эффективности цитотоксического препарата в связи усиленного фенитоином печеночного метаболизма.

Одновременное применение, которое следует принимать во внимание

– *Циклоспорин* (и, методом экстраполяции, такролимус и сиролимус), возможно развитие выраженной миелосупрессии с увеличением риска формирования лимфопролиферативных заболеваний.

– *Аминогликозиды*, одновременное применение карбоплатина с аминогликозидными антибиотиками должно приниматься во внимание по причине кумулятивной нефротоксичности и ототоксичности, особенно у пациентов с почечной недостаточностью.

– *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 или азооспермией. Эти нежелательные эффекты зависят от

дозы и продолжительности приема 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

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $\leq 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $\leq 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $\leq 1/1\ 000$), очень редко ($\leq 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В пределах каждой группы по частоте встречаемости нежелательные реакции даны в порядке уменьшения их серьезности.

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.

Нарушения со стороны иммунной системы:

часто – гиперчувствительность, анафилактикоидные реакции.

Нарушения метаболизма и питания:

частота неизвестна – дегидратация, анорексия, гипонатриемия.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – периферическая нейропатия (парестезии, снижение глубоких сухожильных рефлексов, что более вероятно для пациентов старше 65 лет), дисгевзия, сенсорное расстройство;

частота неизвестна – острое нарушение мозгового кровообращения (в т.ч. инсульт*), синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии**.

Нарушения со стороны органа зрения:

часто – снижение остроты зрения вплоть до потери способности различать цвета;

редко – полная 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 (например, инфаркт миокарда, остановка сердца, стенокардия, ишемия миокарда)*;

частота неизвестна – сердечная недостаточность.

Нарушения со стороны сосудов:

частота неизвестна – тромбоэмболия*, повышение артериального давления, снижение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

часто – нарушение дыхания, интерстициальные заболевания легких, бронхоспазм.

Желудочно-кишечные нарушения:

очень часто – тошнота, рвота, боль в животе;

часто – диарея, запор, воспаление слизистой оболочки полости рта;

частота неизвестна – стоматит, панкреатит**.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто – алопеция, заболевание кожи;

частота неизвестна – крапивница, сыпь, эритема, зуд кожных покровов.

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, покраснение, боль, отек непосредственно в месте введения препарата, некроз тканей при экстравазации.

Лабораторные и инструментальные данные:

очень часто – снижение почечного клиренса креатинина, повышение мочевины в плазме крови, повышение активности щелочной фосфатазы и «печеночных» трансаминаз, снижение содержания натрия, калия, кальция, магния в плазме крови;

часто – увеличение концентрации билирубина, повышение креатинина и мочевой кислоты в плазме крови.

* Летальность в < 1 %, явления 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 приема 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 приема препарата). Существует также вероятность развития таких осложнений как лихорадка, инфекционные заболевания, сепсис/септический шок и кровотечение.

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

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.

Желудочно-кишечные

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

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 побочных эффектов увеличивается у пациентов, получающих инъекцию карбоплатина в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. Это также может быть связано с более длительным проведением комбинированной химиотерапии.

Нарушение зрения

Улучшение или полное восстановление зрения, как правило, происходит в течение нескольких недель после прекращения приема препарата. У пациентов с нарушением функции почек, проходивших лечение высокими дозами карбоплатина, наблюдалась корковая слепота.

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 весьма редких случаях гипоакузии.

У пациентов с поврежденным слуховым аппаратом вследствие применения цисплатина дальнейшее обострение функции слуха иногда происходит во время лечения

карбоплатином.

Нарушения со стороны почек

При введении в терапевтических дозах развитие нарушений функции почек было редким, 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 инъекцию карбоплатина. У 27 % пациентов, у которых базовое значение составляет 60 мл/мин или выше, наблюдается снижение КК при проведении инъекционной терапии карбоплатином.

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» некроза печени произошли после высокодозированного введения карбоплатина.

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 незначительными и в основном протекают без каких-либо клинических симптомов.

Аллергические реакции

Реакции анафилактического типа, которые, могут возникать в течение нескольких минут после введения препарата (иногда с летальным исходом): 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.

Иное побочное действие

Сообщалось о вторичных острых злокачественных новообразованиях после цитостатически сочетанных терапий, включающих карбоплатин.

Периодически наблюдалась алоpecia, лихорадка и озноб, воспаление слизистой оболочки полости рта, астения, чувство общего недомогания, а также дисгевзия.

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

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

Сообщалось о случаях гипертонии.

Реакции в месте введения

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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

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-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Выраженное проявление вышеперечисленных побочных эффектов, особенно миелосупрессии, нарушения со стороны печени, почек и слуха. При применении высоких доз карбоплатина возможна потеря зрения.

Лечение

Антидот не известен. Лечение симптоматическое. В первые 3 часа после введения препарата возможно применение гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, алкилирующее соединение.

Код АТХ: L01XA02

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Карбоплатин представляет собой неорганическое комплексное соединение, включающее тяжелый металл – платину. Полагают, что основной механизм действия карбоплатина 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

При внутривенном (в/в) 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 в/в введения карбоплатина в дозах 20 – 1600 мг/м² в течение 30 – 60 минут составляет от 83 – 96 минут. 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 диаминоплатины. 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.

Лица пожилого возраста

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

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

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.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

Разбавленный раствор

Разбавленные растворы хранить в течение 8 ч при температуре 25°C или в течение 24 ч при хранении в холодильнике при 4 °C (см раздел 6.6).

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °C.

Условия хранения после разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл, 15 мл, 25 мл, 45 мл или 60 мл во флакон из темного стекла (Тип I), укупоренные резиновыми пробками с фторполимерным покрытием и обжатые алюминиевыми колпачками с пластмассовой предохранительной крышкой или без нее.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению (листом-вкладышем) помещают в пачку из картона.

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

При приготовлении и применении препарата Карбоплатин-АМЕДАРТ 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.

Беременный персонал не должен использовать цитотоксический препарат.

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.

Содержимое флакона следует растворять непосредственно перед употреблением, препарат разбавляют до концентрации 0,5 мг/мл 5 % раствором декстрозы или 0,9 % раствором натрия хлорида.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел.: +7(495)-741-46-65

Факс: +7(495)-741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел.: +7(495)-741-46-65

Факс: +7(495)-741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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