

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

КАРБОПЛАТИН
(CARBOPLATIN)

Склад:

діюча речовина: carboplatin;

1 мл розчину містить карбоплатину у перерахуванні на 100 % речовину 10,0 мг;

допоміжні речовини: натрію гідроксид; кислота лимонна, моногідрат; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Сполуки платини.

Код АТС L01X A02.

Клінічні характеристики.

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

Противоказання. Гіперчутливість до компонентів препарату або до інших сполук платини. Тяжка мієлосупресія. Порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/хв). Порушення слуху. Недавня значна крововтрата.

Спосіб застосування та дози.

Розведення. Безпосередньо перед застосуванням препарат розводять до концентрації 0,5 мг/мл 5 % розчином глюкози для ін'єкцій або 0,9 % розчином натрію хлориду для ін'єкцій. Після розведення карбоплатин слід вводити тільки шляхом внутрішньовенної інфузії. Рекомендована доза препарату для раніше не лікованих дорослих з нормальною функцією нирок становить 400 мг/м² поверхні тіла 1 раз на 4 тижні. Дозу вводити одноразово шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 15-60 хв. Курс можна повторювати не раніше ніж через 4 тижні після попереднього введення та/або доки вміст нейтрофілів не становитиме 2000 клітин/мм³, а вміст тромбоцитів – 100000 клітин/мм³.

Хворим із факторами ризику, наприклад після проведення мієлосупресивної терапії і/або променевої терапії і/або при низькому функціональному статусі (ECOG-Zubrod 2-4 або показник за Карновським нижче 80 %), рекомендується знижувати початкову дозу до 300-320 мг/м² поверхні тіла.

При проведенні початкових курсів лікування карбоплатином необхідно щотижня визначати вміст формених елементів крові для коригування дози в наступних курсах лікування.

Лікування карбоплатином слід припинити, якщо пухлина не піддається лікуванню, у разі прогресуючого захворювання та/або виникнення небажаних побічних реакцій.

Застосування пацієнтам літнього віку. Для хворих віком понад 65 років залежно від загального стану здоров'я може бути необхідним коригування дози на початковому етапі або в подальшому лікуванні.

Застосування дітям. Специфічні рекомендації щодо доз для дітей надати неможливо через недостатню кількість відповідних даних.

Порушення функції нирок. Хворі зі значеннями кліренсу креатиніну менше 60 мл/хв належать до групи підвищеного ризику розвитку тяжкої мієлосупресії.

При наявності у пацієнтів порушень функції нирок дози карбоплатину необхідно зменшувати відповідно до швидкості клубочкової фільтрації, а також проводити частий моніторинг гематологічних показників і функції нирок. Відповідні рекомендації наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Кліренс креатиніну	Дози карбоплатину
40 мл/хв	400 мг/м ² поверхні тіла
20-39 мл/хв	250 мг/м ² поверхні тіла
0-19 мл/хв	150 мг/м ² поверхні тіла

Комбіноване лікування. Оптимальне застосування карбоплатину з іншими мієлосупресивними препаратами вимагає коригування доз залежно від режиму, що використовується, і схеми лікування.

Визначення дози за формулою. Інший підхід до визначення початкової дози карбоплатину базується на застосуванні математичних формул, у яких використовуються дані функції нирок хворого до лікування або функції нирок і бажаного мінімального рівня тромбоцитів. На відміну від емпіричного розрахунку, використання формули для розрахунку доз, що базується на площі поверхні тіла, дає можливість вносити поправки на розбіжність у функції нирок у хворих до початку лікування; при відсутності таких поправок можливе призначення недостатньої дози (у хворих із функцією нирок вище середньої) або з передозуванням (у хворих із порушеною функцією нирок).

Дози можна розрахувати за допомогою формули Кальверта, виходячи зі швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) хворого і бажаної площі під фармакокінетичною кривою (AUC). Відповідні рекомендації наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Доза (мг) = Бажана ППК (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

Примітка. Необхідно звернути увагу на те, що дози за формулою Кальверта розраховуються у мг, а не мг/м². Формулу Кальверта не використовують, якщо пацієнти отримували потужне попереднє лікування.

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії: інфекційні ускладнення.

Новоутворення доброякісні, злоякісні та невизначені (у тому числі кісти та поліпи): вторинні новоутворення на тлі терапії.

З боку системи кровотворення і лімфатичної системи: мієлосупресія є дозолімітуючим фактором при лікуванні карбоплатином. При монотерапії карбоплатином у максимально переносимих дозах спостерігається тромбоцитопенія (мінімальна кількість тромбоцитів <50×10⁹/л). Кількість тромбоцитів у крові зазвичай знижується до мінімуму через 14-21 день і відновлюється протягом 35 днів після введення препарату. Пригнічення функції кісткового мозку може бути більш тяжким і тривалим у пацієнтів із порушеннями функції нирок, у хворих, які раніше одержували хіміо- і/або променеви терапію, з поганим загальним станом здоров'я і віком понад 65 років. У разі монотерапії карбоплатином у рекомендованих дозах з рекомендованою періодичністю введення мієлосупресія зазвичай є оборотною і некумулятивною. Відзначається лейкопенія. Відновлення кількості лейкоцитів зазвичай відбувається дещо повільніше порівняно

з тромбоцитами – протягом 42 днів після введення препарату (мінімальна кількість лейкоцитів спостерігається через 14-28 днів). Відзначається нейтропенія (кількість гранулоцитів $<1 \times 10^9/\text{л}$). Розвивається анемія з рівнями гемоглобіну $<11 \text{ г/дл}$.

Лікування карбоплатином може бути продовжене, лише якщо кількість тромбоцитів становить $100 \times 10^9/\text{л}$, а лейкоцитів – $4 \times 10^9/\text{л}$. Анемія може бути кумулятивною. Якщо ж кількість клітин менша цих рівнів, необхідно припинити терапію до відновлення нормальних показників (зазвичай через 5-6 тижнів). У тяжких випадках може бути необхідна підтримуюча трансфузійна терапія. Щоб уникнути глибокої мієлосупресії, повторні курси лікування карбоплатином не слід проводити раніше ніж через 4 тижні.

Можливі геморагічні ускладнення, інфекційні ускладнення, нейтропенія, що супроводжується пропасницею; інфекції та кровотечі, що загрожують життю.

З боку імунної системи: як і інші препарати, що містять платину, карбоплатин може спричиняти алергічні реакції, зокрема еритематозні висипання і пропасницю. У таких випадках призначають відповідне підтримуюче лікування. Можливі анафілаксія, анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк та анафілактоїдні реакції, у тому числі бронхоспазм, набряк і почервоніння обличчя, задишка, артеріальна гіпотензія, запаморочення, тахікардія.

З боку нервової системи: периферична невропатія. У більшості хворих симптоми нейротоксичного ураження обмежуються парестезією і зниженням глибоких сухожильних рефлексів. Частота і тяжкість побічних ефектів вища в осіб літнього віку і пацієнтів, які раніше лікувалися цисплатином. Парестезія, наявна до початку терапії карбоплатином (зокрема, спричинена попередньою терапією цисплатином), може посилюватися у процесі лікування карбоплатином. Можлива зміна смакових відчуттів. Можливі галюцинації, тривога і жахи; інсульт; судомний синдром.

З боку органів зору: випадки тимчасового порушення зору, іноді аж до транзиторної втрати зору та розвитку неврити зорового нерва, на тлі терапії із застосуванням препаратів платини (найчастіше такі випадки спостерігаються на тлі терапії із застосуванням високих доз препарату, при лікуванні пацієнтів з порушенням функції нирок); втрата зору.

З боку органів слуху: субклінічне зниження гостроти слуху (виходячи з результатів аудіологічних обстежень) у діапазоні високих частот (4000-8000 Гц). Клінічні прояви ототоксичності, переважно шум у вухах. При лікуванні карбоплатином пацієнтів зі зниженою гостротою слуху внаслідок лікування цисплатином їх слух може ще погіршитися, можлива втрата слуху.

З боку серцевої системи: серцева недостатність, аритмія, артеріальна гіпертензія.

З боку судинної системи: геморагічні ускладнення (зазвичай нетяжкі); явища емболії.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання. Зазначені симптоми зазвичай минають протягом 24 годин після введення карбоплатину. Вони можуть бути послаблені за допомогою антиеметиків. Можливе блювання, яке не можна медикаментозно зупинити. Блювання частіше виникає у пацієнтів, які отримували попереднє лікування, особливо у тих, хто отримував цисплатин. Можливі абдомінальний біль, діарея, запор, мукозити, стоматити, запалення стравоходу, анорексія, зміна смакових відчуттів.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: алопеція, еритема, висипи, свербіж, кропив'янка.

З боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини: астенія.

З боку нирок і сечовидільної системи: нефротоксичні ефекти зазвичай не вимагають запобіжних заходів на зразок гідратації великим об'ємом рідини або форсованого діурезу. При терапії карбоплатином можливе підвищення рівнів сечовини і креатиніну в сироватці крові, а також зниження кліренсу креатиніну нижче 60 мл/хв, що свідчить про порушення функції нирок. Частота і тяжкість нефротоксичних уражень може бути більшою у пацієнтів з наявними порушеннями функції нирок. Точно не з'ясовано, чи може відповідна гідратація запобігти таким ефектам. При значних відхиленнях результатів ниркових тестів необхідно знижувати дози або припинити терапію карбоплатином.

Спостерігається гіперурикемія. Для зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці крові можна застосовувати алопуринол. Спостерігався гемолітично-уремічний синдром. Були

зафіксовані випадки гематурії і появи набряків. Болісне і утруднене сечовипускання.
З боку репродуктивної системи: можливі азооспермія та аменорея.

З боку органів дихання: пневмосклероз, що проявляється напруженістю у грудях і задишкою, кашель.

Загальні порушення: озноб і пропасниця, грипоподібний синдром, нездужання, головний біль.

Реакції у місці введення: больовий синдром, набряк, еритема, кропив'янка, екстравазація, некроз унаслідок екстравазації.

Гепатобіліарні розлади: лабораторні зміни показників функцій печінки (як правило, від низького до середнього ступеня тяжкості) спостерігаються у пацієнтів, у яких подібні порушення були відсутні до початку терапії. Рівень лужної фосфатази підвищується частіше, ніж рівень концентрації SGOT (аспартатамінотрансферази) та SGPT (аланінамінотрансамінази) або загального білірубину. Більшість із таких порушень минає в період проведення курсу терапії. Повідомлялось про розвиток тяжкої печінкової недостатності (включаючи некроз печінки) при застосуванні вищих за рекомендовані доз карбоплатину.

Лабораторні показники: випадки зниження рівня електролітів у сироватці крові (натрію, магнію, калію та кальцію), які спостерігались на тлі терапії із застосуванням карбоплатину, але відсутні повідомлення про випадки, ступінь тяжкості яких обумовлювала б прояви клінічних ознак чи симптомів; гіпонатріємія.

Передозування.

Симптоми передозування.

Передозування зазначеного препарату може призводити до тяжкого пригнічення функції кісткового мозку, а також порушення функції печінки та нирок.

При внутрішньовенному введенні карбоплатину в дозі до 1600 мг/м² на курс повідомлялося про виникнення небезпечних для життя гематологічних побічних реакцій, включаючи гранулоцитопенію, тромбоцитопенію та анемію. Мінімальна кількість гранулоцитів, тромбоцитів і гемоглобіну спостерігається на 9-25 день після передозування препаратом (у середньому на 12-17 день). Кількість гранулоцитів досягає значення ≥ 500 /мкл через 8-14 днів (у середньому через 11 днів), і кількість тромбоцитів досягає значення $\geq 25\ 000$ /мкл через 3-8 днів (у середньому через 7 днів).

Спостерігається розвиток таких негематологічних побічних реакцій: порушення функції нирок з 50 % падінням швидкості клубочкової фільтрації, нейропатія, ототоксичність, втрата зору, гіпербілірубінемія, мукозит, діарея, нудота і блювання, головний біль, почервоніння, а також розвиток серйозних інфекцій. У більшості випадків порушення слуху були минущими і оборотними.

Лікування передозування.

Специфічний антидот карбоплатину невідомий. Терапія симптоматична і підтримуюча. Гемотрансфузії та пересадка кісткового мозку можуть допомогти зменшити інтенсивність побічних реакцій з боку системи крові.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Не з'ясовано, наскільки безпечним є застосування карбоплатину у період вагітності. Препарат не можна застосовувати у період вагітності.

Невідомо, чи екскретується карбоплатин у грудне молоко. Під час лікування препаратом годування груддю припинити.

Діти. Специфічні рекомендації щодо доз для дітей надати неможливо через недостатню кількість відповідних даних, тому карбоплатин не призначають дітям.

Особливі заходи безпеки.

Препарат не можна вводити через інфузійні системи, до складу яких входять алюмінієві частини, або через голки, що містять алюміній, оскільки у цьому разі можливе зниження його протипухлинної активності.

Набирати розчин із флакона слід безпосередньо перед застосуванням. Дозволяється лише одноразовий відбір препарату з флакона.

При маніпуляціях із препаратом слід дотримуватися правил роботи з цитостатиками.

Готувати розчини для інфузій слід у ізольованому боксі або витяжній шафі для роботи з цитостатичними препаратами. При цьому необхідно користуватися захисним одягом (одноразовими рукавичками, масками, окулярами, халатами і шапочками або комбінезонами). Необхідно вживати заходів для запобігання потраплянню розчинів карбоплатину на шкіру і слизові оболонки. Якщо препарат все ж потрапив на шкіру або слизові оболонки, уражену ділянку негайно промивають великою кількістю води або ізотонічного розчину.

Вагітним жінкам з медичного персоналу не можна працювати з препаратом.

Невикористані залишки препарату, а також усі інструменти та матеріали, які використовувалися при приготуванні розчинів для інфузій та їх введенні, слід знищувати згідно з затвердженою процедурою утилізації відходів цитотоксичних речовин.

Особливості застосування.

Лікування карбоплатином потрібно здійснювати під наглядом лікаря-онколога в умовах стаціонару при наявності засобів для адекватного моніторингу стану пацієнта. Перед введенням карбоплатину і регулярно в процесі терапії необхідно визначати кількість формених елементів крові, проводити функціональні ниркові і печінкові обстеження, а також неврологічні обстеження і контроль функції органів слуху.

Мієлосупресивна дія карбоплатину значною мірою залежить від його ниркового кліренсу. Більш тяжке і тривале пригнічення функції кісткового мозку зазвичай спостерігається у пацієнтів із порушеннями функції нирок, а також у хворих, які одержують супутню терапію нефротоксичними препаратами. Тому перед початком і у процесі лікування карбоплатином необхідно ретельно оцінювати функцію нирок. Зазвичай тривалість інтервалів між курсами терапії повинна бути не менше 4 тижнів.

Введення карбоплатину спричиняє тромбоцитопенію, лейкопенію та анемію. Рекомендується щотижнево контролювати кількість формених елементів у периферичній крові і відповідним чином коригувати дози.

При комбінованій терапії карбоплатином та іншими препаратами з мієлосупресивною дією необхідно ретельно підбирати дози і час введення з метою мінімізації адитивних небажаних ефектів. Пацієнти з тяжким пригніченням функції кісткового мозку можуть потребувати трансфузійної терапії.

Попереднє лікування цитотоксичними препаратами (особливо цисплатином) збільшує частоту і ступінь вираженості лейкопенії і тромбоцитопенії. Мієлосупресія є головним дозолімітуючим фактором. Максимальне зниження кількості тромбоцитів зазвичай спостерігається між 14-м і 21-м днем, а лейкоцитів – між 14-м і 28-м днем після початку лікування карбоплатином у режимі монотерапії. Ступінь вираженості мієлосупресії залежить від введеної дози. При лікуванні карбоплатином у малих дозах (менше 200 мг/м² поверхні тіла) тромбоцитопенія спостерігається рідко. У разі виникнення тромбоцитопенії і лейкопенії кількість тромбоцитів та лейкоцитів повертається до норми, як правило, через 4-6 тижнів після припинення лікування карбоплатином. Карбоплатин може викликати нудоту та блювання. Премедикація антиеметиками може допомогти зменшити частоту і тяжкість нудоти і блювання, спричинених карбоплатином.

Застосування карбоплатину може спричинити розвиток печінкової та ниркової недостатності. Введення високих доз карбоплатину (\geq у 5 разів за разові рекомендовані дози) призводить до розвитку серйозних порушень функцій печінки та/або нирок. При лікуванні дуже високими дозами карбоплатину відзначалися випадки гепатотоксичних уражень, асоційованих з нефротоксичними ураженнями. Невідомо, чи може відповідна гідратація подолати негативний вплив на функцію нирок. У разі наявності помірних і тяжких змін показників ниркової або печінкової функції необхідно знизити дозу або відмінити препарат.

Частота і тяжкість нефротоксичності можуть збільшуватися у пацієнтів з уже існуючими тяжкими порушеннями функції нирок до лікування карбоплатином. Для пацієнтів, у яких уже

спостерігався розвиток нефротоксичних реакцій під час застосування цисплатину, існує більша ймовірність розвитку порушень функції нирок. Незважаючи на відсутність клінічних даних щодо кумулятивної нефротоксичності, не рекомендується поєднувати карбоплатин з аміноглікозидами або іншими нефротоксичними препаратами. Залежно від ступеня токсичності дозу карбоплатину можна зменшувати в ході кожного циклу. Рішення про відтермінування чергового введення препарату повинно базуватися на клінічній оцінці лікарем динаміки токсичних проявів. Для зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці можна призначати алопуринол.

Застосування карбоплатину може призвести до розвитку алергічних реакцій, наприклад еритематозні висипання, підвищення температури тіла без видимої причини або свербіж. У рідкісних випадках спостерігається розвиток анафілактичних реакцій, ангіоневротичного набряку та анафілактоїдних реакцій, включаючи бронхоспазм, кропив'янку і набряк обличчя. Як і інші лікарські засоби, що містять сполуки платини, карбоплатин може спричиняти аналогічні алергічні та анафілактичні реакції через кілька хвилин після введення. Частота алергічних реакцій може зростати при попередньому застосуванні препаратів платини, проте алергічні реакції виникають і при першому введенні карбоплатину. Необхідно проводити ретельний моніторинг пацієнтів стосовно виникнення можливих алергічних реакцій і застосовувати відповідну підтримуючу терапію, у тому числі антигістамінні препарати, адреналін та/або глюкокортикоїди.

При тривалому застосуванні препарату може спостерігатися кумулятивна ототоксичність. Частота і тяжкість ураження слуху підвищується при застосуванні високих доз препарату і в разі повторних курсів застосування карбоплатину. Для своєчасного виявлення перших ознак ототоксичності слід регулярно проводити неврологічні обстеження і контроль функції слуху (аудиометрію). Прояви нейротоксичності, такі як парестезія, зниження глибоких сухожильних рефлексів, а також ототоксичність частіше спостерігаються у пацієнтів, які раніше отримували лікування іншими препаратами платини та/або іншими ототоксичними препаратами.

Пацієнтам під час лікування карбоплатином рекомендується застосовувати ефективні засоби контрацепції. Необхідно продовжувати використовувати належні заходи контрацепції після закінчення лікування: жінкам і чоловікам – протягом 6 місяців.

Не доведено безпечність та ефективність застосування карбоплатину дітям.

Під час приготування та введення розчину карбоплатину не можна використовувати обладнання, до складу якого входять алюмінієві частини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Залежно від індивідуальної чутливості карбоплатин може порушувати здатність керувати транспортними засобами та механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При комбінованій терапії карбоплатином з іншими мієлосупресивними препаратами пригнічення функції кісткового мозку посилюється.

Враховуючи нефротоксичну дію карбоплатину, не рекомендується застосовувати його у поєднанні з аміноглікозидами та іншими нефротоксичними лікарськими засобами.

Карбоплатин не слід призначати одночасно з препаратами, які містять хелатні сполуки, оскільки вони теоретично можуть послаблювати протипухлинну дію карбоплатину.

Експериментально встановлено, що карбоплатин діє синергічно з етопозидом і віндесином.

Послабляє ефективність імунізації інактивованими вакцинами; при застосуванні вакцин, що містять живі віруси, підсилює реплікацію вірусу і побічні ефекти вакцинації.

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 і аналізу зв'язування ДНК продемонстрували якісну схожість механізмів дії карбоплатину і цисплатину. Карбоплатин, як і цисплатин, спричиняє зміни у суперспіральной 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 ультрафільтрубельної 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 спостерігалось.

Термінальні періоди напіввиведення вільної ультрафільтрубельної платини і карбоплатину у людини становлять відповідно приблизно 6 годин і 1,5 години. Під час початкової фази вільна ультрафільтрубельна платина присутня переважно у вигляді карбоплатину. Термінальний період напіввиведення загальної платини з плазми крові становить понад 24 годин. Приблизно 87 % платини в 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 кліренс вільної ультрафільтрубельної платини корелюють зі швидкістю клубочкової фільтрації, але не канальцевої секреції.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: безбарвний, прозорий розчин, вільний від видимих часток.

Несумісність. При контакті карбоплатину з алюмінієм може випадати осад. Не змішувати в одній ємкості з іншими препаратами.

Термін придатності. 2 роки з дати виготовлення in bulk. Не використовувати пізніше терміну, вказаного на упаковці

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Уникати заморожування. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Категорія відпуску. За рецептом.