

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского
и фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «25»____04____2024 г.
№N073873, N073874

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Карбоплатин медак, 10 мг/мл, 15 мл, 45 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Карбоплатин

2.2 Качественный и количественный состав

1 мл содержит

активное вещество – карбоплатин 10 мг

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

Прозрачный раствор от бесцветного до бледно-желтого цвета практически свободный от видимых частиц

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Карбоплатин медак, концентрат для приготовления раствора для инфузий, в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоопухолевыми лекарственными средствами показан для лечения нижеследующих онкологических заболеваний:

- местно-распространенные опухоли яичника эпителиального происхождения в первой линии терапии или во второй линии терапии при неэффективности предыдущего лечения
- мелкоклеточный рак легкого

4.2 Режимы дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза карбоплатина для взрослых пациентов с нормальной функцией почек, ранее не получавших лечение, составляет 400 мг/м^2 в виде однократной внутривенной инфузии продолжительностью от 15 до 60 минут. В качестве альтернативы для расчёта дозы можно использовать формулу Кальверта, представленную ниже:

Доза карбоплатина (мг) = целевое значение AUC (мг/мл x мин) x [СКФ мл/мин + 25], где СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Целевое значение AUC	Планируемая химиотерапия	Статус пациента
5 – 7 мг/мл мин	монотерапия карбоплатином	ранее не получавшие лечение
4 – 6 мг/мл мин	монотерапия карбоплатином	ранее получавшие лечение
4 – 6 мг/мл мин	карбоплатин плюс циклофосфамид	ранее не получавшие лечение

Примечание: В соответствии с формулой Кальверта дозу карбоплатина рассчитывают в мг, не в мг/м².

Формулу Кальверта не следует применять для пациентов, которые ранее получали интенсивную терапию нижеследующими противоопухолевыми препаратами:

- митомицин С
- нитрозомочевина
- комбинированная химиотерапия доксорубицином/циклофосфамидом/цисплатином
- комбинированная терапия пятью или более лекарственными препаратами
- лучевая терапия ≥ 4500 рад, направленная на область размером 20 x 20 см или более чем на одну область.

Терапию карбоплатином следует отменить при отсутствии ответа опухоли на проводимое лечение, прогрессировании заболевания и/или развитии непереносимых нежелательных эффектов.

Очередной курс терапии карбоплатином можно начинать не ранее, чем через четыре недели после завершения предыдущего курса терапии и/или после восстановления нейтрофилов до уровня не ниже 2 000 клеток/мм³ и тромбоцитов до уровня не ниже 100 000 клеток/мм³ (см. раздел 4.4).

Начальную дозу карбоплатина рекомендуется снизить на 20-25% у пациентов с такими факторами риска как предшествовавшая миелосупрессивная терапия (см. раздел 4.4) и низкий функциональный статус (по ECOG-Зуброд 2 - 4 или по Карновскому - ниже 80). Определение времени достижения наименьшего уровня нейтрофилов (надира) посредством еженедельных анализов крови в течение первых курсов терапии карбоплатином необходимо для коррекции последующих доз карбоплатина.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Для оптимальной терапии пациентов с нарушенной функцией почек необходима соответствующая коррекция дозы карбоплатина и частый контроль крови для определения гематологического надира и функции почек (см. раздел 4.4).

Пациенты с клиренсом креатинина менее 60 мл/мин имеют высокий риск развития тяжелой миелосупрессии.

Частота тяжелой лейкопении, нейтропении или тромбоцитопении сохраняется на уровне около 25% при соблюдении следующих рекомендаций по дозированию:

Базовый клиренс креатинина	Начальная доза (день 1)
41 – 59 мл/мин	250 мг/м ² внутривенно
16 – 40 мл/мин	250 мг/м ² внутривенно

У пациентов с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин перед началом терапии карбоплатином следует провести индивидуальную оценку соотношения пользы и риска. Имеется недостаточно данных о назначении карбоплатина пациентам с клиренсом креатинина 15 мл/мин или менее, чтобы рекомендовать карбоплатин таким пациентам. Все вышеизложенные рекомендации по дозированию относятся к начальным курсам лечения карбоплатином. Последующие дозы лекарственного препарата следует корректировать в соответствии с переносимостью пациентом и приемлемым уровнем миелосупрессии.

Комбинированная терапия

Для оптимизации терапии карбоплатином в комбинации с другими миелосупрессивными лекарственными препаратами требуется соответствующая коррекция дозы карбоплатина в соответствии с проводимым протоколом химиотерапии (см. раздел 4.4).

Пациенты пожилого возраста

Пациентам в зависимости от их состояния может потребоваться снижение первоначальной или последующих доз карбоплатина (см. раздел 4.4).

Дети

Поскольку достаточный опыт применения карбоплатина у детей младше 18 лет отсутствует, точные рекомендации по дозировке карбоплатина дать невозможно.

Способ применения

Карбоплатин вводится только в виде медленной внутривенной инфузии.

Меры предосторожности, которые необходимо предпринять перед началом работы с лекарственным средством или перед его введением:

Разведение концентрата для приготовления раствора для инфузий

Карбоплатин медак можно разводить раствором глюкозы для инфузий 50 мг/мл (5%) до концентрации карбоплатина 0.4 – 2 мг/мл или раствором натрия хлорида для инфузий 9 мг/мл (0.9%) до концентрации 2 мг/мл.

Карбоплатин может взаимодействовать с алюминием с образованием черного осадка. Иглы, шприцы, катетеры или наборы для внутривенного введения, содержащие алюминий, которые могут контактировать с карбоплатином, не должны использоваться для приготовления или введения данного лекарственного препарата (см. раздел 6.2).

Карбоплатин является мутагенным и потенциально канцерогенным веществом. При разведении и внутривенном введении карбоплатина необходимо соблюдать меры предосторожности при обращении с токсическими веществами. Разведение и внутривенное введение карбоплатина должно проводиться обученным медицинским персоналом при условии применения защитных перчаток, масок для лица и защитной одежды.

Любое оставшееся количество лекарственного препарата и расходные материалы, использованные для разведения и внутривенного введения карбоплатина, следует утилизировать в соответствии с правилами, принятыми в медицинском учреждении.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- пациенты с тяжелыми аллергическими реакциями на платиносодержащие препараты в анамнезе
- имеющаяся тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин) если, по мнению врача и пациента, возможные преимущества лечения не перевешивают риски (см. раздел 4.2).
- тяжелая миелосупрессия
- кровотечения опухоли
- вакцинация против желтой лихорадки (смотреть раздел 4.5)

- период беременности и лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Лечение карбоплатином должно проводиться исключительно в специализированных онкологических медицинских учреждениях врачами с опытом назначения противоопухолевых препаратов. Данные лечебные учреждения должны быть подготовлены для проведения реанимационной терапии возможных осложнений. Необходимо регулярно проводить анализ крови, а также тесты по оценке функции почек и печени, а при развитии значительного угнетения функции костного мозга или нарушений функции почек или печени лечение данным лекарственным препаратом следует прекратить.

Гематологическая токсичность

Лейкопения, нейтропения и тромбоцитопения являются дозозависимыми и дозоограничивающими. Во время лечения карбоплатином следует часто проводить анализ периферической крови, а в случаях развития гематологической токсичности до полного восстановления показателей крови. Медиана достижения гематологического nadira у пациентов, получающих карбоплатин в монотерапии, приходится на 21-ый день, а у пациентов, получающих карбоплатин в комбинации с другими цитотоксическими препаратами – на 15-ый день. В целом, однократные курсовые введения карбоплатина не следует проводить до нормализации уровней лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов. Очередное введение карбоплатина возможно не ранее, чем через четыре недели после завершения предыдущего курса терапии и/или после восстановления нейтрофилов до уровня не менее 2000 клеток/мм³ и тромбоцитов до уровня не менее 100 000 клеток/мм³. Может потребоваться переливание крови, а для последующего лечения рекомендуется снижение дозы.

Анемия является частой и кумулятивной, редко требующей переливания крови.

Имеются сообщения о развитии у пациентов, получавших карбоплатин, гемолитической анемии с наличием серологических антител, индуцированных лекарственным препаратом. Это осложнение может иметь летальный исход.

Тяжесть миелосупрессии, особенно тромбоцитопении, повышается у пациентов, ранее получавших противоопухолевую терапию (особенно ранее получавших цисплатин), и/или с нарушенной функцией почек. У таких пациентов следует снижать начальные дозы карбоплатина (смотреть раздел 4.2), и вести тщательное наблюдение за показателями крови посредством частых анализов крови в интервалах между введениями препарата.

Миелосупрессивное действие карбоплатина может дополнять миелосупрессивные эффекты сопутствующей химиотерапии. Пациенты с тяжелой и устойчивой миелосупрессией подвержены высокому риску инфекционных осложнений, включая летальные исходы (смотреть раздел 4.8). В случае развития миелотоксичности, необходимо рассмотреть необходимость прерывания лечения карбоплатином, коррекции дозы или полного прекращения лечения. Комбинированную терапию карбоплатином с другими миелосупрессивными формами лечения следует планировать очень тщательно с учетом доз и времени для того, чтобы минимизировать аддитивный миелосупрессивный эффект.

Имеются сообщения об остром промиелоцитарном лейкозе и миелодиспластическом синдроме (МДС)/остром миелоидном лейкозе (ОМЛ), развившихся через несколько лет после терапии карбоплатином и другими противоопухолевыми препаратами.

Гемолитико-уремический синдром (ГУС)

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является опасным для жизни побочным эффектом. Следует прекратить лечение карбоплатином при первых симптомах и признаках микроангиопатической гемолитической анемии, например, при быстром

снижении гемоглобина с сопутствующей тромбоцитопенией, повышении уровня сывороточного билирубина, сывороточного креатинина, азота мочевины крови или лактатдегидрогеназы. Почечная недостаточность может оказаться необратимой даже после прекращения терапии, в связи с чем может потребоваться проведение диализа.

Аллергические реакции

Как и в случае с другими препаратами на основе платины, при введении карбоплатина могут развиваться аллергические реакции, возникающие чаще всего во время инфузии, в результате чего может потребоваться прекращение инфузии и соответствующее симптоматическое лечение. Имеются сообщения о перекрестных реакциях между лекарственными средствами, содержащими платину, иногда с летальным исходом (см. раздел 4.3 и раздел 4.8).

Имеются сообщения о реакциях гиперчувствительности, которые прогрессировали до синдрома Коуниса (острый аллергический коронарный спазм, который может привести к инфаркту миокарда, см. раздел 4.8).

Почечная токсичность

Частота и тяжесть нефротоксичности могут увеличиваться у пациентов, у которых до начала лечения карбоплатином имелись нарушения функции почек. Неясно, может ли соответствующая программа гидратации ослабить нефротоксичность препарата, но при наличии умеренных изменений функции почек требуется снижение дозы или прекращение терапии карбоплатином.

У пациентов с почечной недостаточностью влияние карбоплатина на кроветворную систему более выраженное и продолжительное, чем у пациентов с нормальной функцией почек. В этой группе риска терапия карбоплатином должна проводиться с особой осторожностью (смотреть раздел 4.2).

Неврологическая токсичность

Хотя периферическая неврологическая токсичность, как правило, развивается часто и в легкой форме, и ограничивается парестезиями и снижением глубоких сухожильных рефлексов, ее частота повышается у пациентов старше 65 лет и/или у пациентов, ранее получавших цисплатин. Мониторинг и неврологические осмотры следует выполнять с регулярными интервалами.

После введения карбоплатина в дозах, превышающих дозы, рекомендованные пациентам с почечной недостаточностью, сообщалось о зрительных нарушениях, включающих потерю зрения. Зрение восстанавливается полностью или в значительной степени в течение нескольких недель после прекращения введения высоких доз препарата.

Желудочно-кишечные расстройства

Карбоплатин вызывает рвоту. Частоту и тяжесть рвоты можно снизить путем профилактического назначения противорвотных средств, непрерывной инфузии карбоплатина в течение 24 часов или инфузии отдельных доз в течение 5 дней, а не в виде однократной дозы. Селективные ингибиторы серотонинергических рецепторов 3-го типа (5-HT₃) (например, ондансетрон) или замещенные бензамиды (например, метоклопрамид) могут быть особенно эффективными противорвотными средствами, а у пациентов с рефрактерными или тяжелыми рвотными эффектами может быть рассмотрена комбинированная терапия.

Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (СЗОЛ)

Имеются сообщения о случаях синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии (СЗОЛ) у пациентов, получавших карбоплатин в режиме комбинированной химиотерапии. СЗОЛ – это редкое, обратимое после прекращения лечения, быстро развивающееся неврологическое состояние, которое может включать конвульсии, гипертензию, головную боль, спутанность сознания, слепоту и другие зрительные и неврологические нарушения (см. раздел 4.8). Диагностика СЗОЛ основана на данных визуализации головного мозга, предпочтительно МРТ (магнитно-резонансная томография).

Веноокклюзионная болезнь печени

Сообщалось о случаях веноокклюзионной болезни печени (синдром синусоидальной обструкции). Некоторые из них были летальными. Пациентов следует наблюдать на наличие признаков и симптомов нарушенной функции печени или портальной гипертензии, которые явно развились не в результате метастазов в печень.

Синдром лизиса опухоли (СЛО)

В пострегистрационный период появились сообщения о синдроме лизиса опухоли после введения карбоплатина в режиме монотерапии или в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами.

Пациентов с высоким риском СЛО, таких как пациенты с быстрым опухолевым ростом, с большой опухолевой массой и высокой чувствительностью к цитотоксическим средствам, следует тщательно наблюдать, а также следует соблюдать соответствующие меры предосторожности.

Дозирование карбоплатина

Некоторые подгруппы пациентов (например, пациенты в возрасте от 40 до 59 лет, пациенты с индексом массы тела 20-25) подвержены особому риску недолеченности, если СКФ оценивают по формуле Кокрофта-Голта. Принимая во внимание особую важность точного определения СКФ для достижения излечивающего эффекта терапии карбоплатином, является предпочтительным, если это возможно, определять СКФ стандартными методами (инулин, $^{51}\text{Cr-EDTA}$, $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$, ^{125}I -иоталамат или йогексол).

Пациенты пожилого возраста

По данным исследований комбинированных режимов терапии карбоплатином и циклофосфамидом у пациентов пожилого возраста, получавших карбоплатин, чаще развивалась тяжелая тромбоцитопения, чем у более молодых пациентов.

Поскольку у пациентов пожилого возраста часто снижена почечная функция, это следует учитывать при определении дозы карбоплатина (смотреть раздел 4.2).

Прочее

Во время терапии карбоплатином сообщалось о нарушениях слуха. Ототоксичность может быть более выраженной у детей. Сообщалось о случаях потери слуха у детей с отсроченным началом. Рекомендуется долгосрочное аудиометрическое наблюдение в этой группе пациентов.

Вакцинация живыми или живыми аттенуированными вакцинами пациентов, иммунокомпрометированных введением цитотоксических препаратов, включая карбоплатин, может привести к развитию тяжелых или летальных инфекций. Следует избегать вакцинации живыми вакцинами пациентов, получающих карбоплатин. Возможна вакцинация убитыми или инактивированными вакцинами; однако, иммунный ответ на такие вакцины может быть снижен.

Канцерогенный потенциал карбоплатина не изучен, однако сообщалось, что соединения с аналогичным механизмом действия и мутагенностью являются канцерогенными. Во время и в течение как минимум 6 месяцев после лечения следует принимать соответствующие меры по предотвращению беременности. Мужчинам также следует принимать меры предосторожности во время лечения и в течение как минимум 3 месяцев после его окончания, поскольку хромосомы в сперматозоидах человека могут быть разрушены из-за мутагенного потенциала карбоплатина.

Если планируется деторождение, перед началом терапии рекомендуется проконсультироваться по поводу криоконсервации спермы. Беременным женщинам следует избегать контакта с карбоплатином.

Дети

Безопасность и эффективность применения у детей не установлена.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Карбоплатин чаще всего применяется в сочетании с противоопухолевыми препаратами со сходным цитотоксическим действием. В таких случаях может возникнуть аддитивная токсичность.

При сочетании карбоплатина с другими миелосупрессивными препаратами может усиливаться влияние карбоплатина и/или дополнительно назначаемых препаратов на костный мозг. У пациентов, получающих сопутствующее лечение другими нефротоксическими препаратами, имеется высокая вероятность развития более выраженной и продолжительной миелотоксичности вследствие снижения почечного клиренса карбоплатина.

При онкологических заболеваниях в связи с повышенным тромботическим риском часто применяют антикоагулянтную терапию. Высокая индивидуальная вариабельность свертываемости крови при онкологических заболеваниях и возможность взаимодействия пероральных антикоагулянтов с противоопухолевой химиотерапией требуют при назначении пациенту пероральных антикоагулянтов более частого контроля международного нормализованного отношения (МНО).

Одновременное применение противопоказано

- Вакцина против желтой лихорадки: риск летальной генерализованной инфекции (см. раздел 4.3).

Одновременное применение не рекомендуется

- Живые аттенуированные вакцины (за исключением желтой лихорадки): риск системного, возможно летального инфекционного процесса. Риск повышен у пациентов, иммунокомпрометированных их основным заболеванием. Применение инактивированной вакцины при ее наличии (полиомиелит).
- Фенитоин, фосфенитоин: риск обострения конвульсий в результате снижения всасывания фенитоина в пищеварительном тракте под влиянием цитотоксических лекарственных препаратов или риск усиления токсичности или потеря эффективности цитотоксических лекарственных препаратов из-за повышенного печеночного метаболизма под влиянием фенитоина.
- Одновременное применение с нефротоксичными или ототоксичными препаратами, такими как аминогликозиды, ванкомицин, капреомицин и диуретики, не рекомендуется, поскольку это может привести к усилению или более длительной токсичности из-за вызванных карбоплатином изменений почечного клиренса этих препаратов, особенно у пациентов с почечной недостаточностью.

Одновременное применение, которое следует учитывать

- Циклоспорин (и по экстраполяции такролимус и сиролимус): чрезмерная иммуносупрессия с риском лимфопролиферации.
- Петлевые диуретики: одновременное применение карбоплатина с петлевыми диуретиками следует учитывать ввиду кумулятивной нефротоксичности и ототоксичности.
- Следует избегать одновременного введения карбоплатина и хелатирующих агентов, поскольку теоретически это может привести к снижению противоопухолевого действия карбоплатина. Однако, на противоопухолевое действие карбоплатина не влияет введение диэтилдитиокарбамата по данным исследований на животных и из клинической практики.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Карбоплатин может нанести вред плоду при применении во время беременности. Карбоплатин продемонстрировал эмбриотоксичность и тератогенность у крыс, получавших лекарственное средство во время органогенеза. Контролируемые исследования у беременных женщин не проводились. Если данный лекарственный препарат применяется во время беременности, или если беременность возникает на фоне

применения данного лекарственного препарата, пациентка должна быть проинформирована о потенциальной опасности для плода. Женщины детородного возраста должны применять эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение как минимум 6 месяцев после окончания лечения.

Грудное вскармливание

Не до конца понятно, выделяется ли карбоплатин или его платиносодержащие метаболиты с грудным молоком. Однако, из-за возможности развития серьезных нежелательных реакций у детей грудного возраста в случае перевода на грудное вскармливание во время лечения карбоплатином, необходимо прекратить грудное вскармливание (см. раздел 4.3).

Фертильность

У пациентов, получающих противоопухолевую терапию, может наблюдаться угнетение гонад, приводящее к аменорее или азооспермии. Эти эффекты, по-видимому, связаны с дозой и продолжительностью терапии и могут быть необратимыми. Прогноз степени нарушения функции яичек или яичников затруднен из-за частого применения комбинаций нескольких противоопухолевых препаратов, что затрудняет оценку эффектов отдельных лекарственных средств.

Карбоплатин является генотоксичным. Мужчинам детородного возраста, получающим лечение карбоплатином, необходимо применять надежные средства контрацепции в течение всего периода лечения и как минимум 3 месяцев после прекращения лечения, а также проконсультироваться о возможности консервации спермы до начала терапии, поскольку карбоплатин может вызвать необратимое бесплодие.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Исследования по изучению влияния карбоплатина на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами не проводились.

Карбоплатин может вызвать тошноту, рвоту, нарушения зрения и слуха; следовательно, пациентов следует предупредить об их возможном влиянии на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Частота нежелательных реакций по данным полученных сообщений основана на накопленной базе данных 1893 пациентов, получавших карбоплатин в монотерапии, и на пострегистрационном опыте.

Табличный список нежелательных реакций

Нежелательные реакции при применении карбоплатина, перечисленные ниже, были зарегистрированы и сообщены со следующей частотой:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10000$)

частота неизвестна (частота не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Системно-органный класс	Частота	Терминология по MedDRA
Инфекции и инвазии	часто	инфекции*
	частота неизвестна	пневмония
	очень редко	острый промиелоцитарный лейкоз

Злокачественные, доброкачественные или неуточненные (включая кисты и полипы)	частота неизвестна	вторичная злокачественная опухоль, связанная с проводимой терапией
Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем	очень часто	тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, анемия
	часто	кровотечения*
	редко	фебрильная нейтропения, сепсис/септический шок
	частота неизвестна	гемолитическая анемия (в том числе с летальным исходом), недостаточность костного мозга, фебрильная нейтропения, гемолитико-уремический синдром (ГУС)
Нарушения со стороны иммунной системы	часто	повышенная чувствительность (например, кожная сыпь, крапивница, эритема, лихорадка без очевидной причины или зуд), анафилактоидная реакция (ангионевротический отек, отек лица, одышка, тахикардия, низкое артериальное давление, крапивница, анафилактический шок, бронхоспазм)
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	частота неизвестна	обезвоживание, анорексия, гипонатриемия, синдром лизиса опухоли
Нарушения со стороны нервной системы	часто	периферическая нейропатия, парестезия, снижение глубоких сухожильных рефлексов, сенсорное нарушение, дисгевзия
	нечасто	симптомы со стороны центральной нервной системы (часто связанные с противорвотными средствами)
	частота неизвестна	нарушение мозгового кровообращения*, синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (СЗОЛ), энцефалопатия
Нарушения со стороны органов зрения	часто	нарушение зрения
	редко	потеря зрения
	частота неизвестна	неврит зрительного нерва
Нарушения со стороны органов слуха и равновесия	часто	ототоксичность
Нарушения со стороны сердца	часто	сердечно-сосудистые заболевания*
	частота неизвестна	сердечная недостаточность*, ишемическая болезнь сердца (например, инфаркт миокарда, остановка сердца, стенокардия, ишемия миокарда), синдром Коуниса
Нарушения со стороны сосудов	частота неизвестна	эмболизм*, гипертензия, гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной	часто	дыхательные расстройства, интерстициальное заболевание легких, бронхоспазм

системы, органов грудной клетки и средостения		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	очень часто	рвота, тошнота, боль в области живота
	часто	диарея, запор, поражения слизистых оболочек
	частота неизвестна	стоматит, панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	частота неизвестна	тяжелое нарушение функции печени (включая острый некроз печени)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто	алопеция, поражение кожи
	редко	эксфолиативный дерматит
	частота неизвестна	крапивница, сыпь, эритема, зуд
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	часто	заболевания опорно-двигательного аппарата
	нечасто	миалгия, артралгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	очень часто	почечная недостаточность
	часто	заболевания органов урогенитального тракта, гиперурикемия
Системные нарушения и осложнения в месте введения	часто	слабость
	нечасто	лихорадочное состояние, озноб без признаков инфекции
	частота неизвестна	некроз в месте инъекции, реакция в месте инъекции, экстравазация, эритема в месте инъекции, недомогание
Изменения лабораторных показателей	очень часто	сниженный почечный клиренс креатинина, повышенный уровень мочевины в крови, повышенный уровень щелочной фосфатазы крови, повышенный уровень аспартат аминотрансферазы, отклонения показателей функции печени, сниженный уровень натрия в крови, сниженный уровень калия в крови, сниженный уровень кальция в крови, сниженный уровень магния в крови
	часто	повышенный уровень билирубина в крови, повышенный уровень креатинина в крови, повышенный уровень мочевой кислоты в крови

*Летальный исход у < 1%, летальные нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы у < 1% включали вместе сердечную недостаточность, эмболию и острое нарушение мозгового кровообращения.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Миелосупрессия является дозолимитирующей токсичностью карбоплатина. У пациентов с нормальными исходными значениями тромбоцитопения с уровнем

spc (KZ – Russian) Carboplatin, solution for injection/infusion

National version: 04/2024

тромбоцитов ниже $50000/\text{мм}^3$ наблюдается у 25% пациентов, нейтропения с уровнем гранулоцитов ниже $1000/\text{мм}^3$ - у 18% пациентов и лейкопения с уровнем лейкоцитов ниже $2000/\text{мм}^3$ - у 14% пациентов. Максимальное снижение обычно наблюдается на 21 день. Миелосупрессия может усугубиться при комбинированном применении карбоплатина с другими миелосупрессивными препаратами или видами лечения.

Миелотоксичность имеет более тяжелую степень у пациентов, ранее получавших лечение, особенно, у пациентов, ранее получавших цисплатин, и у пациентов с почечной недостаточностью. У пациентов с плохим функциональным статусом также отмечались лейкопения и тромбоцитопения более тяжелой степени. Данные проявления, несмотря на то, что обычно они являются обратимыми, приводили к развитию инфекционных и геморрагических осложнений у 4% и 5% пациентов, получавших карбоплатин, соответственно. Данные осложнения имели летальный исход менее чем у 1% пациентов. Анемия со значениями гемоглобина ниже 8 г/дл наблюдалась у 15% пациентов с нормальными исходными значениями. Частота развития анемии повышается при увеличении дозы карбоплатина.

Миелосупрессия может быть более тяжелой и продолжительной у пациентов с нарушением функции почек, получавших ранее большое количество лекарственных препаратов, с низким функциональным статусом и в возрасте старше 65 лет.

При монотерапии карбоплатином в максимально переносимых дозах примерно у трети пациентов развивается тромбоцитопения с количеством тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$. Надир обычно наступает между 14 и 21 днями с восстановлением в течение 35 дней от начала терапии.

Лейкопения также наблюдалась примерно у 20% пациентов, но ее восстановление со дня надира (14-28-й день) может быть медленнее и обычно происходит в течение 42 дней от начала терапии. Нейтропения с числом гранулоцитов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ встречается примерно у пятой части пациентов. Снижения уровня гемоглобина ниже 9.5 мг/100 мл наблюдались у 48% пациентов с нормальными исходными показателями.

Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения

Очень редко: фиброз легких, проявляющийся чувством стеснения в груди и одышкой. Об этом следует подумать, если исключено состояние легочной гиперчувствительности.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Рвота отмечается у 65% пациентов, из которых у 1/3 пациентов она имеет тяжелую степень. Тошнота отмечается еще у 15%. Пациенты, ранее получавшие лечение (особенно, пациенты, ранее получавшие цисплатин), более склонны к развитию рвоты. Тошнота и рвота, как правило, развиваются через 6–12 часов после введения карбоплатина. Тошнота и рвота обычно прекращаются в течение 24 часов после введения препарата и, как правило, хорошо поддаются профилактике и лечению противорвотными средствами. Развитие рвоты более вероятно при применении карбоплатина в комбинации с другими эметогенными препаратами.

Другие жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта включают боль у 8% пациентов, диарею и запор у 6% пациентов.

Нарушения со стороны нервной системы

Периферическая нейропатия (в основном, парестезии и снижение глубоких сухожильных рефлексов) встречались у 4% пациентов, получающих карбоплатин. Пациенты старше 65 лет и пациенты, ранее получавшие цисплатин, как и пациенты, получавшие длительное лечение карбоплатином, подвержены повышенному риску. Парестезии, наблюдавшиеся до начала терапии карбоплатином, особенно, если они были связаны с лечением цисплатином, могут сохраняться или ухудшаться во время лечения карбоплатином.

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

О проявлениях со стороны центральной нервной системы сообщалось нечасто, и они часто связаны с сопутствующей противорвотной терапией.

Общая частота неврологических побочных эффектов повышена у пациентов, получающих карбоплатин в комбинированном режиме. Это также может быть связано с более длительным кумулятивным воздействием.

Нарушения со стороны органов зрения

Имеются сообщения о транзиторных нарушениях зрения, иногда включающих транзиторную потерю зрения, развивающихся во время терапии препаратами на основе платины. Обычно это связано с терапией высокими дозами препаратов у пациентов с почечной недостаточностью.

Нарушения со стороны органов слуха и равновесия

Ухудшение слуха за пределами речевого диапазона с нарушениями в высокочастотном диапазоне (4000 - 8000 Гц) отмечены в серийных аудиометрических исследованиях с частотой 15%. Сообщалось об очень редких случаях гипоакузии. Только 1% пациентов имеет клинические симптомы, в большинстве случаев проявляющиеся в виде тиннитуса.

Иногда во время лечения карбоплатином происходит дальнейшее ухудшение слуховой функции у пациентов с органами слуха, ранее поврежденными во время лечения цисплатином.

Имеются сообщения о клинически значимой потере слуха во время лечения карбоплатином у пациентов детского возраста при применении доз, превышавших рекомендуемые, в комбинации с другими ототоксическими препаратами.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нефротоксичность обычно не является дозолимитирующей у пациентов, получавших карбоплатин, и не требует таких профилактических мер, как гидратация большими объемами жидкости или форсированный диурез. Тем не менее, могут отмечаться повышенные уровни мочевины или креатинина в сыворотке крови.

Также может наблюдаться нарушение почечной функции, определяемое снижением клиренса креатинина ниже 60 мл/мин. Частота развития и степень тяжести нефротоксичности могут повышаться у пациентов с нарушенной почечной функцией до начала лечения карбоплатином. Не известно, можно ли избежать данного эффекта при помощи соответствующей программы гидратации, тем не менее при умеренном снижении почечной функции (клиренс креатинина 30 - 59 мл/мин) требуется снижение дозы или прекращение терапии карбоплатином. Карбоплатин противопоказан пациентам с клиренсом креатинина < 30 мл/мин (см. разделы 4.2 и 4.3).

При введении обычных доз карбоплатина ухудшение почечной функции развивалось нечасто, несмотря на то, что карбоплатин применялся без гидратации большими объемами жидкости и/или форсированного диуреза. Повышение уровня креатинина в сыворотке крови отмечалось у 6% пациентов, повышение уровня азота мочевины в крови - у 14% и мочево́й кислоты - у 5% пациентов. Обычно они были легкой степени и обратимыми приблизительно у половины пациентов. Было доказано, что клиренс креатинина является наиболее чувствительным способом измерения почечной функции у пациентов, получающих карбоплатин. У двадцати семи процентов (27%) пациентов с исходными значениями клиренса креатинина 60 мл/мин или выше отмечалось снижение клиренса креатинина во время терапии карбоплатином.

Изменения лабораторных показателей

Снижение уровня натрия, калия, кальция и магния в сыворотке крови наблюдалось у 29%, 20%, 22% и 29% пациентов, соответственно. Наиболее часто сообщалось о раннем развитии гипонатриемии. Потери электролитов были незначительными и, в основном, протекали без каких-либо клинических симптомов.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Наблюдались изменения печеночной функции у пациентов с нормальными исходными значениями, включающие повышение уровня общего билирубина у 5% пациентов,

аспартатаминотрансферазы (АСТ) - у 15% и щелочной фосфатазы - у 24% пациентов. В основном, данные изменения были легкой степени и являлись обратимыми приблизительно у половины пациентов.

У небольшой группы пациентов, получавших очень высокие дозы карбоплатина и перенесших аллогенную трансплантацию костного мозга, отмечалось значительное повышение показателей функции печени.

Случаи острого фульминантного некроза клеток печени отмечались после назначения карбоплатина в высоких дозах.

Нарушения со стороны иммунной системы

Аллергические реакции на карбоплатин, такие как кожная сыпь, крапивница, эритема, лихорадка без очевидной причины или зуд, отмечались менее чем у 2% пациентов.

Анафилактические реакции, иногда с летальным исходом, могут развиваться через несколько минут после введения препарата: ангионевротический отек, отек лица, одышка, тахикардия, низкое артериальное давление, крапивница, анафилактический шок, бронхоспазм.

Другие нежелательные эффекты

Сообщалось о развитии вторичных злокачественных новообразований после лечения комбинацией нескольких цитостатических препаратов, включая карбоплатин.

Имеются сообщения о развитии острого промиелоцитарного лейкоза через 6 лет после монотерапии карбоплатином после предшествовавшей лучевой терапии.

Иногда наблюдались алоpecia, лихорадка и озноб, мукозит, слабость, недомогание, а также дисгевзия.

В отдельных случаях развивался гемолитико-уремический синдром.

Имеются сообщения об отдельных случаях осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (сердечная недостаточность, эмболия), а также об отдельных случаях острого нарушения мозгового кровообращения. Сообщалось о случаях гипертензии.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Имеются сообщения о развитии реакций в месте введения (жжение, боль, покраснение, отек, крапивница, некроз вследствие экстравазации).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственных средств с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного средства через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях Республики Казахстан.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

Симптомы: Карбоплатин назначали в исследованиях Фазы I в дозах, достигавших 1600 мг/м², внутривенно на курс. При данной дозе наблюдались жизнеугрожающие гематологические нежелательные эффекты, с гранулоцитопенией, тромбоцитопенией и анемией. В дни 9 - 25 (медиана 12 - 17) отмечались максимально низкие уровни гранулоцитов, тромбоцитов и гемоглобина (гематологический надир). Уровни гранулоцитов достигали значений $\geq 500/\text{мкл}$ после 8 - 14 дней (медиана: 11) и значений тромбоцитов $\geq 25000/\text{мкл}$ после 3 - 8 дней (медиана: 7). Отмечались следующие негематологические нежелательные эффекты: нарушение почечной функции со снижением скорости клубочковой фильтрации на 50%, нейропатия, ототоксичность,

потеря зрения, гипербилирубинемия, мукозит, диарея, тошнота и рвота с головной болью, эритема и инфекция тяжелой степени. В большинстве случаев нарушения слуха были временными и обратимыми. Применение доз карбоплатина, превышающих рекомендованные, ассоциировалось с потерей зрения.

Лечение: данные об антидоте в случае передозировки карбоплатина отсутствуют. Предполагаемые осложнения передозировки могут быть связаны с миелосупрессией, как и нарушением печеночной и почечной, а также слуховой функций. Трансплантация костного мозга и переливание (тромбоцитов, крови) могут быть эффективными методами контроля гематологических нежелательных эффектов.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антинеопластические препараты.
Антинеопластические препараты другие. Платина-содержащие препараты.
Карбоплатин.

Код АТХ L01XA02

Механизм действия

Карбоплатин является противоопухолевым средством. Его активность была продемонстрирована в отношении нескольких линий клеток мыши и человека.

Фармакодинамические свойства

Карбоплатин обладает биохимическими свойствами, сходными с цисплатином, таким образом, образуя преимущественно межцепочечные и внутрицепочечные сшивки ДНК. Карбоплатин проявляет сравнимую с цисплатином активность в отношении широкого спектра опухолей независимо от локализации. Методы щелочной элюции и исследования связывания ДНК продемонстрировали качественно сходные механизмы действия карбоплатина и цисплатина. Карбоплатин, как и цисплатин, индуцирует изменения в суперспиральной конформации ДНК, что согласуется с «эффектом укорочения ДНК».

Дети

Безопасность и эффективность у детей не установлены.

5.2 Фармакокинетические свойства

Распределение

Повторное введение в течение четырех дней подряд не приводило к накоплению платины в плазме. После введения карбоплатина сообщаемые значения конечного периода полувыведения свободной ультрафильтруемой платины и карбоплатина у человека составляют примерно 6 часов и 1.5 часа соответственно.

На начальном этапе большая часть свободной ультрафильтруемой платины присутствует в виде карбоплатина. Конечный период полувыведения общей платины из плазмы составляет 24 часа.

Приблизительно 87 % платины в плазме связывается с белками в течение 24 часов после введения.

Выведение

Карбоплатин выводится в основном с мочой, примерно 70 % введенной платины выводится в течение 24 часов. Большая часть вещества выводится из организма в первые 6 часов.

Приблизительно 32% введенной дозы карбоплатина выводится в неизменном виде.

Общий клиренс свободной ультрафильтруемой платины из организма и почек коррелирует со скоростью клубочковой фильтрации, но не с канальцевой секрецией.

Почечная недостаточность

Пациентам с нарушенной функцией почек может потребоваться коррекция дозы из-за изменения фармакокинетики карбоплатина.

Линейность/нелинейность

После введения карбоплатина людям существует линейная зависимость между дозой и концентрацией в плазме общей и свободной ультрафильтруемой платины.

Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени для общей платины также имеет линейную зависимость от дозы при клиренсе креатинина ≥ 60 мл/мин.

Дети

Сообщалось, что клиренс карбоплатина у детей изменяется в 3–4 раза. Что касается взрослых пациентов, данные литературы свидетельствуют о том, что функция почек может способствовать изменению клиренса карбоплатина.

5.3 Данные доклинической безопасности

Было показано, что карбоплатин оказывает эмбриотоксическое и тератогенное действие на крыс (см. раздел 4.6). Он является мутагенным *in vivo* и *in vitro*, и, хотя канцерогенный потенциал карбоплатина не изучался, сообщалось, что соединения с аналогичными механизмами действия и мутагенными свойствами являются канцерогенными.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вода для инъекций.

6.2 Несовместимость

Карбоплатин не следует вводить с помощью инфузионных систем, шприцев и инъекционных игл, содержащих алюминий, поскольку карбоплатин вступает в реакцию с алюминием. Это может привести к преципитации и, таким образом, к снижению противоопухолевой активности.

Этот лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, кроме указанных в разделе 4.2.

6.3 Срок годности

2 года

Не применять по истечении срока годности.

Срок годности после вскрытия флакона и приготовления раствора для инфузий

Химическая и физическая стабильность карбоплатина после разведения была продемонстрирована в растворе глюкозы 50 мг/мл (5%) для инфузий в течение 72 часов при комнатной температуре и в растворе хлорида натрия 9 мг/мл (0.9%) для инфузий в течение 24 часов при температуре от 2 до 8 °C при хранении в защищенном от света месте. Однако, раствор для инфузий, приготовленный разведением карбоплатина в растворе натрия хлорида 9 мг/мл (0.9%), рекомендуется применять сразу после приготовления.

С микробиологической точки зрения раствор препарата следует использовать немедленно. Если раствор карбоплатина после разведения не использован сразу, медицинский персонал несет ответственность за время и условия хранения, которые обычно не должны превышать 24 часа при температуре от 2 до 8 °C, при условии, что разведение производилось в стандартных асептических условиях.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света при температуре не выше 25 °C.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

spc (KZ – Russian) Carboplatin, solution for injection/infusion

National version: 04/2024

По 15 или 45 мл препарата помещают в стеклянный флакон I типа янтарного цвета, укупоренный резиновой пробкой покрытой фторполимером и обжатый алюминиевым колпачком flip-off с пластиковой крышечкой.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в коробку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Карбоплатин является мутагенным и потенциально канцерогенным веществом. При разведении и введении Карбоплатина медак необходимо соблюдать меры предосторожности для безопасного обращения с токсичными веществами. Разведение и введение препарата должен проводить обученный персонал в соответствующих защитных перчатках, одноразовых халатах и масках.

Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с правилами, утвержденными в лечебном учреждении.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

медак ГмбХ

Театерштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

Телефон: +49 4103 8006 0

Факс: +49 4103 8006 100

Электронный адрес: contact@medac.de

7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Wedel pharma», г. Алматы, 050060, ул. Манаша Козыбаева 8, офис 54, телефон: +7 727 3957026, эл. адрес: info_kaz@medac.de

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№023984

РК-ЛС-5№023985

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 03.01.2019

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 21.07.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>