ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КАРБОПЛАТИН «ЕБЕВЕ»

(CARBOPLATIN «EBEWE»)

Склад:

діюча речовина: карбоплатин;

1 мл концентрату містить 10 мг карбоплатину;

допоміжна речовина: вода для ін’єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний або майже безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Сполуки платини.

Код АТХ L01X A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Карбоплатин є антинеопластичним агентом, який являє собою неорганічну комплексну сполуку платини. Протипухлинна активність карбоплатину порівнянна з активністю цисплатину щодо широкого спектра пухлин, незалежно від їхньої локалізації. Механізм протипухлинної дії карбоплатину пов’язаний з пригніченням синтезу нуклеїнових кислот, що призводить до загибелі клітини. Препарат спричиняє регресію первинних пухлин та метастазів.

Дослідження методом лужної елюції ДНК та аналізи зв’язування ДНК продемонстрували якісну схожість механізмів дії карбоплатину і цисплатину. Карбоплатин, як і цисплатин, спричиняє зміни у суперспіральній конформації ДНК, які асоціюються з «ефектом вкорочення ДНК». Також він спричиняє утворення міжниткових і внутрішньониткових зшивок у ДНК.

Фармакокінетика.

При внутрішньовенному введенні карбоплатину спостерігається лінійна залежність між дозами і концентраціями загальної і вільної ультрафільтрабельної платини у плазмі крові. Залежність

між дозами і площею під фармакокінетичною кривою для загальної платини також є лінійною.

При введенні препарату протягом 4 днів поспіль накопичення карбоплатину у плазмі крові не спостерігалося.

Термінальні періоди напіввиведення вільної ультрафільтрабельної платини і карбоплатину у людини становлять відповідно приблизно 6 годин і 1,5 години. Під час початкової фази вільна ультрафільтрабельна платина присутня переважно у вигляді карбоплатину. Термінальний період напіввиведення загальної платини з плазми крові становить понад 24 години. Приблизно 87 % платини у плазмі крові зв’язується з білками протягом 24 годин після введення.

Карбоплатин виводиться переважно із сечею (за 24 години виводиться приблизно 70 % платини). Більшість платини екскретується у перші 6 годин.

Загальний і нирковий кліренси вільної ультрафільтрабельної платини корелюють зі швидкістю клубочкової фільтрації, але не канальцевої секреції.

Згідно зі звітами у дітей спостерігається зміна кліренсу креатиніну у 3–4 рази. Оприлюднені дані відносно дорослих пацієнтів свідчать про те, що функція нирок може впливати на зміни кліренсу карбоплатину.

Клінічні характеристики.

Показання.

Карбоплатин «Ебеве» слід застосовувати для дорослих пацієнтів.

Карбоплатин показаний для лікування наступних видів раку:

1. При прогресуючому епітеліальному раку яєчників у якості:

- терапії першої лінії;

- терапії другої лінії, якщо інші методи лікування виявилися не ефективними.

2. При дрібноклітинному раку легенів.

Протипоказання.

Карбоплатин протипоказаний пацієнтам:

- з гіперчутливістю до діючої речовини або до інших сполук, що містять платину;

- у період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);

- з тяжкою мієлосупресією;

- з пухлинами, що кровоточать;

- з інфекціями, що кровоточать та гострими інфекціями (наприклад, Herpes zoster);

- з попереднім тяжким порушенням функції нирок (з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв), за винятком випадків, коли на думку лікаря і пацієнта, можливі переваги від лікування переважають над ризиками;

- при одночасному застосуванні вакцини проти жовтої лихоманки;

- з порушенням слуху.

Особливі заходи безпеки.

Даний лікарський засіб використовується винятково для приготування однієї дози.

Контакт зі шкірою та/або очима. У випадку контакту карбоплатину зі шкірою або очима місце ураження необхідно ретельно промити водою або фізіологічним розчином. Подразнення на шкірі можна обробити м’яким кремом. У випадку контакту з очима слід звернутися до лікаря.

Утилізація. Невикористані залишки засобу або відходи мають бути знищені відповідно до чинних вимог.

Розведення. Перед інфузією лікарський засіб необхідно розбавити 5 % розчином глюкози до концентрації 0,5 мг/мл.

Вказівки з безпечного використання цитостатичних речовин:

1. Підготуванням карбоплатину до його застосування може займатися тільки кваліфікований персонал, котрий був навчений безпечному поводженню з хіміотерапевтичними засобами.
2. Приготування має проводитися у спеціально відведеному для цієї цілі місці.
3. При приготуванні слід використовувати належні захисні рукавички.
4. Слід вжити запобіжних заходів для уникнення випадкового контакту засобу з очима. У випадку контакту засобу з очима необхідно добре промити їх водою та/або фізіологічним розчином.
5. Вагітні працівники не повинні контактувати з цитотоксичними лікарськими засобами.
6. Утилізацію матеріалів (шприци, голки та ін.), котрі використовували для приготування цитостатичного засобу, необхідно проводити з особливою ретельністю та з дотриманням правил безпеки. Залишки засобу та тверді відходи необхідно помістити у закритий з двох боків поліетиленовий пакет та спалити при температурі 1000 °С. Рідкі відходи можна змити великою кількістю води.
7. Робочу поверхню слід накрити абсорбуючим папером з пластиковою основою для одноразового використання.
8. Для усіх шприців та інфузійних систем необхідно використовувати насадки типу «Луер-лок». Для мінімізації тиску та можливого утворення аерозолю рекомендовано використання голок великого діаметра. Утворення аерозолю можна зменшити також шляхом використання голок з отвором.

Після розведення.

Готовий до застосування розчин, що готується з 5 % розчином глюкози, фізично та хімічно стабільний при концентрації 0,4 мг/мл та 4,0 мг/мл протягом 28 днів, у випадку зберігання у

захищеному від світла місці при температурі 2–8 °C або 20–25 °C (матеріал контейнера: ПЕ, ПВХ, скло). Інфузійний розчин слід використати негайно після приготування, якщо він зберігається при кімнатній температурі без захисту від світла.

З мікробіологічної точки зору готовий до застосування розчин слід використати негайно. Якщо негайне застосування засобу не передбачене, то користувач несе відповідальність за дотримання часу та умов зберігання перед використанням. Зазвичай, розчин не варто зберігати довше 24 годин при температурі 2–8 °C, якщо тільки він не був приготований у контрольованих та валідованих асептичних умовах.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Через підвищений ризик розвитку тромбозів при пухлинних захворюваннях часто призначають антикоагулянтну терапію. Значні міжсуб'єктні коливання показників згортання крові під час хвороби, а також можлива взаємодія між пероральними антикоагулянтами і хіміопрепаратом потребують регулярного контролю міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).

Застосування разом з вакцинами проти жовтої лихоманки протипоказане, оскільки є ризик розвитку летальної генералізованої інфекції.

Застосування у комбінації з живими ослабленими вакцинами (окрім вакцини проти жовтої лихоманки) не рекомендується через ризик розвитку системного, ймовірно летального, захворювання. Цей ризик підвищується у хворих з ослабленим імунітетом через основне захворювання. Слід застосовувати інактивовані вакцини у разі наявності (поліомієліт).

Не рекомендується одночасне застосування нефротоксичних та ототоксичних засобів, наприклад аміноглікозидів, ванкоміцину, капреоміцину та діуретиків. Через зміни ниркового кліренсу, спровоковані застосуванням даних засобів, може підвищуватись токсичність.

При одночасному застосуванні карбоплатину та петльових діуретиків можуть частіше виникати порушення функції нирок та слуху.

При комбінуванні карбоплатину з іншими речовинами, що пригнічують кістковий мозок, може посилюватися дія карбоплатину та/або додатково призначених медикаментів на кістковий мозок. При одночасному застосуванні з іншими нефротоксичними засобами у пацієнтів може розвинутися тяжка та довготривала мієлотоксичність за рахунок зниження ниркового кліренсу карбоплатину.

При одночасному прийомі карбоплатину і варфарину слід бути дуже обережним, оскільки спостерігалися випадки підвищення МНВ.

Не рекомендується застосовувати разом з фенітоїном, фосфенітоїном через ризик виникнення конвульсій, оскільки цитотоксичні препарати знижують абсорбцію фенітоїну у шлунково-кишковому тракті, а також через ризик підвищення токсичності або втрати ефективності цитотоксичних препаратів у зв'язку з підвищенням метаболізму фенітоїну у печінці.

Карбоплатин не слід призначати одночасно з препаратами, котрі мають у своєму складі хелатні частини, оскільки теоретично вони можуть послабляти протипухлинну дію карбоплатину. Однак експериментальні і клінічні дослідження показали, що діетилдитіокарбамат не впливає на протипухлинну дію карбоплатину.

Одночасне застосування циклоспорину, а також такролімусу і сиролімусу може призвести до розвитку лімфопроліферативних захворювань через посилену імуносупресію.

Особливості застосування.

Застереження.

Лікування карбоплатином слід проводити під наглядом досвідченого лікаря-онколога. Для проведення лікування та попередження ускладнень у лікарні мають бути доступні засоби діагностики стану пацієнта.

Необхідно регулярно проводити аналіз крові, а також функціональні тести для визначення стану нирок і печінки. У разі виявлення значного пригнічення функції спинного мозку або аномального функціонування нирок або печінки застосування лікарського засобу слід припинити.

Пацієнти, котрі вже пройшли серйозне попереднє лікування (особливо з застосуванням цисплатину), пацієнти з поганим загальним станом здоров'я, пацієнти віком від 65 років або пацієнти, які отримують одночасно лікування нефротоксичними лікарськими засобами, можуть, як і пацієнти з важким порушенням функції нирок, страждати тяжкою або довготривалою мієлосупресією.

Для цих груп пацієнтів початкове дозування повинно бути зменшене (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Необхідно проводити регулярні обстеження крові з метою спостереження за результатами взаємодії карбоплатину. Мієлосупресивна дія карбоплатину тісно пов'язана з нирковим кліренсом. У пацієнтів з обмеженою функцією нирок необхідно контролювати параметри функції нирок перед початком лікування та під час його проведення. Слід припинити терапію препаратом у разі виникнення значних відхилень від норми показників роботи кісткового мозку або порушень функції нирок чи печінки.

Зазвичай тривалість інтервалів між курсами терапії має бути не менше 4 тижнів. Введення карбоплатину спричиняє тромбоцитопенію, лейкопенію та анемію.

Гематологічна токсичність. У пацієнтів, які проходили лікування карбоплатином, було зареєстровано гемолітичну анемію з наявністю серологічних антитіл на препарат. Виникнення такої реакції може призвести до летального наслідку.

Лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія залежить від дози і є дозолімітуючим 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 ін'єкції карбоплатину у рамках монотерапії, максимальне зниження рівнів нейтрофілів, як правило, відбувається на 21 день, а у пацієнтів, які отримують комбіновану терапію, – на 15 добу. Взагалі не можна розпочинати наступний курс лікування карбоплатином до нормалізації кількості лейкоцитів та тромбоцитів. У даному випадку діють такі норми: для лейкоцитів – 2000 лейкоцитів/мм^3, для тромбоцитів – 100000 тромбоцитів/мм^3.

Анемія може бути кумулятивною, і в деяких випадках може знадобитися переливання крові.

Мієлосупресивні ефекти можуть мати кумулятивний характер при супутній хіміотерапії. Пацієнти з важкою та стійкою мієлосупресією перебувають у групі високого ризику виникнення інфекційних ускладнень, в тому числі з летальним наслідком. При виникненні таких ефектів 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 котрих спостерігається тяжке пригнічення функції кісткового мозку, можуть потребувати підтримуючої трансфузійної терапії.

Повідомлялося про випадки виникнення гострої промієлоцитарної лейкемії і мієлодиспластичного синдрому (МДС) / гострого мієлоїдного лейкозу (ГМЛ) через кілька років після терапії з карбоплатином та іншими протипухлинними засобами.

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

Алергічні реакції. При прийомі карбоплатину інколи виникають алергічні реакції, наприклад еритема, лихоманка без видимої причини та свербіж. У деяких випадках виникала анафілаксія, набряк Квінке та анафілактоїдні реакції, включаючи бронхоспазм, кропив’янку та набряк обличчя, дуже рідко лікування також закінчується летальним наслідком. У разі виникнення таких явищ необхідно негайно припинити лікування карбоплатином та розпочати відповідні лікувальні заходи. Подібні реакції спостерігаються при застосуванні інших препаратів, що містять сполуки платини, вони можуть виникнути через декілька хвилин після введення засобу. Частота алергічних реакцій при застосуванні карбоплатину може зростати у разі попереднього лікування засобами, що містять сполуки платини. Необхідно уважно спостерігати за можливими алергічними реакціями пацієнтів та проводити підтримуюче лікування, включаючи введення антигістамінних препаратів, адреналіну та/або глюкокортикоїдів.

Були повідомлення про реакції гіперчутливості, які прогресували до синдрому Куніса (гострий алергічний коронарний артеріоспазм, який може призвести до інфаркту міокарда, — див. розділ «Побічні реакції»).

Ниркова токсичність і вплив на функціонування 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»).

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 тих пацієнтів, у котрих під дією цисплатину виникла нефротоксичність. Хоча на цей момент немає клінічних даних, що свідчать про посилення нефротоксичного ефекту, карбоплатин не рекомендується комбінувати з аміноглікозидами або іншими нефротоксичними речовинами.

Вено-окклюзивна 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 ймовірно не є результатом метастазів в печінці.

Неврологічна токсичність. Необхідно регулярно проводити неврологічні обстеження та перевірку слуху – перш за все у пацієнтів, котрі приймають великі дози карбоплатину. Інколи виникають такі прояви нейротоксичності, як парестезія, зниження глибоких сухожильних рефлексів та ототоксичність, зазвичай легкого ступеня. Виникнення цих симптомів більш імовірне у пацієнтів віком від 65 років або у тих, котрі вже пройшли курс лікування препаратами, що містять сполуки платини, чи іншими медикаментами, що чинять негативний вплив на слух. Повідомлялося про порушення зору, включаючи втрату зору, при високому дозуванні карбоплатину. Після закінчення лікування високими дозами препарату зір відновлювався протягом декількох тижнів, як правило, у повному обсязі або з невеликими обмеженнями.

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

Синдром лізису пухлин (СЛП). З постмаркетингового досвіду застосування відомо про випадки синдрому лізису пухлин у пацієнтів, які проходили лікування карбоплатином у монотерапії або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами. Слід контролювати пацієнтів з високим ризиком виникнення СЛП, тобто пацієнтів з пухлинами, клітини яких характеризуються високою проліферативною здатністю, з високою поширеністю пухлини і пацієнтів з високою чутливістю до цитотоксичних засобів, та проводити відповідні запобіжні заходи.

Дослідження з вивчення комбінованої терапії з застосуванням карбоплатину та циклофосфаміду показали, що у пацієнтів літнього віку тромбоцитопенія розвивається частіше, ніж у молодших. Оскільки у пацієнтів літнього віку функція нирок часто знижена, необхідно враховувати цей фактор при визначенні дози препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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 або летальних інфекцій. 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.

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

Карбоплатин може спричинити нудоту та блювання. Предмедикація протиблювотними

засобами може зменшити частоту та інтенсивність побічних дій.

Для приготуванні розчину та для введення карбоплатину не можна використовувати інструменти з матеріалів, що містять алюміній (див. розділ «Несумісність»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Застосування карбоплатину у період вагітності може призвести до вроджених аномалій розвитку. У дослідженнях на тваринах виявлено репродуктивну токсичність. У рамках експерименту зі щурами карбоплатин показав свою ембріотоксичну та тератогенну дію, а дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що карбоплатин є мутагенним. Жодних контрольованих досліджень за участю вагітних не проводилось. У випадку застосування карбоплатину під час вагітності або, якщо пацієнтка завагітніла під час лікування, необхідно попередити про потенційну небезпеку для плода. У період вагітності карбоплатин можна застосовувати винятково при наявності однозначних показників. Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати уникати вагітності на період лікування карбоплатином. Вагітним жінкам не слід застосовувати карбоплатин.

Період годування груддю. На даний момент невідомо, чи проникає карбоплатин у материнське молоко. Через можливу негативну дію на дитину потрібно відмовитися від грудного годування у період лікування карбоплатином.

Карбоплатин протипоказаний у період годування груддю.

Фертильність. Карбоплатин є генотоксичним. Під час лікування карбоплатином, а також протягом щонайменше 6 місяців після завершення лікування жінкам репродуктивного віку слід використовувати надійні методи контрацепції для попередження вагітності. Вагітним та пацієнткам, котрі завагітніли під час лікування, рекомендується отримати консультацію генетика.

У пацієнтів, яким застосовують антинеопластичну терапію, може виникнути гонадна супресія, що проявляється аменореєю або азооспермією. Ці ефекти залежать від дози та тривалості терапії і можуть бути необоротними. Прогноз щодо ступеня погіршення функції сім'яників або яєчників ускладнений через часте використання комбінацій декількох антинеопластичних препаратів, тому важко оцінити вплив окремих лікарських засобів.

Статевозрілим чоловікам, які проходять лікування карбоплатином, рекомендовано уникати зачаття протягом періоду лікування та протягом щонайменше 3 місяців після нього. З огляду на можливість розвитку необоротного безпліддя рекомендовано розглянути можливість кріоконсервації сперми до початку лікування карбоплатином.

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не досліджувалась. Однак карбоплатин може спричинити нудоту, блювання, порушення зору та ототоксичність. Таким чином, пацієнтів слід повідомити про можливий вплив цих явищ на здатність керувати автотранспортом та механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб призначений для внутрішньовенного застосування після розведення.

Карбоплатин вводиться винятково внутрішньовенно.

Карбоплатин слід застосовувати тільки під контролем лікаря з досвідом застосування хіміотерапевтичних препаратів.

Для дорослих пацієнтів, котрі ще не проходили лікування, за умови нормальної функції нирок, тобто при кліренсі креатинину > 60 мл/хв, рекомендується разова внутрішньовенна доза карбоплатину 400 мг/м^2, яка вводиться методом коротких внутрішньовенних інфузій (від 15 до 60 хвилин).

Не можна проводити наступний курс лікування, поки не пройде чотири тижні після попереднього курсу лікування карбоплатином та поки кількість нейтрофілів не досягне значення щонайменше 2000 клітин/мм^3, а кількість тромбоцитів — мінімум 100000 клітин/мм^3.

Для пацієнтів з такими факторами ризику, як попереднє лікування препаратами з мієлосупресивною дією та низький показник загального стану (загальний стан за шкалою Зуброда (шкала ECOG [Східна об'єднана онкологічна група]) 2–4 або індекс Карновського менше 80), рекомендоване зниження початкової дози на 20–25 %.

У ході початкового курсу лікування карбоплатином з метою корекції дози рекомендовано визначати рівень найменших значень гематологічних показників (nadir) шляхом щотижневого аналізу крові.

Також для визначення дози можна використовувати формулу Кальверта:

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

ППК (AUC) — площа під кривою

ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації

Бажана ППК	Запланована хіміотерапія	Статус лікування пацієнта
5–7 мг/мл × хв	Монотерапія карбоплатином	Без попереднього лікування
4–6 мг/мл × хв	Монотерапія карбоплатином	З попереднім лікуванням
4–6 мг/мл × хв	Карбоплатин циклофосфамід	Без попереднього лікування

Примітка. При використанні формули Кальверта загальна доза карбоплатину розраховується у мг, а не у мг/м^2.

Не застосовувати формулу Кальверта для розрахунку доз для пацієнтів, які попередньо отримували інтенсивне лікування**.

**Інтенсивним лікуванням вважається:

- застосування мітоміцину С;
- застосування нітрозосечовини;
- комбіноване лікування доксорубіцином/циклофосфамідом/цисплатином;
- комбіноване лікування з використанням 5 або більше діючих речовин;
- променева терапія ≥ 4500 рад з наведенням фокусу на поле розміром 20 × 20 см або більше ніж на одне поле.

Застосування карбоплатину слід відмінити у випадку резистентності пухлини, прогресування захворювання та/або при виникненні недопустимих побічних реакцій.

Карбоплатин не можна вводити за допомогою інфузійних наборів, шприців та голок для ін'єкцій, виготовлених з матеріалів, що містять алюміній, оскільки це може зменшити антинеопластичну дію препарату.

Як і при роботі з цитостатиками взагалі, при поводженні з карбоплатином слід бути особливо обережним. Розчин повинен готувати лише спеціально навчений персонал у захисних рукавичках, захисній масці та одязі. Необхідно уникати контакту засобу зі шкірою та слизовими оболонками. Вагітні мають уникати контакту з карбоплатином.

Обмежена функція нирок. У пацієнтів з кліренсом креатинину менше ніж 60 мл/хв є підвищений ризик пригнічення функцій кісткового мозку.

Частота тяжких форм лейкопенії, нейтропенії або тромбоцитопенії при нижченаведених дозуваннях є постійною та становить 25 %:

Кліренс креатиніну	Початкове дозування
41–59 мл/хв	250 мг/м^2 поверхні тіла
16–40 мл/хв	200 мг/м^2 поверхні тіла

Для оптимального застосування карбоплатину необхідна відповідна корекція дози, а також регулярний частий контроль гематологічних показників та функції нирок у пацієнтів з обмеженою нирковою функцією. Даних про застосування карбоплатину хворим із кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв недостатньо для рекомендації щодо лікування.

Всі наведені вище рекомендації щодо доз стосуються вихідного курсу лікування. Наступні дози варто коригувати залежно від переносимості препарату хворими та від прийнятного ефекту мієлосупресії.

Комбінована терапія. Для оптимального застосування карбоплатину у поєднанні із іншими мієлосупресивними речовинами необхідна корекція дози відповідно до вибраного режиму та графіку терапії.

Пацієнти дитячого віку. Оскільки досвід застосування карбоплатину у дітей і підлітків обмежений, немає рекомендацій щодо дози для цієї вікової категорії.

Пацієнти літнього віку (від 65 років). Залежно від загального стану здоров'я пацієнта може знадобитися корекція дози під час першого або подальших курсів лікування.

Розведення засобу. Перед інфузією концентрат необхідно розвести.

Діти. Безпека та ефективність застосування для дітей та підлітків не встановлена.

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 та анемія. На 9–25 добу (у середньому на 12–17 добу) були зареєстровані найнижчі показники гранулоцитів, тромбоцитів і 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 такі негематологічні побічні реакції: порушення функції нирок зі зниженням швидкості клубкової фільтрації на 50 %, нейропатії, ототоксичність, втрата зору, гіпербілірубінемія, мукозит, діарея, нудота і блювання з головним болем, еритема та тяжка інфекція. Слухові порушення у більшості випадків були короткочасними та оборотними.

Лікування передозування. Специфічного антидоту для лікування передозування карбоплатином 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.

Частоту побічних ефектів визначали на основі даних щодо 1893 пацієнтів, що отримували ін'єкції карбоплатину як монотерапію, та даних післяреєстраційного досвіду.

Побічні реакції наведені за класами систем/органів згідно з MedDRA, а частота виникнення побічних реакцій класифікується таким чином: дуже часті (≥1/10), часті (≥1/100 до <1/10), нечасті (≥1/1000 до <1/100); рідкі (≥1/10000 до <1/1000), дуже рідкі (<1/10000) та частота невідома (неможливо розрахувати на підставі доступних даних).

Доброякісні, злоякісні та неспецифічні новоутворення (включаючи кісти та поліпи). Нечасті: повторний розвиток пухлин (включаючи промієлоцитарний лейкоз, котрий розвивався через

6 років після проведення монотерапії карбоплатином та попередньої променевої терапії) після закінчення монотерапії карбоплатином, а також повідомлялось про гострі вторинні злоякісні новоутворення після комбінованої терапії цитостатиками із вмістом карбоплатину (причинно-наслідковий зв'язок не встановлено).

Інфекції та інвазії. Часті: інфекції*. Частота невідома: пневмонія.

З боку крові та лімфатичної системи. Дуже часті: тромбоцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, анемія;

дозолімітуючим фактором при лікуванні карбоплатином є мієлосупресія. У пацієнтів з порушеною функцією нирок, після попередньої променевої терапії, з поганим загальним станом здоров'я та віком від 65 років мієлосупресія може мати більш тяжкий та тривалий перебіг. Окрім того, пригнічення кісткового мозку посилюється при поєднанні карбоплатину з іншими засобами, що мають схожу мієлосупресивну дію. Якщо карбоплатин використовувати у рамках монотерапії та у рекомендованій дозі відповідно до показань для застосування (частота прийому засобу), пригнічення кісткового мозку, як правило, є оборотним та некумулятивним.

При застосуванні максимальних переносимих доз карбоплатину у рамках монотерапії у близько 30 % пацієнтів спостерігалася тромбоцитопенія зі зниженням кількості тромбоцитів до мінімального значення – менше 50000/мм^3. Мінімальне значення досягається, як правило, на 14–21 день терапії, нормалізація відбувається упродовж 35 днів після початку лікування. Приблизно у 20 % пацієнтів спостерігалася лейкопенія з концентрацією лейкоцитів > 2000/мм^3, нормалізація показників починається з дня досягнення мінімального значення (на 14–28 добу) та відбувається більш повільно, як правило протягом 42 днів після початку терапії.

Іноді кількість тромбоцитів та лейкоцитів досягає вихідних значень лише після 35 та 42 днів відповідно. У цих випадках лікування карбоплатином слід повторювати лише коли кількість тромбоцитів зросла до понад 100000/мм^3, а кількість лейкоцитів перевищила 2000/мм^3.

Приблизно у 18 % пацієнтів спостерігалася нейтропенія з кількістю гранулоцитів < 1000/мм^3. У 15 % пацієнтів з нормальними початковими показниками спостерігався низький рівень гемоглобіну – менше 8 г/дл. Анемія розвивається часто та може протікати кумулятивно. Частота виникнення анемії зростала при підвищенні впливу ін'єкцій карбоплатину. У пацієнтів, які проходили серйозне попереднє лікування (особливо з застосуванням цисплатину), або пацієнтів із порушенням функції нирок мієлотоксичність є більш вираженою. У пацієнтів із тяжким загальним станом здоров'я, які отримували ін'єкції карбоплатину, спостерігалось зростання частоти випадків лейкопенії та тромбоцитопенії. Зазначені побічні ефекти, хоч зазвичай були оборотні, призводили до інфекційних та геморагічних ускладнень у 4% та 5% пацієнтів, які отримували ін'єкцію карбоплатину відповідно. Ці ускладнення призводили до смерті у менш ніж 1% пацієнтів. Загалом, спостерігалися також тимчасові геморагічні ускладнення.

Часті: геморагія*. Рідкі: лихоманка, сепсис/септичний шок. Частота невідома: недостатність кісткового мозку, порушення кровотворення, фебрильна нейтропенія, гемолітико-уремічний синдром.

З боку імунної системи. Часті: реакції гіперчутливості, анафілактоїдні реакції (що рідко призводять до летального наслідку), можуть виникати протягом декількох хвилин після введення ін'єкції. Симптоми: бронхоспазм, кропив'янка, набряк та почервоніння обличчя, задишка, гіпотензія, запаморочення, анафілактичний шок, свистяче дихання та тахікардія (див. розділ «Особливості застосування»).

Алергічні реакції виникали у менш, ніж 2 % пацієнтів, і проявлялися у вигляді висипів на шкірі,

кропив’янки, еритематозних висипань без очевидної етіології або свербіжу. Деякі алергічні реакції потребують додаткового лікування (наприклад, застосування антигістамінних препаратів, глюкокортикостероїдів або адреналіну). До таких реакції відносять анафілаксію/анафілактоїдні реакції (іноді летальні), анафілактичний шок, набряк Квінке, набряк та гіперемію обличчя, низький артеріальний тиск, бронхоспазм, запаморочення, хрипи, пропасницю, тахікардію та пірексію. Реакції гіперчутливості можуть виникнути протягом декількох хвилин після ін’єкції.

З боку обміну речовин та харчування. Дуже часті: після лікування карбоплатином було зареєстровано зниження електролітів у сироватці крові (магнію (29 %), калію (20%), натрію (29 %) та кальцію (22 %)), однак ці прояви були не настільки серйозними, щоб спричинити клінічні ознаки або симптоми. У тому числі повідомлялося про випадки ранньої гіпонатріємії. Рідкі: анорексія, гіпонатріємія. Частота невідома: обезводнення, синдром лізису пухлини.

З боку нервової системи. Часті: периферична нейропатія, парестезія, зниження глибоких сухожильних рефлексів, порушення чутливості, дисгевзія.

Частота виникнення периферичної нейропатії після лікування карбоплатином становить 4 %. У більшості пацієнтів нейротоксичність обмежується парестезіями та зниженням глибоких сухожильних рефлексів. У пацієнтів віком від 65 років або після попереднього лікування цисплатином підвищується частота та інтенсивність побічних дій. Парестезії, які є ще до початку лікування карбоплатином і спричинені 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, котрі, однак, 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, які отримували карбоплатин у рамках комбінованої терапії. Це може бути пов’язано з кумулятивним впливом.

Дуже рідкі: інсульт головного мозку*. Частота невідома: цереброваскулярні розлади, синдром зворотної задньої лейкоенцефалопатії#. Можливі галюцинації, тривожність і жахи (жахливі сновидіння).

З боку органів зору. Часті: при лікуванні засобами, що містять сполуки платини, були зареєстровані тимчасові порушення зору, аж до повної втрати зору. Ці порушення, як правило, виникають тільки при терапії підвищеними дозами у пацієнтів з порушенням функції нирок. У рамках постмаркетингового моніторингового дослідження були зареєстровані випадки розвитку невриту зорового нерва.

З боку органів слуху та органів рівноваги. Дуже часті: на підставі аудіометричних досліджень у 15 % пацієнтів після лікування карбоплатином спостерігалися субклінічні порушення слуху з обмеженнями у верхньому діапазоні частот (4000–8000 Гц). Часті: клінічна ототоксичність. Тільки у 1 % пацієнтів мали місце клінічні симптоми, котрі 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 спостерігалася у дітей, котрі отримували більш високі дози карбоплатину, ніж це рекомендовано, у поєднанні з іншими препаратами, що спричиняють негативний вплив на слух.

Частота невідома: втрата слуху.

З боку серця. Часті: серцево-судинні захворювання*. Дуже рідкі: серцево-судинні захворювання (серцева недостатність, емболія), цереброваскулярні захворювання (апоплексичний удар) (причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням карбоплатину не встановлений), аритмія, гіпертонія. Частота невідома: серцева недостатність *, ішемічна хвороба серця (наприклад, інфаркт міокарда, зупинка серця, стенокардія, ішемія міокарда), **синдром Куніса.**

З боку судин. Частота невідома: емболія*, гіпертензія, гіпотонія.

З боку дихальних шляхів, грудної порожнини та середостіння. Часті: респіраторні порушення, фіброз легенів зі стискаючим болем у грудях та задишкою, інтерстиціальне захворювання легенів, бронхоспазм; це варто враховувати, якщо можна виключити легеневу гіперчутливість.

З боку шлунково-кишкового тракту. Дуже часті: блювання, нудота, біль у животі; приблизно у 15 % пацієнтів спостерігалася нудота без блювання. 65 % пацієнтів повідомили про блювання, у третини з них було сильне блювання. Нудота та блювання виникали в основному через 6–12 годин після введення карбоплатину. Ці симптоми, як правило, минають при застосуванні протиблювотних засобів та зникають зазвичай упродовж перших 24 годин після лікування. У чверті пацієнтів не виникає ні нудоти, ні блювання. Тільки у 1 % пацієнтів спостерігалося блювання, котре не піддавалося медикаментозному лікуванню. У пацієнтів, які раніше отримували лікування, особливо із застосуванням цисплатину, блювання виникає частіше. Також частота виникнення блювання збільшується, коли карбоплатин вводять одночасно з іншими еметогенними лікарськими засобами.

17 % пацієнтів повідомили про больові відчуття у ділянці шлунково-кишкового тракту.

Часті: діарея (8 %), запор (6 %), мукозит, запалення 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 з застосуванням карбоплатину. Рівень лужної фосфатази підвищується частіше (у 24 % пацієнтів), ніж рівень сироваткової глютамінової оксалоацетинової трансамінази (у 15 % пацієнтів), рівень аланінамінотрансферази у сироватці крові або рівень загального білірубіну (у 5 % пацієнтів). Більшість відхилень від норми спонтанно нормалізуються упродовж курсу лікування. У половини пацієнтів ці зміни були в основному легкими та оборотними.

В обмеженій групі пацієнтів, які отримували високі дози карбоплатину у вигляді ін'єкцій та яким робили автогенну трансплантацію кісткового мозку, відзначали порушення з боку функціональних показників печінки. Рідкі: тяжкі порушення функції печінки (включаючи гострі некрози печінки) виникають після прийому більш високих доз карбоплатину, ніж це рекомендовано.

З боку шкіри та підшкірної клітковини. Часті: алопеція, шкірні захворювання. Рідкі: ексфоліативний дерматит. Частота невідома: кропив'янка, висип, еритема, свербіж.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини. Часті: захворювання опорно-рухового апарату. Рідкі: міалгія, артралгія.

З боку нирок та сечовивідних шляхів. Дуже часті: порушення функції нирок з кліренсом креатинину < 60 мл/хв, підвищення рівня азоту сечовини у крові.

Часті: урогенітальні порушення, гіперурикемія, підвищення рівня креатиніну сироватки виникало у 6% пацієнтів, підвищення азоту сечовини крові – у 14% та сечової кислоти – у 5% пацієнтів. Однак

ці явища зазвичай були легкого ступеня та були оборотними приблизно у половини пацієнтів. Кліренс креатиніну виявився найбільш чутливим показником функції нирок у пацієнтів, які отримували ін'єкції карбоплатину: у 27% пацієнтів з базальним показником 60 мл/хв або більше виникало зниження кліренсу креатиніну під час терапії карбоплатином.

У пацієнтів, у котрих спостерігалася обмежена функція нирок до початку лікування карбоплатином, нефротоксична дія може виникати частіше або мати більш тяжку форму.

Невідомо, чи можна компенсувати цю дію за допомогою адекватної гідратації. У випадку порушення функції нирок середнього (кліренс креатиніну 41–59 мл/хв) або тяжкого (кліренс креатиніну 16–40 мл/хв) ступеня необхідно зменшити дозу або припинити прийом засобу.

Застосування карбоплатину протипоказане пацієнтам з кліренсом креатиніну ≤ 15 мл/хв. При застосуванні звичайних доз поява порушень ниркової функції є нечастою. В цілому нефротоксична дія не потребує зниження дози або профілактичних заходів, наприклад введення великих об'ємів рідини або форсованого діурезу.

При значних відхиленнях результатів ниркових тестів необхідно знижувати дози або припиняти терапію карбоплатином див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування». Гіперурикемія часто спостерігається у пацієнтів. Для зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці крові можна застосовувати алопуринол. Повідомлялось про випадки гематурії, набряки.

Порушення загального стану та реакції у місці введення. Часті: астенія. Нечасті: грипоподібні симптоми, озноб, головний біль. Частота невідома: гарячка без ознак інфекції, реакції в місці ін'єкції, такі як печіння, біль, почервоніння, еритема, набряк, кропив'янка та некроз, нездужання, екстравазація в місці ін'єкції.

Дослідження. Дуже часті: зниження кліренсу креатиніну, підвищення рівня сечовини у крові, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, відхилення показників функції печінки, зниження вмісту натрію, калію, кальцію і магнію у крові. Часті: підвищення рівня білірубіну у крові, підвищення рівня креатиніну та рівня сечовини у крові.

* Летальний наслідок у <1%, смертельні серцево-судинні явища у <1%, включаючи серцеву недостатність, емболію та інсульт.

З післяреєстраційних даних.

Термін придатності. 18 місяців.

Умови зберігання.

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

Несумісність.

Не можна змішувати лікарський засіб з іншими лікарськими засобами, крім вказаних у розділах «Особливі заходи безпеки» та «Спосіб застосування та дози».

Для введення засобу не можна застосовувати інфузійні системи, шприци та голки для ін’єкцій, виготовлені з матеріалів, які містять алюміній, оскільки це може зменшити протипухлинну дію засобу.

Упаковка.

По 5 мл (50 мг) або по 15 мл (150 мг), або по 45 мл (450 мг), або по 60 мл (600 мг) у флаконі; по 1 флакону разом з інструкцією для медичного застосування в коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

(відповідальний за випуск серій)

ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ

або

ФАРЕВА Унтерах ГмбХ

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Мондзеєштрассе 11, 4866 Унтерах ам Аттерзеє, Австрія.