

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Карбоплатин, 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.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный бесцветный или светло-желтого цвета раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Карбоплатин показан к применению у взрослых для лечения:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Карбоплатин 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

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

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

Рекомендуемые режимы дозирования:

- 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 Карбоплатин 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.

Введение жидкости до или после применения препарата Карбоплатин, а также форсированный диурез не требуется.

Коррекция дозы

В зависимости от состояния костного мозга или функции почек терапевтическая доза препарата Карбоплатин может корригироваться следующим образом:

- для пациентов, у которых наблюдаются симптомы средней степени 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 %;
- у пациентов с симптомами нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин) возрастает риск развития токсических эффектов карбоплатина, поэтому дозу карбоплатина следует снизить следующим образом:

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

При наличии факторов риска, таких как, например, проводимые ранее курсы миелосупрессивной терапии и/или возраст более 65 лет, рекомендуется снижение дозы на 20 – 25 %; осторожное применение карбоплатина рекомендуется также 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 (гломерулярной) клубочковой фильтрации ((СКФ) СКФ в мл/мин) и (желаемую концентрацию препарата от времени) площади под кривой «концентрация – время (AUC в мг/мл × мин):

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

Желательное значение AUC	Режим химиотерапии препаратом Карбоплатин	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

Комбинированная терапия

При применении карбоплатина с другими миелосупрессивными препаратами требуется коррекция режима и дозировки препарата.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

У пациентов старше 65 лет необходимо корректировать режим и дозировку карбоплатина при первом и последующих введениях в соответствии с общим состоянием пациента.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Карбоплатин у детей в возрасте от 0 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 капельно.

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

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Препарат Карбоплатин 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 и другим платиносодержащим соединениям или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина равен или ниже 15 мл/мин);
- тяжелая миелосупрессия;
- кровотечения опухоли;
- одновременное применение с вакциной от желтой лихорадки (см. раздел 4.5.);
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Регулярно (раз в неделю) следует проводить контроль форменных элементов 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 дозозависимая, дозолимитирующая 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/мм³, тромбоцитов – не менее 100 000 клеток/мм³ (см. раздел 4.2.).

Анемия является частой и кумулятивной, однако редко требует переливания крови.

Были зарегистрированы случаи развития гемолитической анемии, в том числе с наличием антител к препарату, на фоне терапии карбоплатином, 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 карбоплатина 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.

Зарегистрированы случаи 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 карбоплатина и продолжаются в течение 24 часов (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 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.

Были зарегистрированы реакции гиперчувствительности, которые прогрессировали до синдрома Коуниса (острый аллергический коронарный спазм, который может привести к инфаркту миокарда). Синдром Коуниса 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 Карбоплатин, 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).

Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (СЗОЛ)

Были зарегистрированы случаи 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

Регистрировались случаи 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 были выявлены случаи развития 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.

Лица пожилого возраста

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.).

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 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, фосфенитоином* 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 стоит 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, капреомицин 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)

Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется применять эффективные методы контрацепции во время терапии карбоплатином, а также в течение как минимум 7 месяцев после прекращения лечения.

Мужчинам, имеющим партнеров женского пола репродуктивного возраста, следует рекомендовать использовать эффективные методы контрацепции во время лечения карбоплатином и в течение как минимум 4 месяцев после приема 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

Карбоплатин и его активные метаболиты были обнаружены в грудном молоке матерей, получавших лечение. Во избежание потенциального вреда для ребенка необходимо прекратить грудное вскармливание во время терапии карбоплатином и в течение 1 месяца после последней дозы или прекратить лечение, учитывая важность препарата для матери.

Фертильность

При применении антинеопластических препаратов возможно развитие гонадосупрессии с последующими аменореей или азооспермией. Данные нежелательные реакции 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

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции систематизированы относительно каждого системно-оргannого класса MedDRA с использованием следующей классификации частоты встречаемости:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/1\ 0000$, но $< 1/1\ 000$);

очень редко ($< 1/10\ 000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В рамках каждой категории частоты встречаемости нежелательные реакции представлены в порядке убывания степени серьёзности.

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Часто	Инфекции*
	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, реакции анафилактического типа
Нарушения со стороны метаболизма и питания	Частота неизвестна	Обезвоживание, анорексия, гипонатриемия, синдром лизиса опухоли
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Периферическая нейропатия, парестезии, снижение глубоких сухожильных рефлексов, сенсорное расстройство, дисгевзия
	Частота неизвестна	Нарушение мозгового кровообращения (в т. ч. инсульт*), энцефалопатия, 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-сосудистая патология* (в том числе инфаркт миокарда, остановка сердца, стенокардия, ишемия миокарда)
	Частота неизвестна	Сердечная недостаточность*, синдром Коуниса (аллергический острый коронарный синдром)

Нарушения со стороны сосудов	Частота неизвестна	Эмболия*, повышение артериального давления (гипертензия), снижение артериального давления (гипотензия), веноокклюзионная болезнь (в том числе случаи с летальным исходом)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Респираторное нарушение, интерстициальные заболевания легких, бронхоспазм
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Рвота, тошнота, 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
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Часто	Нарушение опорно-двигательного аппарата
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Мочеполовые расстройства
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 в месте введения, реакции в месте введения препарата (в том числе некроз, транссудация, покраснение), недомогание
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто	Снижение почечного клиренса креатинина, повышение уровня мочевины в крови, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, отклонение от нормы показателей функции печени, снижение уровней натрия, калия, кальция, магния в крови
	Часто	Повышение уровня билирубина в крови, повышение уровня креатинина в крови, повышение уровня мочевой кислоты в крови
* Летальность <1 %, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы с летальным исходом у <1 % пациентов включали сердечную недостаточность, эмболию и острое нарушение мозгового кровообращения. ** Основано на опыте пострегистрационного применения лекарственного препарата.		

Описание отдельных нежелательных реакций

Гематологические нарушения

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 приема 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 $50\,000/\text{мм}^3$ встречается у 25 % пациентов, нейтропения с количеством гранулоцитов ниже $1\,000/\text{мм}^3$ – у 18 % пациентов и лейкопения с количеством лейкоцитов ниже $2\,000/\text{мм}^3$ – 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.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Рвота наблюдается у 65 % пациентов, у трети из которых отмечается тяжелая рвота. Тошнота возникает еще у 15 %. Ранее леченные пациенты (в частности, пациенты, ранее лечившиеся цисплатином), по-видимому, более подвержены рвоте. Эти нежелательные реакции обычно возникают через 6–12 часов после введения карбоплатина, контролируются или предотвращаются применением противорвотных препаратов и исчезают в течение 24 часов. Рвота более вероятна в случаях, когда введение карбоплатина проводится в сочетании с другими способными вызывать рвоту веществами.

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

Также сообщалось о развитии спазмов.

Нарушения со стороны нервной системы

Длительная терапия препаратом может привести к кумулятивной нейротоксичности.

Периферическая нейропатия (в основном парестезии и снижение сухожильных рефлексов) наблюдалась у 4 % пациентов, которым вводили карбоплатин. Пациенты старше 65 лет и пациенты, ранее получавшие цисплатин или длительное лечение карбоплатином, вероятно, подвержены повышенному риску периферических нейропатий.

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

Общая частота неврологических нежелательных реакций увеличивается у пациентов, получающих карбоплатин 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.

Нарушения со стороны органа 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 лечения препаратом.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Слуховые дефекты вне речевого диапазона с нарушениями в высокочастотном диапазоне (4 000–8 000 Гц) были обнаружены с частотой 15 % по результатам серийных аудиометрических исследований. Очень редко сообщалось о случаях гипоакузии.

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

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

При введении в терапевтических дозах развитие нарушений функции почек было нечастым, несмотря на то что введение карбоплатина проводится 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 отклонения были легкими и обратимыми примерно у половины пациентов. Клиренс креатинина (КК) оказался наиболее чувствительным показателем состояния почечной функции у пациентов, получающих карбоплатин. У 27 % пациентов, у которых исходное значение КК составляло 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 и желчевыводящих путей

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 отклонения, как правило, были легкими и обратимыми примерно у половины пациентов. У ограниченной группы пациентов, получавших очень высокие дозы карбоплатина и аутологичную трансплантацию костного мозга, наблюдалось тяжелое 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 отмечалось 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.

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.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Наблюдались эритематозная сыпь, лихорадка и зуд. Это были реакции, аналогичные тем, которые наблюдались на фоне лечения 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

Наблюдались алоpecia, лихорадка, 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 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 (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной 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 и фармакодинамические эффекты

Карбоплатин представляет собой неорганическое комплексное соединение, содержащее 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

После 1-часовой инфузии (20–520 мг/м²) уровни в плазме общей платины и свободной (ультрафильтруемой) платины снижаются двухфазно, следуя кинетике первого порядка. Период полураспада свободной платины в начальной фазе (t-альфа) составляет примерно 90 минут, а в более поздней фазе (t-бета) – примерно 6 часов. Общий период полураспада платины одинаков, в то время как конечный период полураспада больше (примерно 5 дней). Вся свободная платина находится в форме карбоплатина в течение первых 4 часов после введения.

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.

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 неизмененном виде. Кумулятивное выведение с

мочой не зависит от дозы, но снижается с увеличением тяжести нарушений функции почек. Пациентам с клиренсом креатинина (КК) менее 60 мл/мин дозы препарата должны быть снижены.

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

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.

Приготовленный раствор

Разбавленные растворы препарата стабильны в течение 8 часов при температуре 25 °С и в течение 24 часов при хранении в холодильнике при 4 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Не хранить в холодильнике.

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

6.5. Характер и содержание упаковки

При производстве на ООО «ПК-137», Россия

По 5, 15, 45 мл препарата помещают во флакон из темного нейтрального стекла I гидролитического класса, укупоренный бромбутиловой резиновой пробкой, с обкаткой алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «flip-off».

На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону с листком-вкладышем помещают в пачку из картона или по 1 флакону в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

При производстве на ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА» Россия

По 5 или 15 мл препарата помещают во флакон из темного нейтрального стекла I гидролитического класса, укупоренный бромбутиловой резиновой пробкой, с обкаткой алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «flip-off».

На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Инструкция по приготовлению 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.

Инструкция по обращению с цитотоксическими препаратами

При обращении медицинского персонала с данным цитотоксичным препаратом требуется соблюдение всех мер предосторожности, гарантирующих защиту работника и его окружения.

Приготовление раствора цитотоксического препарата для внутривенного введения должно проводиться специально обученным опытным персоналом, обладающим знаниями о препарате, в условиях, гарантирующих защиту персонала, работающего с лекарственными препаратами, и его окружения, в соответствии с правилами, установленными в медицинском учреждении. Работы необходимо проводить в специально отведенном для этого месте. В данной зоне запрещено курить, принимать пищу и пить. Работники при обращении с препаратом должны использовать соответствующие материалы и одежду, в частности халаты с длинными рукавами, защитные маски, головные уборы, защитные очки, стерильные одноразовые перчатки, защитные покрытия для рабочей зоны, специальные контейнеры и мешки для сбора отходов.

Необходимо проявлять осторожность при обращении с каловыми и рвотными массами. Беременные женщины должны быть предупреждены о необходимости избегать обращения с являющимся цитотоксичным карбоплатином. В случае контакта инфузионного раствора карбоплатина с кожными покровами необходимо немедленно и тщательно промыть место контакта водой. В случае контакта инфузионного раствора карбоплатина со слизистыми оболочками необходимо немедленно и тщательно промыть соответствующие участки водой.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств – членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89

Телефон: +7 (812) 380-49-33

Факс: +7 (812) 380-49-34

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89

Телефон: +7 (812) 380-49-33

Факс: +7 (812) 380-49-34

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

Информацию о развитии нежелательных реакций направлять по адресу: safety@biocad.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(008217)-(ПГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Карбоплатин доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/register/EAEU_SmPC)