ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КАРБОПЛАТИН МЕДАК

(CARBOPLATIN MEDAC)

Склад:

діюча речовина: carboplatin;

1 мл концентрату містить карбоплатину 10 мг;

допоміжна речовина: вода для ін’єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний або блідо-жовтого кольору розчин.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Сполуки платини.

Код АТХ L01X A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Карбоплатин – протипухлинний засіб, що являє собою неорганічну комплексну сполуку платини. Протипухлинна активність карбоплатину порівнянна з активністю цисплатину щодо широкого спектра пухлин незалежно від їхньої локалізації.

Механізм дії.

Механізм його протипухлинної дії пов’язаний з пригніченням синтезу нуклеїнових кислот, що призводить до загибелі клітини. Здатність препарату спричиняти регресію первинних пухлин та метастазів пов’язана також з його впливом на імунну систему організму.

Дослідження аналізів зв’язування ДНК продемонстрували якісну подібність механізмів дії карбоплатину і цисплатину. Карбоплатин, як і цисплатин, спричиняє зміни в суперспіральній конформації ДНК, які асоціюються з ефектом вкорочення ДНК. Також він спричиняє утворення міжниткових і внутрішньониткових зшивок у ДНК.

Фармакокінетика.

Розподіл.

Концентрації карбоплатину та вільної платини у плазмі крові після внутрішньовенного введення зменшуються відповідно до двофазної кінетики. Початковий період напіввиведення вільної платини становить приблизно 1–2 години, а термінальний період напіввиведення становить 3–6 годин; загальна платина характеризується подібним початковим періодом напіввиведення, але термінальний період напіввиведення в неї триваліший (приблизно 24 години). При повторних введеннях дози протягом чотирьох днів поспіль накопичення платини у плазмі крові не спостерігається. Приблизно 87 % платини у плазмі крові зв'язується з білками протягом 24 годин після введення.

Виведення.

Карбоплатин виводиться із сечею з відновленням приблизно на 70 % введеної платини протягом 24 годин. Більша частина речовини виводиться в перші 6 годин.
Загальний та нирковий кліренс вільної ультрафільтрабельної платини корелює зі швидкістю клубочкової фільтрації, але не з канальцевою.

Лінійність/нелінійність.

Після введення карбоплатину існує лінійна залежність між концентрацією дози та плазми загальної та вільної ультрафільтрабельної платини. Площа під фармакокінетичною кривою «концентрація – час» для загальної платини також показує лінійну залежність від дози з кліренсом креатиніну ≥ 60 мл/хв.

Клінічні характеристики.

Показання.

Епітеліальний рак яєчників і дрібноклітинний рак легенів — у вигляді монотерапії або в комбінації з іншими антинеопластичними засобами.

Протипоказання.

– Гіперчутливість до карбоплатину або до інших сполук платини.

– Попереднє тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), крім випадків, коли, на думку лікаря і пацієнта, можливі переваги лікування переважають над ризиками (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

– Тяжка мієлосупресія.

– Пухлини, що кровоточать.

– Нещодавня значна крововтрата.

– Одночасне застосування з вакциною проти жовтої лихоманки.

– Пацієнти з важкою алергічною реакцією на компоненти, що містять платину, в анамнезі.

– Період годування груддю див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»)

Особливі заходи безпеки.

Лікування карбоплатином слід проводити під наглядом лікаря-онколога, що має досвід роботи з хіміотерапевтичними активними речовинами, в умовах стаціонару у разі наявності засобів для адекватного моніторингу стану пацієнта. Діагностичні та лікувальні заклади повинні бути легко доступними для проведення терапії та можливих ускладнень. У разі виявлення порушення функції кісткового мозку і/або функцій нирок чи печінки застосування лікарського засобу слід припинити.

Під час маніпуляцій з препаратом слід дотримуватися правил роботи з цитостатиками.

При приготуванні та введенні розчину препарату, як і при роботі з іншими протипухлинними засобами, необхідно дотримуватися обережності і користуватися рукавичками. У разі потрапляння розчину препарату на шкіру або слизові оболонки слід негайно ретельно змити розчин зі шкіри водою з милом, а слизові – промити водою.

Приготування має проводитися у спеціальному відведеному для цієї цілі місці. Робочу поверхню слід накрити абсорбуючим папером з пластиковою основою для одноразового використання.

Утилізацію матеріалів (шприци, голки, рідкий вміст та інше), які використовували для приготування цитостатичного засобу, необхідно проводити з особливою ретельністю та з дотриманням заходів безпеки.

Залишки невикористаного засобу або відходи необхідно знищити відповідно до національних вимог щодо знищення токсичних відходів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Карбоплатин здебільшого застосовують у комбінації з протипухлинними препаратами зі схожою цитотоксичною дією. За цих обставин може виникнути адитивна токсичність.

При поєднанні карбоплатину з іншими мієлосупресивними препаратами можливе посилення дії карбоплатину та/або додатково призначених препаратів на кістковий мозок. У пацієнтів, які отримують супутнє лікування іншими нефротоксичними речовинами, існує більша ймовірність більш вираженої та тривалої мієлотоксичності внаслідок зниження ниркового кліренсу карбоплатину.

При прийомі пероральних антикоагуляційних засобів необхідно посилити моніторинг міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) через імовірність взаємодії пероральних антикоагулянтів і карбоплатину.

Протипоказане одночасне застосування з вакциною проти жовтої лихоманки – ризик генералізованого вакцинального захворювання, що призводить до летальних наслідків.

Одночасне застосування з нефротоксичними або ототоксичними препаратами, такими як аміноглікозиди, ванкоміцин, капреоміцин та діуретики, не рекомендується, оскільки сумісне застосування може призвести до підвищення або посилення токсичності внаслідок індукованих карбоплатином змін ниркового кліренсу цих препаратів, особливо у пацієнтів з ниркова недостатність.

Одночасне застосування не рекомендується

– З живими ослабленими вакцинами (крім вакцини проти жовтої лихоманки) – ризик системного захворювання, що може призвести до летальних наслідків. З інактивованою вакциною (поліомієліт).

– З фенітоїном, фосфенітоїном.

Фенітоїн, фосфенітоїн: ризик загострення судом в результаті зменшення фенітоїну при травному поглинанні цитотоксичної активної речовини або ризик токсичного підвищення або втрати ефективності цитотоксичної активної речовини через збільшення метаболізму фенітоїну в печінці.

При одночасному застосуванні з нижчезазначеними речовинами слід дотримуватися обережності.

При одночасному застосуванні з препаратами, що чинять мієлодепресивну, нефротоксичну, нейротоксичну або ототоксичну дію, можливе взаємне посилення токсичних ефектів. Цисплатин посилює нейро- та ототоксичність карбоплатину. Слід уникати одночасного призначення з аміноглікозидними антибіотиками.

– Циклоспорини (також такролімус та сиролімус) – одночасне застосування призводить до росту імуносупресії з ризиком лімфопроліферації.

– Хелатні сполуки – слід уникати одночасного прийому, оскільки це може призвести до зниження протипухлинного ефекту карбоплатину.

Експериментально встановлено, що карбоплатин діє синергічно з етопозидом і віндесином. Не допускати контакту розчинів карбоплатину з ін’єкційними голками та іншим обладнанням, що містить алюміній (при контакті карбоплатину з алюмінієм може випадати осад).

Особливості застосування.

Застереження

При застосуванні карбоплатину слід дотримуватися інструкцій щодо застосування цитотоксичних препаратів.

У разі екстравазації інфузію треба негайно припинити і розпочати місцеве симптоматичне лікування.

Необхідно регулярно проводити аналіз крові, а також функціональні тести для визначення

роботи нирок і печінки. У разі виявлення значного пригнічення функції спинного мозку або аномального функціювання нирок чи печінки, застосування лікарського засобу слід припинити.

Пацієнти, котрі вже пройшли серйозне попереднє лікування (особливо з застосуванням цисплатину), пацієнти з поганим загальним станом здоров'я або віком понад 65 років, пацієнти, які отримують одночасно лікування нефротоксичними лікарськими засобами, можуть, як і пацієнти з тяжким порушенням функції нирок, страждати тяжкою або довготривалою мієлосупресією. Для цих груп пацієнтів початкове дозування повинно бути зменшене (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Тривалість інтервалів між курсами карбоплатину має бути не менше 4 тижнів.

Гематологічна токсичність

Гемолітична анемія з наявністю серологічних антитіл на препарат була зареєстрована у пацієнтів, які проходили лікування карбоплатином. Виникнення таких реакцій може призвести до летального наслідку.

Лейкопенія, нейтропенія та тромбоцитопенія є дозозалежними та дозолімітувальним фактором при лікуванні.

Під час лікування карбоплатином та після його завершення необхідний частий контроль параметрів периферичної крові. У разі виявлення токсичної дії лікування карбоплатином слід припинити до моменту нормалізації показників. У пацієнтів, які отримують монотерапію карбоплатином, максимальне зниження показників у середньому відбувається на 21-ту добу, а у складі комбінованої терапії на 15-ту добу. Курс лікування карбоплатином не повинен повторюватися до нормалізації показників лейкоцитів та тромбоцитів (тобто рівнів 2000 лейкоцитів/мм^3 та 100000 тромбоцитів/мм^3). Введення карбоплатину спричиняє тромбоцитопенію, лейкопенію та анемію. Анемія, що виникає, є частою та кумулятивною, в деяких випадках може потребуватися переливання крові.

Тяжкість мієлосупресії, особливо тромбоцитопенія, зростає у пацієнтів, які вже проходили лікування, зокрема цисплатином, і/або мають порушення функції нирок. Початкові дози карбоплатину для цих груп пацієнтів повинні бути відповідним чином зменшені. Комбінована терапія ін'єкціями карбоплатину з іншими мієлосупресивними видами лікування має бути дуже ретельно спланована щодо доз і термінів, щоб звести до мінімуму небажані адитивні ефекти. Мієлосупресивні ефекти можуть мати кумулятивний характер при супутній хіміотерапії. Пацієнти з тяжкою та стійкою мієлосупресією перебувають у групі високого ризику виникнення інфекційних ускладнень, в тому числі з летальним наслідком. При виникненні таких наслідків слід негайно припинити терапію карбоплатином.

Щоб мінімізувати адитивні ефекти, необхідно дуже ретельно планувати комбіновану терапію, яка включає карбоплатин та інші мієлосупресивні речовини, особливо дозування та графік терапії.

Пацієнти, у яких спостерігається тяжке пригнічення функції кісткового мозку, можуть потребувати підтримувальної трансфузійної терапії. Постійний контроль за можливими токсичними ефектами при лікуванні карбоплатином обов'язковий. Перед початком кожного циклу терапії карбоплатином слід проводити неврологічне обстеження з метою виявлення ознак нейротоксичності.

Повідомлялося про випадки виникнення гострого промієлоцитарної лейкемії та мієлодиспластичного синдрому (МДС)/ гострого мієлоїдного лейкозу (ГМЛ) через кілька років після терапії карбоплатином та інших протипухлинних методів лікування.

Гемолітико-уремічний синдром (ГУС)

Гемолітико-уремічний синдром (ГУС) є небезпечним для життя побічним ефектом. Введення карбоплатину слід припинити при перших ознаках мікроангіопатичної гемолітичної анемії, таких як швидке падіння рівня гемоглобіну з супутньою тромбоцитопенією, підвищення рівня білірубіну в сироватці крові, сироваткового креатиніну, азоту сечовини або лактатдегідрогенази. Ниркова недостатність може бути необоротною після припинення терапії та потребувати проведення діалізу.

Алергічні реакції

При прийомі карбоплатину інколи виникають алергічні реакції, наприклад еритема, лихоманка без видимої причини та свербіж. У деяких випадках виникала афілаксія, набряк Квінке та анафілактоїдні реакції, включаючи бронхоспазм, кропив'янку та набряк обличчя, дуже рідко лікування також закінчувалося летально. Необхідно негайно припинити лікування та розпочати відповідні лікувальні заходи. Реакції схожі з тими, що спостерігаються при застосуванні інших препаратів, що містять сполуки платини. Вони можуть виникнути через декілька хвилин після введення засобу. Частота алергічних реакцій може зростати у зв'язку з попередньою взаємодією засобів, що містять сполуки платини, навіть якщо ці реакції спостерігалися тільки після застосування карбоплатину.

Хворих з алергічними реакціями на інші сполуки платини в анамнезі варто контролювати на наявність алергічних симптомів та проводити підтримуюче лікування, включаючи введення антигістамінних препаратів, адреналіну та/або глюкокортикоїдів. Подальше застосування карбоплатину у разі розвитку алергічних реакцій протипоказано. Були зареєстровані перехресні реакції гіперчутливості, які прогресували до синдрому Коуніса (гострий алергічний коронарний артеріоспазм, який може призвести до інфаркту міокарда, див. розділ «Побічні реакції») з усіма сполуками платини, іноді з летальними наслідками.

Ниркова токсичність та вплив на функціювання печінки

Карбоплатин може призвести до порушення функції нирок та печінки. Дуже високі дози карбоплатину (перевищення рекомендованої дози у 5 разів у рамках монотерапії) призвели до тяжких аномалій функції печінки та нирок. До теперішнього часу не з'ясовано, чи можна за допомогою відповідної гідратації боротися з даним впливом на функцію нирок. У випадку порушення функції нирок або печінки середнього та тяжкого ступеня необхідне зниження дози або переривання лікування (див. розділ «Побічні реакції»). Частота та тяжкість нефротоксичності може збільшуватися у пацієнтів із порушенням функції нирок до лікування карбоплатином. Не зрозуміло, чи може відповідна програма гідратації подолати такий ефект, але за наявності помірних змін функції нирок необхідно зменшити дозу або припинити терапію.

У пацієнтів з обмеженою функцією нирок ще до початку лікування карбоплатином нефротоксичний ефект може виникати частіше та мати більш тяжку форму. Окрім того, виникнення порушення функції нирок є більш імовірним у пацієнтів, у яких під час застосування цисплатину виникала нефротоксичність. Хоча на сьогодні немає клінічних даних, що свідчать про посилення нефротоксичного ефекту, карбоплатин не рекомендовано

комбінувати з аміноглікозидами або іншими нефротоксичними речовинами.

У пацієнтів з обмеженою функцією нирок необхідно контролювати параметри функції нирок перед початком лікування та під час його проведення.

Мієлосупресивна дія карбоплатину значною мірою залежить від його ниркового кліренсу.

У пацієнтів з порушеннями функції нирок дія карбоплатину на систему кровотворення є більш вираженою і довготривалою, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок, тому для цієї групи ризику терапію карбоплатином слід проводити з особливою обережністю.

Для цих груп пацієнтів початкове дозування потрібно зменшити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Вено-оклюзивна хвороба печінки

Повідомлялося про випадки обструкції печінкових вен (синдром синусоїдальної обструкції печінки), деякі з летальним наслідком. Слід перевіряти пацієнтів на наявність ознак і симптомів порушення функції печінки або портальної гіпертензії, які імовірно не є результатом метастазів в печінці.

Неврологічна токсичність

Необхідно регулярно проводити неврологічні обстеження та перевірку слуху – перш за все у пацієнтів, котрі приймають велику дозу карбоплатину.

Хворих потрібно проінформувати про можливість стійких симптомів периферичної сенсорної нейропатії після закінчення курсу лікування. Локальні помірні парестезії з функціональними порушеннями можуть спостерігатися до 3 років після закінчення лікування за схемою ад'ювантного застосування препарату.

Частота проявів периферичної неврологічної токсичності підвищується у пацієнтів віком від 65 років і у пацієнтів, які вже пройшли курс лікування препаратами, що містять сполуки платини, або які раніше отримували цисплатин чи інші медикаменти, що чинять негативний вплив на слух.

Порушення зору, в тому числі втрата зору, були зареєстровані після застосування ін'єкцій карбоплатину у вищих, ніж рекомендується, дозах у пацієнтів з нирковою недостатністю. Зір відновлюється повністю або значною мірою після припинення терапії. Моніторинг і неврологічне обстеження слід проводити регулярно.

Шлунково-кишкова токсичність

Карбоплатин викликає блювання. Частоту та тяжкість блювання можна зменшити шляхом попереднього лікування протиблювотними засобами або безперервною інфузією карбоплатину

протягом 24 годин, або шляхом інфузії окремих доз протягом 5 днів замість одноразової інфузії. Селективні інгібітори серотонінергічних рецепторів типу 3 (5-НТ3) (наприклад, ондансетрон) або заміщені бензаміди (наприклад, метоклопрамід) можуть бути особливо ефективними протиблювотними засобами, і для пацієнтів, які мають рефрактерний або важкий ефект блювоти, можна розглянути комбіновану терапію.

Синдром оборотної задньої лейкоенцефалопатії (СОЗЛ)

Випадки виникнення синдрому оборотної задньої лейкоенцефалопатії (СОЗЛ) було зареєстровано у пацієнтів, які отримували карбоплатин в комбінованій хіміотерапії. СОЗЛ є рідкісним, оборотним після припинення лікування неврологічним захворюванням, що швидко розвивається, і може включати в себе виникнення судом, гіпертонії, головного болю, сплутаності свідомості, сліпоту та інші зорові та неврологічні порушення. Діагноз СОЗЛ підтверджується результатами обстеження головного мозку, переважно з використанням МРТ (магнітно-резонансної томографії).

Синдром лізису пухлин (СЛП)

У постмаркетинговий період застосування повідомлялося про випадки синдром лізису пухлини (СЛП) у пацієнтів, які проходили лікування карбоплатином або комбінацією карбоплатину з іншими хіміотерапевтичними засобами. Слід контролювати стан пацієнтів з високим ризиком розвитку СЛП, тобто тих, які мають пухлини, клітини яких характеризуються високою проліферативною здатністю, з високою поширеністю пухлини і пацієнтів з високою чутливістю до цитотоксичних засобів та проводити відповідні запобіжні заходи.

Застосування пацієнтам літнього віку

Під час застосування комбінованої терапії карбоплатином і циклофосфамідом пацієнти літнього віку були більш схильні до розвитку тяжкої тромбоцитопенії, ніж молодші пацієнти.

Оскільки у пацієнтів літнього віку функція нирок часто знижена, необхідно враховувати цей фактор при призначені дози лікарського засобу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Дозування карбоплатину

Визначення швидкісті клубочкової фільтрації за методом Кокрофта–Голта, що має велике значення у лікуванні, у деяких підгрупах (наприклад, вік 40–59 років або індекс маси тіла (ІМТ) 20–25) слід проводити визначення за допомогою стандартних методів вимірювання, а саме: інулін, ^{51}Cr–EDTA, ^{99m}Tc–DTPA, ^{125}I–іоталамат або іогексол, коли це можливо.

Інше

Застосування живих або атенуйованих живих вакцин у пацієнтів з порушенням імунної системи під час проведення хіміотерапії, у тому числі з використанням карбоплатину, може призвести до розвитку тяжких інфекцій, інколи з летальними наслідками. З цієї причини слід уникати вакцинації пацієнтів із застосуванням живої вакцини під час проведення лікування карбоплатином. Неживі або інактивовані вакцини можна застосовувати, однак реакція на такі вакцини може бути зниженою (див. також розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Дані про дослідження канцерогенного потенціалу карбоплатину відсутні. Однак є повідомлення про канцерогенні дії речовин зі схожим механізмом впливу та схожою мутагенністю. Під час лікування та протягом принаймні 6 місяців після нього слід вживати відповідних заходів для запобігання вагітності. Чоловіки також повинні вживати заходів контрацепції під час лікування та протягом щонайменше 3 місяців після лікування, оскільки хромосоми в сперматозоїдах людини можуть бути зруйновані через мутагенний потенціал карбоплатину. Перед початком терапії рекомендується проконсультуватися щодо збереження сперми. Вагітним жінкам слід уникати контакту з карбоплатином.

Премедикація антиеметиками може допомогти зменшити частоту і тяжкість нудоти та блювання, спричинених карбоплатином.

При лікуванні дуже високими дозами карбоплатину відзначалися випадки гепатотоксичних уражень, асоційованих з нефротоксичними ураженнями.

При виготовленні та введенні карбоплатину не можна використовувати інструменти, що містять алюміній (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Педіатрична популяція

Безпека та ефективність застосування карбоплатину у дітей та підлітків не встановлена.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Карбоплатин може завдати шкоди плоду при застосуванні під час вагітності. Карбоплатин продемонстрував наявність ембріотоксичного та тератогенного впливу у дослідженнях на щурах, які отримували лікарський засіб під час органогенезу. Контрольовані дослідження за участю вагітних жінок не проводилися. Якщо виникає необхідність застосування у період вагітності, пацієнтку необхідно поінформувати про ризик для плода. Жінки репродуктивного віку повинні застосовувати контрацептивні засоби під час лікування та протягом принаймні 6 місяців після лікування.

Період годування груддю

Не повністю з’ясовано, чи проникає карбоплатин або його метаболіти, що містять платину, у грудне молоко. Однак у зв’язку з можливістю серйозних побічних реакцій у немовлят у разі застосування грудного молока, годування груддю під час лікування карбоплатином необхідно припинити (див. розділ «Протипоказання»).

Вплив на фертильність

Карбоплатин є генотоксичним, тому пацієнтам репродуктивного віку (жінкам і чоловікам) та їхнім партнерам необхідно користуватися ефективними контрацептивними засобами в період лікування і щонайменше протягом 3 місяців після закінчення терапії. Чоловікам до початку лікуванням карбоплатином рекомендується кріоконсервація сперми через імовірність настання необоротного безпліддя.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Карбоплатин може спричинити нудоту, блювання, порушення зору та ототоксичність, тому у період лікування препаратом не рекомендується керувати транспортними засобами та механізмами. Залежно від індивідуальної чутливості, карбоплатин може порушувати здатність керувати транспортними засобами та механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Карбоплатин призначений тільки для внутрішньовенного застосування, після розведення.

Дорослим пацієнтам, які раніше не лікувалися, за умови нормальної функції нирок, ін'єкції карбоплатину вводити у дозі 400 мг/м^2 поверхні тіла шляхом коротких внутрішньовенних інфузій (тривалістю 15–60 хв).

Дози також можна розраховувати за допомогою формули Кальверта, виходячи зі швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) хворого і бажаної площі під фармакокінетичною кривою «концентрація – час» (AUC). Необхідно звернути увагу на те, що дози за формулою Кальверта розраховуються у міліграмах, а не в мг/м^2.

Доза (мг) = бажана AUC (мг/мл × хв) × [ШКФ (мл/хв) 25]

Бажана ППК	**Хіміотерапія**	**Статус пацієнтів**
5–7 мг/мл × хв	Монотерапія карбоплатином	Раніше не лікувалися
4–6 мг/мл × хв	Монотерапія карбоплатином	Раніше лікувалися
4–6 мг/мл × хв	Карбоплатин циклофосфамід	Раніше не лікувалися

Не застосовувати формулу Кальверта для розрахунку доз для пацієнтів, які отримували тривалу попередню терапію такими засобами:

– мітоміцин С;

– нітросечовина;

– комбінована терапія з доксорубіцином/циклофосфамідом/цисплатином;

– комбінована терапія з 5 або більше агентами;

– променева терапія ≥ 4500 рад, зосереджена на ділянці розміром 20×20 см або більше ніж на одній ділянці.

Необхідно припинити терапію карбоплатином, якщо пухлина не реагує на лікування захворювання прогресує або з’явилися неприпустимі побічні реакції.

Курси терапії можна повторювати з інтервалами не менше 4 тижнів при показниках крові: нейтрофілів не менше 2000/мм³ і тромбоцитів не менше 100000/мм³ (див. розділ «Особливості застосування»).

Зменшення початкової дози на 20–25 % рекомендується для пацієнтів з такими факторами ризику як попереднє проведення мієлосупресивної терапії (див. розділ «Особливості застосування») та низький функціональний статус (ECOG–Zubrod 2–4 або показник за Карновським нижче 80 %).

Усі наведені вище рекомендації щодо дозування стосуються початкового курсу лікування, наступні дози необхідно змінювати відповідно до результатів щотижневого аналізу крові.

Порушення функції нирок

Оптимальне застосування ін’єкцій карбоплатину пацієнтам з порушенням функції нирок вимагає відповідного коригування доз та постійного спостереження за гематологічними показниками і функцією нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Якщо у пацієнтів кліренс креатиніну нижче 60 мл/хв підвищується ризик виникнення важкої форми мієлосупресії.

Частота важкої форми лейкопенії, нейтропенії або тромбоцитопенії підтримувалась на рівні приблизно 25% з такими рекомендаціями щодо дозування:

Базовий кліренс креатиніну	Початкова доза (День 1)
41 – 59 мл/хв	250 мг/м², внутрішньовенна ін’єкція
16 – 40 мл/хв	200 мг/м², внутрішньовенна ін’єкція

У пацієнтів із кліренсом креатиніну нижче 30 мл/хв перед початком терапії карбоплатином слід провести індивідуальну оцінку співвідношення користь/ризик.

Недостатньо даних про застосування ін’єкцій карбоплатину пацієнтам із кліренсом креатиніну 15 мл/хв або менше, щоб дати рекомендацію щодо лікування.

Усі наведені вище рекомендації щодо дозування стосуються початкового курсу лікування. Подальші дози слід коригувати відповідно до переносимості пацієнта та прийнятного рівня мієлосупресії.

Комбінована терапія

Застосування карбоплатину у комбінації з іншими протипухлинними засобами в кожному випадку потребує коригування і має бути ухваленим відповідно до режиму і графіка (див. розділ «Особливості застосування»).

Педіатрична популяція

Досвіду застосування карбоплатину дітям недостатньо, тому не існує рекомендацій щодо дозування для цієї вікової категорії.

Пацієнти літнього віку

Дози карбоплатину протягом першого та наступних терапевтичних курсів необхідно коригувати залежно від загального стану здоров'я пацієнтів.

Розведення.

Перед введенням препарат розводити 5 % розчином глюкози чи 0,9 % розчином натрію хлориду до концентрації 0,5 мг/мл.

Розведений розчин стабільний протягом 24 годин при зберіганні в холодильнику (4 °С). З мікробіологічної точки зору розведений розчин слід вводити негайно.

Карбоплатин може взаємодіяти з алюмінієм з утворенням чорного осаду. Голки, шприци, катетери або набори для внутрішньовенного введення, які містять алюмінієві частини, які можуть контактувати з карбоплатином, не слід використовувати для приготування або введення лікарського засобу (див. розділ «Несумісність»). Набирати розчин з флакона слід безпосередньо перед застосуванням. Дозволяється одноразовий відбір лікарського засобу з флакона. При маніпуляціях з препаратом слід дотримуватись правил роботи з цитостатиками.

Діти.

Недостатньо інформації про застосування лікарського засобу в педіатричній популяції, тому його не слід застосовувати дітям.

Передозування.

Симптоми передозування. На першому етапі дослідження карбоплатин вводили у дозах до 1600 мг/м^2 за один курс. При цьому дозуванні спостерігалися такі небезпечні для життя гематологічні побічні реакції, як гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, анемія. На 9–25 добу (у середньому на 12–17 добу) були зареєстровані найнижчі показники гранулоцитів, тромбоцитів та гемоглобіну. Через 8–14 днів (у середньому через 11 днів) гранулоцити знову досягли показника ≥ 500/µл, тромбоцити знову досягли показника ≥ 25 000/µл через 3–8 днів (у середньому через 7 днів).

Крім того, спостерігалися наступні негематологічні побічні редакції: порушення функції нирок зі зниженням швидкості клубкової фільтрації на 50 %, нейропатії, ототоксичність, втрата зору, гіпербілірубінемія, мукозит, діарея, нудота і блювання з головним болем, еритрема та тяжка інфекція. Слухові порушення у більшості випадків були короткочасними та оборотними.

Лікування передозування.

Специфічного антидоту для лікування передозування карбоплатину не існує. Можливі ускладнення при передозуванні засобу можуть стосуватися пригнічення функції кісткового мозку, а також порушення функції печінки і нирок. При лікуванні гематологічних побічних реакцій ефективними засобами можуть бути трансплантація кісткового мозку і трансфузії (тромбоцити, кров).

Побічні реакції.

Частота виникнення побічних реакцій класифікується таким чином:

дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100 до <1/10), нечасто (≥1/1000 до <1/100), рідко (≥1/10000 до <1/1000), дуже рідко (<1/10000), частота невідома (неможливо розрахувати частоту на підставі доступних даних).

Інфекції та інвазії.

Часто – інфекційні ускладнення*.

Частота невідома – пневмонія.

Доброякісні новоутворення, злоякісні і невизначені (включаючи кісти та поліпи).

Нечасто – розвиток повторних пухлин (включаючи промієлоцитарний лейкоз, який розвивався через 6 років після проведення монотерапії карбоплатином та попередньої променевої терапії) спостерігався після закінчення монотерапії карбоплатином, а також комбінованої терапії (причинно-наслідковий зв’язок не встановлено).

Частота невідома – вторинні злоякісні пухлини, пов’язані з лікуванням.

З боку крові і лімфатичної системи.

Дуже часто – тромбоцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, анемія.

Часто – кровотеча*, інфекційно-зумовлені ускладнення у пацієнтів з поганим загальним станом здоров’я (< 1% призводять до летального наслідку).

Рідко – фебрильна нейтропенія, сепсис/септичний шок.

Частота невідома – порушення кровотворення, гемолітико-уремічний синдром.

Пригнічення функції кісткового мозку може бути більш тяжким і тривалим у пацієнтів віком від 65 років.

Мієлосупресія є дозолімітуючим фактором при лікуванні карбоплатином. При монотерапії карбоплатином у максимально переносимих дозах тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів < 50000/мм^3) спостерігається у 25 % пацієнтів. Нейтропенія (кількість гранулоцитів < 1000/мм^3) спостерігається у 18 % пацієнтів. Лейкопенія (кількість лейкоцитів < 2000/мм^3) спостерігається у 14 % пацієнтів. Максимально низький рівень тромбоцитів, гранулоцитів, лейкоцитів зазвичай фіксується на 21-й день від початку прийому препарату. Мієлосупресія може посилюватися

при комбінованій терапії карбоплатину з іншими мієлосупресивними препаратами.

Мієлотоксичність є більш тяжкою для пацієнтів, які раніше отримували цисплатин, для пацієнтів з порушеною функцією нирок, а також для пацієнтів з більш тяжким соматичним статусом. Ці ефекти, хоча вони зазвичай оборотні, призвели до інфекційних і геморагічних ускладнень у 4 % та 5 % пацієнтів, які отримували ін’єкції карбоплатину відповідно. Зазначені ускладнення призвели до летального наслідку менш ніж у 1 % пацієнтів.

Анемія (рівень гемоглобіну < 8 г/дл) спостерігається у 15 % пацієнтів з початковими показниками у нормі, інтенсивність якої зростає залежно від сумарної дози карбоплатину.

Мієлосупресія може бути більш серйозною та тривалою у хворих із порушенням функцій нирок, які раніше проходили інтенсивне лікування, мають низький рівень працездатності та віком старше 65 років.

При максимально переносних дозах карбоплатину, призначених як монопрепарат, тромбоцитопенія з найнижчим рівнем тромбоцитів менше 50 х 109/л спостерігається приблизно в третині. Найнижчий рівень традиційно настає між 14 і 21 днями з відновленням протягом 35 днів від початку терапії.

Лейкопенія також виникла приблизно на 20% забезпеченості, але її відновлення з найнижчого дня (14-28 днів) може бути повільнішим і зазвичай відбувається протягом 42 днів від початку терапії. Нейтропенія з кількістю гранулоцитів менше 1 х 109/л міститься приблизно в одній п'ятій суміші. Значення гемоглобіну нижче 9,5 мг/100 мл спостерігалися у 48% населення із нормальними вихідними значеннями.

У разі монотерапії карбоплатином у рекомендованих дозах з рекомендованою періодичністю введення мієлосупресія зазвичай є оборотною і некумулятивною.

Кількість тромбоцитів у крові у більшості випадків відновлюється протягом 35 днів після введення препарату.

Відновлення кількості лейкоцитів зазвичай відбувається дещо повільніше порівняно з тромбоцитами – протягом 42 днів після введення препарату.

Лікування карбоплатином може бути продовжено лише тоді, коли кількість тромбоцитів становить не менше 100000 в 1 мкл, а лейкоцитів – не менше 4000 в 1 мкл. Якщо ж кількість клітин менше цих рівнів, необхідно припинити терапію до відновлення нормальних значень показників (зазвичай через 5–6 тижнів). У тяжких випадках може бути необхідною підтримувальна трансфузійна терапія, переливання крові.

Респіраторні, торакальні та середостінні розлади

Дуже рідко: легеневий фіброз, що проявляється стисненням у грудній клітці та задишкою. Це слід враховувати, якщо виключено стан легеневої гіперчутливості.

З боку імунної системи.

Часто – реакції гіперчутливості (включаючи шкірні висипи, кропив’янку, еритему, гарячку без видимих причин або свербіж), анафілактоїдні реакції, часом з летальними наслідками, особливо в перші хвилини після введення препарату (ангіоневротичний набряк, задишка, бронхоспазм, кропив’янка, анафілактичний шок, зниження артеріального тиску, запаморочення, тахікардія).

Алергічні реакції на карбоплатин зареєстровано менш ніж у 2 % пацієнтів.

Лікування симптоматичне (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку метаболізму та порушення харчування.

Дуже часто – після лікування карбоплатином було зареєстровано зниження рівня електролітів у сироватці крові (магнію, калію, натрію, кальцію), однак ці прояви були не настільки серйозними, щоб спричинити клінічні ознаки або симптоми. У тому числі повідомлялося про випадки ранньої гіпонатріємії.

Рідко – анорексія, гіпонатріємія.

Частота невідома – дегідратація, синдром лізису пухлин.

З боку нервової системи.

Часто – периферична нейропатія, парестезія, зниження сухожильних рефлексів, сенсорні порушення, порушення смакових відчуттів.

Частота виникнення периферичної нейропатії після лікування карбоплатином становить 4 %. У більшості пацієнтів нейротоксичність обмежується парастезіями та зниженням глибоких сухожильних рефлексів. У пацієнтів віком від 65 років або після попереднього лікування цисплатином підвищується частота та інтенсивність побічних дій. Парастезії, які є ще до початку лікування карбоплатином, спричиненні перш за все попередньою терапією із застосуванням цисплатину, у ході лікування карбоплатином можуть зберігатися або погіршуватися.

В окремих випадках повідомлялося про симптоми з боку центральної нервової системи, які часто можуть пояснюватися одночасним застосуванням протиблювотних препаратів. У 1 % пацієнтів спостерігалися клінічно значущі порушення чутливості (наприклад, порушення зору, зміни смаку). Частота виникнення неврологічних побічних ефектів була вища у пацієнтів, котрі отримували карбоплатин у рамках комбінованої терапії. Це може бути пов’язано із кумулятивним впливом.

Нечасто – симптоми з боку центральної нервової системи (часто пов’язані з прийомом протиблювотних засобів).

Частота невідома – цереброваскулярні розлади*, синдром оборотної задньої лейкоенцефалопатії (СОЗЛ), можливі галюцинації, тривожність і жахливі сновидіння, енцефалопатія.

З боку органів зору.

Часто – порушення функції зору. Поодинокі випадки втрати зору.

Тимчасове погіршення зору, в тому числі іноді тимчасова втрата зору, були зареєстровані під час лікуванні засобами, що містять сполуки платини. Ці порушення, як правило, виникають тільки при терапії підвищеними дозами у пацієнтів з порушенням функції нирок.

Частота невідома – неврит зорового нерва.

З боку органів слуху.

Дуже часто – зниження гостроти слуху було виявлено в діапазоні високих частот (4000–8000 Гц) у 15 % пацієнтів.

Часто – ототоксичність.

Тільки у 1 % пацієнтів відзначалися клінічні симптоми, які переважно проявлялися у вигляді шуму у вухах.

У пацієнтів зі зниженою гостротою слуху внаслідок лікування цисплатином порушення слуху можуть зберігатися або погіршуватися. Клінічно значуща втрата слуху спостерігалась у дітей, котрі отримували більш високі дози карбоплатину, ніж це рекомендовано, у поєднанні з іншими препаратами, що спричиняють негативний вплив на слух.

З боку серця.

Часто – серцево-судинні розлади*.

Дуже рідко – повідомлялось про поодинокі випадки серцево-судинних захворювань (серцева недостатність, емболія), а також цереброваскулярні захворювання (апоплексичний удар) (причинно-наслідковий зв’язок із застосуванням карбоплатину не встановлений), аритмія. Були зареєстровані поодинокі випадки гіпертонії.

Частота невідома – серцева недостатність*, ішемічна хвороба серця (наприклад, інфаркт міокарда, зупинка серця, стенокардія, ішемія міокарда), синдром Коуніса.

З боку судин.

Частота невідома – емболія*, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія.

Можуть бути геморагічні ускладнення.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння.

Часто – фіброз легенів зі стискаючим болем у грудях та задишкою, інтерстиціальні захворювання легенів, бронхоспазм.

З боку шлунково-кишкового тракту.

Дуже часто – блювання, нудота, біль у животі.

Блювання виникає у 65 % пацієнтів, у третини з яких протікає тяжко. Крім цього, у 15 % пацієнтів виникає нудота. Пацієнти, які раніше отримували цисплатин, більш схильні до проявів симптомів порушення функцій з боку шлунково-кишкового тракту. Ці симптоми, як правило минають, при застосуванні антиеметиків та зникають протягом перших 24 годин після введення карбоплатину. У четверті пацієнтів не виникає ні нудоти, ні блювання. Тільки у 1 % пацієнтів спостерігалося блювання, що не піддавалося медикаментозному лікуванню. Також 17 % пацієнтів повідомили про больові відчуття у ділянці шлунково-кишкового тракту.

Часто – діарея (8 %), запор (6 %), мукозит, запалення слизової оболонки рота та стравоходу.

Частота невідома – стоматит, панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи.

Дуже часті – повідомлялося про зміни функції печінки легкої або середньої тяжкості приблизно у третини пацієнтів з нормальними початковими показниками, котрі отримували лікування із застосуванням карбоплатину. Лужна фосфатаза підвищується частіше (у 24 % пацієнтів), ніж сироваткова глютамінова оксалоацетинова трансаміназа (у 15 % пацієнтів), аланінамінотрансфераза у сироватці крові або загальний білірубін (у 5 % пацієнтів). Більшість відхилень від норми спонтанно нормалізувались упродовж курсу лікування. У половини пацієнтів ці зміни були в основному легкими та оборотними.

В обмеженій групі пацієнтів, які отримували високі дози карбоплатину для ін’єкцій та після автогенної трансплантації кісткового мозку, відзначали порушення з боку функціональних показників печінки.

Частота невідома – тяжке порушення функції печінки (включаючи гострий некроз печінки), що виникає після прийому більш високих доз карбоплатину, ніж це рекомендовано.

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

Часто – алопеція, захворювання шкіри.

Рідко – ексфоліативний дерматит.

Частота невідома – кропив’янка, висипання, почервоніння, свербіж.

З боку кістково-м’язової системи і сполучної тканини.

Часто – опорно-рухові порушення.

Частота невідома – астенія, міалгія, артралгія.

З боку нирок і сечовидільної системи.

Дуже часто – ниркова токсичність.

Ниркова токсичність, як правило, не вимагає обмеження дози для пацієнтів, які отримують карбоплатин, і не вимагає запобіжних заходів, таких як гідратація за допомогою великого

об’єму рідини або форсований діурез. Однак може збільшуватися рівень сечовини у крові і рівень креатиніну сироватки.

Може спостерігатися недостатність функції нирок, що визначається як зниження кліренсу креатиніну нижче 60 мл/хв. Імовірність виникнення і ступінь тяжкості нефротоксичності може зростати у пацієнтів, які мали порушення функції нирок до початку лікування карбоплатином. Невідомо, чи можна подолати цей побічний ефект за допомогою відповідної програми гідратації, але при наявності відхилень результатів ниркових тестів (кліренс креатиніну 30–59 мл/хв) необхідно зменшити дозу або припинити терапію карбоплатином. Карбоплатин протипоказаний пацієнтам з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв.

Часто – урогенітальні порушення, гіперурикемія.

Під час прийому звичайних доз препарату аномальна функція нирок розвивалася рідко, незважаючи на те, що ін’єкції карбоплатину вводили без застосування гідратації за допомогою великого об’єму рідини і/або форсованого діурезу. Було зафіксоване підвищення рівня креатиніну в сироватці крові у 6 % хворих, підвищення азоту сечовини крові – у 14 %, а сечової кислоти – у 5 % пацієнтів. Ці порушення, як правило, були помірними і оборотними приблизно у половини пацієнтів. Визначення кліренсу креатиніну виявилося найбільш точним тестом ниркової функції у пацієнтів, які отримували ін’єкції карбоплатину. 27 % пацієнтів, які мали базове значення 60 мл/хв або вище, мали зниження кліренсу креатиніну під час терапії ін’єкціями карбоплатину.

Гіперурикемія спостерігається приблизно у 25 % пацієнтів. Для зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці крові можна застосовувати алопуринол.

Нечасто – недостатність ниркової функції.

З боку репродуктивної системи.

Частота невідома – азооспермія та аменорея.

Побічні ефекти загального характеру та реакції у місці введення.

Часто – астенія.

Частота невідома – лихоманка і озноб без явних ознак інфекції, головний біль, нездужання, у місці ін’єкції можуть виникати реакції, а саме: еритрема, набряк, кропив’янка, некроз внаслідок екстравазації.

Зміни лабораторних показників.

Дуже часто – зниження кліренсу креатиніну нирок, підвищення рівня сечовини в крові, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, зміни печінкових проб, зниження рівня натрію, калію, кальцію і/або магнію у крові.

Часто – підвищення рівня білірубіну в крові, підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечової кислоти в крові.

Інші побічні ефекти.

Вторинні гострі злоякісні новоутворення після цитостатичної комбінованої з карбоплатином терапії. Гостра промієлоцитарна лейкемія через 6 років після монотерапії карбоплатином і попередньої променевої терапії.

Алопеція, пропасниця, запалення слизової оболонки, астенія, нездужання, дисгевзії, тривожний стан, зменшення маси тіла, тахікардія.

В окремих випадках, зафіксовано гемолітично-уремічний синдром.

Поодинокі випадки серцево-судинних захворювань (серцева недостатність, емболія), поодинокі випадки інсультів. Спостерігалися випадки підвищення артеріального тиску.

*Летальні наслідки < 1 %, летальні серцево–судинні наслідки < 1 %, включаючи серцеву недостатність, емболію і цереброваскулярні захворювання.

Звіти про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 24 місяці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Не змішувати в одній ємності з іншими препаратами, окрім тих, які зазначені в розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка.

Концентрат для розчину для інфузій 10 мг/мл у флаконах по 5 мл, 15 мл, 45 мл, 60 мл, 100 мл.

По 1 флакону в картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Медак Гезельшафт фюр клініше Шпеціальпрепарате мбХ

Medac Gesellschaft fur klinische Spezialpraparate m.b.H.

Онкотек Фарма Продакшн ГмбХ

Oncotec Pharma Produktion GmbH

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Театерштрассе, 6, 22880 Ведель, Німеччина

Theaterstrasse, 6, 22880 Wedel, Germany

Ем Фармапарк, 06861 Дессау-Росслау, Німеччина

Am Pharmapark, 06861 Dessau-Rosslau, Germany