

## **Состав**

*действующее вещество:* carboplatin;

1 мл концентрата содержит карбоплатина 10 мг;

*вспомогательные вещества:* вода для инъекций.

## **Лекарственная форма**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

*Основные физико-химические свойства:* прозрачный, бесцветный или слегка желтоватого цвета раствор.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антинеопластические средства. Соединения платины. Код АТХ L01X A02.

## **Фармакодинамика**

Карбоплатин - противоопухолевое средство, представляющее собой неорганическое комплексное соединение платины. Противоопухолевая активность карбоплатина сравнима с активностью цисплатина в отношении широкого спектра опухолей независимо от их локализации.

*Механизм действия.*

Механизм его противоопухолевого действия связан с подавлением синтеза нуклеиновых кислот, что приводит к гибели клетки. Способность препарата вызывать регрессию первичных опухолей и метастазов связана также с его влиянием на иммунную систему организма.

Исследования анализов связывания ДНК показали качественное сходство механизмов действия карбоплатина и цисплатина. Карбоплатин, как и цисплатин, вызывает изменения в суперспиральную конформации ДНК, которые ассоциируются с эффектом укорочения ДНК. Также он вызывает образование межнитковых и внутринитковых сшивок в ДНК.

## **Фармакокинетика**

*Распределение.*

Концентрации карбоплатина и свободной платины в плазме крови после введения уменьшаются в соответствии с двухфазной кинетики. Начальный период полувыведения свободной платины составляет примерно 1-2 часа, а терминальный период полувыведения составляет 3-6 часов; общая платина характеризуется подобным начальным периодом полувыведения, но терминальный период полувыведения у нее ривалиший (примерно 24 часа). При повторных введениях дозы в течение четырех дней подряд накопления платины в плазме крови не наблюдается. Примерно 87% платины в плазме крови связывается с белками в течение 24 часов после введения.

### *Выведение.*

Карбоплатин выводится с мочой с восстановлением примерно на 70% введенной платины в течение 24 часов. Большая часть вещества выводится в первые 6 часов.

Общий и почечный клиренс свободной ультрафильтрабельной платины коррелирует со скоростью клубочковой фильтрации, но не с канальцевой.

### *Линейность/нелинейность*

После введения карбоплатина существует линейная зависимость между концентрацией дозы и плазмы общей и свободной ультрафильтрабельной платины. Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация - время» для общей платины также показывает линейную зависимость от дозы с клиренсом креатинина  $\geq 60$  мл/мин.

## **Показания**

Эпителиальный рак яичников и мелкоклеточный рак легких - в виде монотерапии или в комбинации с другими антинеопластическими средствами.

## **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к карбоплатине или другим соединениям платины.
- Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин), кроме случаев, когда, по мнению врача и пациента, возможные преимущества лечения преобладают над рисками.
- Миелосупрессия.
- Опухоли, которые кровоточат.
- Недавнее значительная кровопотеря.
- Одновременное применение с вакциной против желтой лихорадки.
- Период беременности и кормления грудью.
- Нарушение слуха.

- Детский возраст.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

При приеме пероральных антикоагулянтных средств необходимо усилить мониторинг МНО (международного нормализованного отношения) через вероятность взаимодействия пероральных антикоагулянтов и карбоплатина.

Противопоказано одновременное применение с вакциной против желтой лихорадки - риск генерализованного вакцинозависимого заболевания, что приводит к летальному исходу.

Одновременное применение не рекомендуется

- С живыми ослабленными вакцинами (кроме вакцины против желтой лихорадки) - риск системного заболевания, что может привести к летальному исходу. С инактивированной вакциной (полиомиелит).
- С фенитоином, фосфенитоин.

Фенитоин, фосфенитоин: риск обострения судом в результате уменьшения фенитоина при пищеварительном поглощении цитотоксического активного вещества или риск токсического повышения или потери эффективности цитотоксического активного вещества из-за увеличения метаболизма фенитоина в печени.

При одновременном применении с нижеприведенными веществами следует соблюдать осторожность.

При одновременном применении с препаратами, оказывающими миелодепрессивное, нефротоксическое, нейротоксическое или ототоксическое действие, возможно взаимное усиление токсических эффектов. Цисплатин усиливает нейро- и ототоксичность карбоплатина. Следует избегать одновременного назначения с аминогликозидными антибиотиками.

- Циклоспорины (также такролимус и сиролимус) - одновременное применение приводит к росту иммуносупрессии с риском лимфопролиферации.
- Нефротоксические или ототоксические вещества - одновременный прием с аминогликозидными антибиотиками или с петлевыми диуретиками усиливает нефротоксичность и/или ототоксичность.
- Хелатные соединения - следует избегать одновременного приема, так как это может привести к снижению противоопухолевого эффекта карбоплатина.

Экспериментально установлено, что карбоплатин действует синергически с этопозидом и виндесином. Не допускать контакта растворов карбоплатина с инъекционными иглами и другим оборудованием, содержащим алюминий (при контакте карбоплатина с алюминием может выпадать осадок).

## **Особенности применения**

### Предостережение

При применении карбоплатина следует придерживаться инструкции по применению цитотоксических препаратов.

В случае экстравазации инфузию следует немедленно прекратить и начать местное симптоматическое лечение.

Необходимо регулярно проводить анализ крови, а также функциональные тесты для определения работы почек и печени. В случае выявления значительного угнетения функции спинного мозга или аномального функционирования почек или печени, применение лекарственного средства следует прекратить.

Пациенты, которые уже прошли серьезное предварительное лечение (особенно с применением цисплатина), пациенты с плохим общим состоянием здоровья или старше 65 лет, пациенты, получающие одновременно лечения нефротоксичными лекарственными средствами, могут, как и пациенты с тяжелым нарушением функции почек, страдать тяжелой или продолжительной миелосупрессией. Для этих групп пациентов начальная доза должна быть уменьшена (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Продолжительность интервалов между курсами карбоплатина должно быть не менее 4 недель.

### *Гематологическая токсичность*

Гемолитическая анемия с наличием серологических антител на препарат была зарегистрирована у пациентов, проходивших лечение карбоплатином. Возникновение таких реакций может привести к летальному исходу.

Лейкопения, нейтропения и тромбоцитопения дозозависимы и дозолимитивальным фактором при лечении.

Во время лечения карбоплатином и после его завершения необходим регулярный контроль параметров периферической крови. В случае выявления токсического действия лечения карбоплатином следует прекратить до момента нормализации показателей. У пациентов, получающих монотерапию

карбоплатином, максимальное снижение показателей в среднем происходит на 21-е сутки, а в составе комбинированной терапии на 15-е сутки. Курс лечения карбоплатином не должен повторяться до нормализации показателей лейкоцитов и тромбоцитов (то есть уровней 2000 лейкоцитов/мм<sup>3</sup> и 100000 тромбоцитов/мм<sup>3</sup>). Введение карбоплатина влечет тромбоцитопению, лейкопению и анемию. Анемия, что возникает, является частой и кумулятивной, в некоторых случаях может потребоваться переливание крови.

Тяжесть миелосупрессии возрастает у пациентов, которые уже проходили лечение, в том числе цисплатином, и/или с нарушениями функции почек. Начальные дозы карбоплатина для этих групп пациентов должны быть соответствующим образом уменьшены. Комбинированная терапия инъекциями карбоплатина с другими миелосупрессивными видами лечения должно быть очень тщательно спланирована по доз и сроков, чтобы свести к минимуму нежелательные аддитивные эффекты. Миелосупрессивного эффекты могут иметь кумулятивный характер при сопутствующей химиотерапии. Пациенты с тяжелой и устойчивой миелосупрессией находятся в группе высокого риска возникновения инфекционных осложнений, в том числе с летальным исходом. При возникновении таких последствий следует немедленно прекратить терапию карбоплатином.

Чтобы минимизировать аддитивные эффекты, необходимо очень тщательно планировать комбинированную терапию, которая включает карбоплатин и другие миелосупрессивного вещества, особенно дозирования и график терапии.

Пациенты, у которых наблюдается тяжелое угнетение функции костного мозга, могут потребовать поддерживающей трансфузионной терапии. Постоянный контроль за возможными токсическими эффектами при лечении карбоплатином обязателен. Перед началом каждого цикла терапии карбоплатином следует проводить неврологическое обследование с целью выявления признаков нейротоксичности.

Сообщалось о случаях возникновения острой промиелоцитарный лейкемии и МДС (МДС)/острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) через несколько лет после терапии карбоплатином и других противоопухолевых методов лечения.

#### *Гемолитико-уремический синдром (ГУС)*

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является опасным для жизни побочным эффектом. Введение карбоплатина следует прекратить при первых признаках микроангиопатической гемолитической анемии, таких как быстрое падение уровня гемоглобина с сопутствующей тромбоцитопенией, повышение уровня билирубина в сыворотке крови, сывороточного креатинина, азота мочевины или

лактатдегидрогеназы. Почечная недостаточность может быть необратимой после прекращения терапии и потребовать проведения диализа.

### *Аллергические реакции*

При приеме карбоплатина иногда возникают аллергические реакции, например эритема, лихорадка без видимой причины и зуд. В некоторых случаях возникала афилаксия, отек Квинке и анафилактоидные реакции, включая бронхоспазм, крапивницу и отек лица, очень редко лечения также заканчивалось летально. Необходимо немедленно прекратить лечение и начать соответствующие лечебные мероприятия. Реакции схожи с теми, что наблюдаются при применении других препаратов, содержащих соединения платины. Они могут возникнуть через несколько минут после введения средства. Частота аллергических реакций может возрасти в связи с предыдущей взаимодействием средств, содержащих соединения платины, даже если эти реакции наблюдались только после применения карбоплатина.

Больных с аллергическими реакциями на другие соединения платины в анамнезе следует контролировать на наличие аллергических симптомов и проводить поддерживающее лечение, включая введение антигистаминных препаратов, адреналина и/или глюкокортикоидов. Дальнейшее применение карбоплатина в случае развития аллергических реакций противопоказано. Были зарегистрированы перекрестные реакции со всеми соединениями платины, иногда с летальным исходом.

### *Почечная токсичность и влияние на функционирование печени*

Карбоплатин может привести к нарушению функции почек и печени. Очень высокие дозы карбоплатина (превышение рекомендуемой дозы в 5 раз по рамках монотерапии) привели к тяжелым аномалиям функции печени и почек. До настоящего времени не выяснено, можно с помощью соответствующей гидратации бороться с данным влиянием на функцию почек. В случае нарушения функции почек или печени средней и тяжелой степени необходимо снижение дозы или прерывания лечения (см. Раздел «Побочные реакции»).

У пациентов с нарушенной функцией почек еще до начала лечения карбоплатином нефротоксический эффект может возникать чаще и иметь более тяжелую форму. Кроме того, возникновение нарушения функции почек более вероятным у пациентов, у которых при применении цисплатина возникала нефротоксичность. Хотя на сегодняшний день нет клинических данных, свидетельствующих об усилении нефротоксического эффекта, карбоплатин не рекомендуется комбинировать с аминогликозидами или другими нефротоксичными веществами.

У пациентов с нарушением функции почек необходимо контролировать параметры функции почек перед началом лечения и во время его проведения.

Миелосупрессивная действие карбоплатина в значительной степени зависит от его почечного клиренса.

У пациентов с нарушениями функции почек действие карбоплатина на систему кроветворения более выраженной и длительной, чем у пациентов с нормальной функцией почек, поэтому для этой группы риска терапию карбоплатином следует проводить с особой осторожностью.

Для этих групп пациентов начальная доза нужно уменьшить (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

### Тромбоз вен печени

Сообщалось о случаях обструкции печеночных вен (синдром синусоидальной обструкции печени), некоторые с летальным исходом. Следует проверять пациентов на наличие признаков и симптомов нарушения функции печени или портальной гипертензии, предположительно не является результатом метастазов в печени.

### *Неврологическая токсичность*

Необходимо регулярно проводить неврологические обследования и проверку слуха - прежде всего у пациентов, принимающих большую дозу карбоплатина.

Больных нужно проинформировать о возможности устойчивых симптомов периферической сенсорной нейропатии после окончания курса лечения. Локальные умеренные парестезии с функциональными нарушениями могут наблюдаться до 3 лет после окончания лечения по схеме адьювантной применения препарата.

Частота проявлений периферической неврологической токсичности повышается у пациентов в возрасте от 65 лет и у пациентов, которые уже прошли курс лечения препаратами, содержащими соединения платины или ранее получавших цисплатин или другие медикаменты, оказывают негативное влияние на слух.

Нарушение зрения, в том числе потеря зрения, были зарегистрированы после применения инъекций карбоплатина в более высоких, чем рекомендуется, дозах у пациентов с почечной недостаточностью. Зрение восстанавливается полностью или в значительной степени после прекращения терапии. Мониторинг и неврологическое обследование следует проводить регулярно.

### *Синдром обратной задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ)*

Случаи возникновения синдрома обратной задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ) было зарегистрировано у пациентов, получавших карбоплатин в комбинированной химиотерапии. СОЗЛ является редким, обратным после прекращения лечения неврологическим заболеванием, быстро развивается, и может включать в себя возникновение судорог, гипертонии, головной боли, спутанности сознания, слепоту и другие зрительные и неврологические нарушения. Диагноз СОЗЛ подтверждается результатами обследования головного мозга, преимущественно с использованием МРТ (магнитно-резонансной томографии).

### *Синдром лизиса опухолей (СЛП)*

В постмаркетинговый период применения сообщалось о случаях синдрома лизиса опухоли (СЛП) у пациентов, проходивших лечение карбоплатином или комбинацией карбоплатина с другими химиотерапевтическими средствами. Следует контролировать состояние пациентов с высоким риском развития СЛП, то есть тех, которые имеют опухоли, клетки которых характеризуются высокой пролиферативной способностью, с высокой распространенностью опухоли и пациентов с высокой чувствительностью к цитотоксическим средствам и проводить соответствующие меры предосторожности.

### *Применение у пациентов пожилого возраста*

При применении комбинированной терапии карбоплатином и циклофосфамидом пациенты пожилого возраста были более склонны к развитию тяжелой тромбоцитопении, чем молодые пациенты.

Поскольку у пациентов пожилого возраста функция почек часто снижена, необходимо учитывать этот фактор при назначении дозы лекарственного средства (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

### *Дозировка карбоплатина*

Определения скорости клубочковой фильтрации по методу Кокрофта-Голта, что имеет большое значение в лечении, в некоторых подгруппах (например, возраст 40-59 лет или индекс массы тела (ИМТ) 20-25) следует проводить определение с помощью стандартных методов измерения, а именно: инулин,  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ,  $^{99\text{mTc-DTPA}}$ ,  $^{125}\text{I}$ -иоталамат или йогексола, когда это возможно.

### *Другое*

Применение живых или атенуированных живых вакцин у пациентов с нарушением иммунной системы во время проведения химиотерапии, в том числе с использованием карбоплатина, может привести к развитию тяжелых инфекций,

иногда с летальным исходом. По этой причине следует избегать вакцинации пациентов с применением живой вакцины во время проведения лечения карбоплатином. Неживые или инактивированные вакцины можно применять, однако реакция на такие вакцины может быть снижена (см. Также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Данные об исследовании канцерогенного потенциала карбоплатина отсутствуют. Однако есть сообщения о канцерогенные действия веществ с похожим механизмом воздействия и похожей мутагенностью.

Безопасность и эффективность применения карбоплатина у детей и подростков не установлена.

Премедикация антиэметики может помочь уменьшить частоту и тяжесть тошноты и рвоты, вызванных карбоплатином.

При лечении очень высокими дозами карбоплатина отмечались случаи гепатотоксических поражений, ассоциированных с нефротоксическими поражениями.

При изготовлении и введении карбоплатина нельзя использовать инструменты, содержащие алюминий (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Карбоплатин может вызвать тошноту, рвоту, нарушение зрения и ототоксичностью, поэтому в период лечения не рекомендуется управлять транспортными средствами и механизмами. В зависимости от индивидуальной чувствительности, карбоплатин может нарушать способность управлять транспортными средствами и механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### *Беременность*

Карбоплатин не следует принимать беременным женщинам. Если возникает необходимость применения в период беременности, пациентку необходимо проинформировать о риске для плода. Женщины репродуктивного возраста должны применять контрацептивные средства во время лечения.

#### *Период кормления грудью*

Неизвестно, проникает карбоплатин в грудное молоко, поэтому следует прекратить грудное вскармливание при лечении препаратом.

### *Влияние на фертильность*

Карбоплатин является генотоксическим, поэтому пациентам репродуктивного возраста (женщинам и мужчинам) и их партнерам необходимо пользоваться эффективными контрацептивными средствами в период лечения и в течение не менее 6 месяцев после окончания терапии. Мужчинам до начала лечения карбоплатином рекомендуется криоконсервация спермы из-за вероятности наступления необратимого бесплодия.

### **Способ применения и дозы**

Карбоплатин предназначен только для применения, после разведения.

Взрослым пациентам, которые ранее не лечились, при условии нормальной функции почек, инъекции карбоплатина вводить в дозе 400 мг/м<sup>2</sup> путем коротких внутривенных инфузий (продолжительностью 15-60 мин).

Дозы можно рассчитать с помощью формулы Кальверта, исходя из скорости клубочковой фильтрации (СКФ) больного и желаемой площади под фармакокинетической кривой «концентрация - время» (AUC). Необходимо обратить внимание на то, что дозы по формуле Кальверта рассчитываются в миллиграммах, а не в мг/м<sup>2</sup>.

Доза (мг) = желаемая AUC (мг/мл × мин) × [СКФ (мл/мин) + 25]

| <b>Желаемая ППК</b> | <b>Химиотерапия</b>         | <b>Статус пациентов</b> |
|---------------------|-----------------------------|-------------------------|
| 5-7 мг/мл × хв      | Монотерапия карбоплатином   | Ранее не лечились       |
| 4-6 мг/мл × хв      | Монотерапия карбоплатином   | Ранее лечились          |
| 4-6 мг/мл × хв      | Карбоплатин + циклофосфамид | Ранее не лечились       |

Не применять формулу Кальверта для расчета доз для пациентов, получавших длительную предшествующую терапию такими средствами:

- митомицин С;
- нитросечовина;
- комбинированная терапия с доксорубицином/циклофосфамидом/цисплатином;
- комбинированная терапия с 5 или более агентами;
- лучевая терапия ≥ 4500 советов, сосредоточена на участке размером 20 × 20 см или более чем на одном участке.

Необходимо прекратить терапию карбоплатином, если опухоль не реагирует на лечение заболевание прогрессирует или появились недопустимы побочные реакции.

Курсы терапии можно повторять с интервалами не менее 4 недель при показателях крови: нейтрофилов не менее 2000/мм и тромбоцитов не менее 100 000/мм.

Уменьшение начальной дозы на 20-25% рекомендуется для пациентов с такими факторами риска как предварительное проведение миелосупрессивной терапии или низкий функциональный статус (ECOG-Zubrod 2-4 или показатель за Карновский ниже 80%).

Все приведенные выше рекомендации по дозировке касаются начального курса лечения, последующие дозы необходимо менять согласно результатам еженедельного анализа крови.

#### *Нарушение функции почек*

Если у пациентов клиренс креатинина <60 мл/мин повышается риск возникновения миелосупрессии.

Оптимальное применение инъекций карбоплатина пациентам с нарушением функции почек требует соответствующей коррекции доз и постоянного наблюдения за гематологическими показателями и функцией почек. Если скорость клубочковой фильтрации  $\leq 20$  мл/мин, применение карбоплатина следует прекратить вообще.

#### *Комбинированная терапия*

Применение карбоплатина в комбинации с другими противоопухолевыми средствами в каждом случае требует корректировки и должно быть принятым в соответствии с режимом и графика.

#### *Педиатрическая популяция*

Опыта применения карбоплатина детям недостаточно, поэтому не существует рекомендаций относительно дозирования для этой возрастной категории.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Дозы карбоплатина в течение первого и последующих терапевтических курсов необходимо корректировать в зависимости от общего состояния здоровья пациентов.

## *Разведения.*

Перед введением препарат разводить 5% раствором глюкозы или 0,9% раствором натрия хлорида до концентрации 0,5 мг/мл.

Разведенный раствор стабилен в течение 24 часов при хранении в холодильнике (4 ° C). С микробиологической точки зрения разбавленный раствор следует вводить немедленно.

Карбоплатин нельзя вводить через инфузионные системы с алюминиевыми частями или через иглы, содержащие алюминий (может выпадать осадок).

Набирать раствор из флакона следует непосредственно перед применением.

Разрешается одноразовый отбор лекарственного средства из флакона.

При манипуляциях с препаратом следует соблюдать правила работы с цитостатиками.

## **Дети**

Недостаточно информации о применении лекарственного средства в педиатрической популяции, поэтому его не следует применять детям.

## **Передозировка**

Симптомы передозировки. На первом этапе исследования карбоплатин вводили в дозах до 1600 мг/м<sup>2</sup> за один курс. При этом дозировке наблюдались такие опасные для жизни гематологические побочные реакции, как гранулоцитопения, тромбоцитопения, анемия. На 9-25 день (в среднем на 12-17 сутки) были зарегистрированы самые низкие показатели гранулоцитов, тромбоцитов и гемоглобина. Через 8-14 дней (в среднем через 11 дней) гранулоциты вновь достигли показателя  $\geq 500/\mu\text{л}$ , тромбоциты снова достигли показателя  $\geq 25000/\mu\text{л}$  через 3-8 дней (в среднем через 7 дней).

Кроме того, наблюдались следующие негематологические побочные реакции: нарушение функции почек со снижением скорости клубочковой фильтрации на 50%, нейропатии, ототоксичностью, потеря зрения, гипербилирубинемия, мукозит, диарея, тошнота и рвота с головной болью, эритремия и тяжелая инфекция. Слуховые нарушения в большинстве случаев были кратковременными и обратимыми.

Лечение передозировки.

Специфического антидота для лечения передозировки карбоплатина не существует. Возможные осложнения при передозировке средства могут касаться угнетение функции костного мозга, а также нарушение функции печени и почек. При лечении гематологических побочных реакций эффективными средствами могут быть трансплантация костного мозга и трансфузии (тромбоциты, кровь).

## **Побочные реакции**

Частота возникновения побочных реакций классифицируется следующим образом:

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 (невозможно рассчитать частоту на основании доступных данных).

### *Инфекции и инвазии.*

Часто - инфекционные осложнения \*.

Частота неизвестна - пневмония.

*Доброкачественные новообразования, злокачественные и неопределенные (включая кисты и полипы).*

Нечасто - развитие повторных опухолей (включая промиелоцитарный лейкоз, который развивался через 6 лет после проведения монотерапии карбоплатином и предшествующей лучевой терапии) наблюдался после окончания монотерапии карбоплатином, а также комбинированной терапии (причинно-следственная связь не установлена).

Частота неизвестна - вторичные злокачественные опухоли, связанные с лечением.

### *Со стороны крови и лимфатической системы.*

Очень часто - тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, анемия.

Часто - кровотечение \*, инфекционно-обусловленные осложнения у пациентов с плохим общим состоянием здоровья ( $< 1\%$  приводят к летальному исходу).

Частота неизвестна - нарушение кроветворения, фебрильная нейтропения, гемолитико-уремический синдром.

Угнетение функции костного мозга может быть более тяжелым и длительным у пациентов в возрасте от 65 лет.

Миелосупрессия является дозолимитирующим фактором при лечении карбоплатином. При монотерапии карбоплатин в максимально переносимых дозах тромбоцитопения (количество тромбоцитов  $<50000/\text{мм}^3$ ) наблюдается у 25% пациентов. Нейтропения (количество гранулоцитов  $<1000/\text{мм}^3$ ) наблюдается у 18% пациентов. Лейкопения (количество лейкоцитов  $<2000/\text{мм}^3$ ) наблюдается у 14% пациентов. Максимально низкий уровень тромбоцитов, гранулоцитов, лейкоцитов обычно фиксируется на 21-й день от начала приема препарата. Миелосупрессия может усиливаться при комбинированной терапии карбоплатина с другими миелосупрессивными препаратами.

Миелотоксичности более тяжелой для пациентов, ранее получавших цисплатин, для пациентов с нарушенной функцией почек, а также для пациентов с более тяжелым соматическим статусом. Эти эффекты, хотя они обычно обратимы, привели к инфекционным и геморрагическим осложнениям в 4% и 5% пациентов, получавших инъекции карбоплатина соответственно. Указанные осложнения привели к летальному исходу менее чем у 1% пациентов.

Анемия (уровень гемоглобина  $<8$  г/дл) наблюдается у 15% пациентов с начальными показателями в норме, интенсивность которой возрастает в зависимости от суммарной дозы карбоплатина.

В случае монотерапии карбоплатин в рекомендованных дозах с рекомендованной периодичностью введения миелосупрессия обычно является обратимой и некумулятивной.

Количество тромбоцитов в крови в большинстве случаев восстанавливается в течение 35 дней после введения препарата.

Восстановление количества лейкоцитов обычно происходит несколько медленнее по сравнению с тромбоцитами - в течение 42 дней после введения препарата.

Лечение карбоплатином может быть продлено только тогда, когда количество тромбоцитов составляет не менее 100000 в 1 мкл, а лейкоцитов - не менее 4000 в 1 мкл. Если же количество клеток меньше этих уровней, необходимо прекратить терапию до восстановления нормальных значений показателей (обычно через 5-6 недель). В тяжелых случаях может потребоваться поддерживающая трансфузионная терапия, переливание крови.

*Со стороны иммунной системы.*

Часто - реакции гиперчувствительности (включая кожные высыпания, крапивницу, эритему, лихорадку без видимых причин или зуд), анафилактоидные реакции, время с летальным исходом, особенно в первые минуты после введения

препарата (ангионевротический отек, одышка, бронхоспазм, крапивница, анафилактический шок, снижение артериального давления, головокружение, тахикардия).

Аллергические реакции на карбоплатин зарегистрировано менее чем у 2% пациентов.

Лечение симптоматическое (см. Раздел «Особенности применения»).

*Со стороны метаболизма и нарушения питания.*

Очень часто - после лечения карбоплатином было зарегистрировано снижение уровня электролитов в сыворотке крови (магния, калия, натрия, кальция), однако эти проявления были не столь серьезными, чтобы вызвать клинические признаки или симптомы. В том числе сообщалось о случаях ранней гипонатриемии.

Редко - анорексия, гипонатриемия.

Частота неизвестна - дегидратация, синдром лизиса опухоли.

*Со стороны нервной системы.*

Часто - периферическая нейропатия, парестезии, снижение сухожильных рефлексов, сенсорные нарушения, нарушения вкусовых ощущений.

Частота возникновения периферической нейропатии после лечения карбоплатином составляет 4%. У большинства пациентов нейротоксичность ограничивается парестезии и снижением глубоких сухожильных рефлексов. У пациентов в возрасте от 65 лет или после предварительного лечения цисплатином повышается частота и интенсивность побочных действий. Парестезии, которые еще до начала лечения карбоплатином, причинении прежде всего предшествующей терапией с применением цисплатина, в ходе лечения карбоплатином могут храниться или ухудшаться.

В отдельных случаях сообщалось о симптомах со стороны центральной нервной системы, которые часто могут объясняться одновременным применением противорвотных препаратов. В 1% пациентов наблюдались клинически значимые нарушения чувствительности (например, нарушение зрения, изменения вкуса). Частота возникновения неврологических побочных эффектов была выше у пациентов, получавших карбоплатин в рамках комбинированной терапии. Это может быть связано с кумулятивным воздействием.

Частота неизвестна - цереброваскулярные расстройства \* синдром обратной задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ), возможны галлюцинации, тревожность и кошмарные сновидения.

*Со стороны органов зрения.*

Часто - нарушение функции зрения. Единичные случаи потери зрения.

Временное ухудшение зрения, в том числе иногда временная потеря зрения, были зарегистрированы при лечении средствами, содержащими соединения платины. Эти нарушения, как правило, возникают только при терапии повышенными дозами у пациентов с нарушением функции почек. В рамках постмаркетингового мониторингового исследования были зарегистрированы случаи развития неврита зрительного нерва.

*Со стороны органов слуха.*

Очень часто - снижение остроты слуха было обнаружено в диапазоне высоких частот (4000-8000 Гц) у 15% пациентов.

Часто - ототоксичностью.

Только у 1% пациентов отмечались клинические симптомы, преимущественно проявлялись в виде шума в ушах.

У пациентов со сниженной остротой слуха вследствие лечения цисплатином нарушения слуха могут сохраняться или ухудшаться. Клинически значимая потеря слуха наблюдалась у детей, получавших более высокие дозы карбоплатина, чем это рекомендовано, в сочетании с другими препаратами, вызывающими негативное влияние на слух.

*Со стороны сердца.*

Часто - сердечно-сосудистые расстройства \*.

Очень редко - сообщалось о единичных случаях сердечно-сосудистых заболеваний (сердечная недостаточность, эмболия), а также цереброваскулярные заболевания (апоплексический удар) (причинно-следственная связь с применением карбоплатина не установлен), аритмия. Были зарегистрированы единичные случаи гипертонии.

*Со стороны сосудов.*

Частота неизвестна - эмболия \*, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия.

Могут быть геморрагические осложнения.

*Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения.*

Часто - фиброз легких с сжимающим болью в груди и одышкой, интерстициальные заболевания легких, бронхоспазм.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта.*

Очень часто - тошнота, рвота, боль в животе.

Рвота возникает у 65% пациентов, у трети из которых протекает тяжело. Кроме этого, у 15% пациентов возникает тошнота. Пациенты, которые ранее получали цисплатин, более склонны к проявлениям симптомов нарушения функций со стороны желудочно-кишечного тракта. Эти симптомы, как правило проходят при применении антиэметиков и исчезают в течение первых 24 часов после введения карбоплатина. В четверти пациентов не возникает тошноты, ни рвоты. Только у 1% пациентов наблюдалась рвота, не подвергалась медикаментозному лечению. Также 17% пациентов сообщили о болевых ощущениях в области желудочно-кишечного тракта.

Часто - диарея (8%), запор (6%), мукозит, воспаление слизистой оболочки рта и пищевода.

Частота неизвестна - стоматит, панкреатит.

*Со стороны пищеварительной системы.*

Очень часто - сообщалось об изменениях функции печени легкой или средней тяжести примерно у трети пациентов с нормальными исходными показателями, получавших лечение с применением карбоплатина. ЩФ повышается чаще (в 24% пациентов), чем сывороточная глутаминовая оксалоацетиновая трансаминаза (у 15% пациентов), аланинаминотрансфераза в сыворотке крови или общий билирубин (у 5% пациентов). Большинство отклонений от нормы спонтанно нормализовались в течение курса лечения. У половины пациентов эти изменения были в основном легкими и обратимыми.

В ограниченной группе пациентов, получавших высокие дозы карбоплатина для инъекций и после автогенной трансплантации костного мозга, отмечали нарушения со стороны функциональных показателей печени.

Частота неизвестна - тяжелое нарушение функции печени (включая острый некроз печени), что возникает после приема более высоких доз карбоплатина, чем это рекомендовано.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки.*

Часто - алопеция, заболевания кожи.

Частота неизвестна - крапивница, сыпь, покраснение, зуд.

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани.*

Часто - опорно-двигательные нарушения.

Частота неизвестна - астения.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы.*

Очень часто - почечная токсичность.

Почечная токсичность, как правило, не требует ограничения дозы для пациентов, получающих карбоплатин, и не требует мер, таких как гидратация с помощью большого объема жидкости или форсированный диурез. Однако может увеличиваться уровень мочевины в крови и уровень креатинина сыворотки.

Может наблюдаться недостаточность функции почек, определяется как снижение клиренса креатинина ниже 60 мл/мин. Вероятность возникновения и степень тяжести нефротоксичности может расти у пациентов, имели нарушения функции почек до начала лечения карбоплатином. Неизвестно, можно ли преодолеть этот побочный эффект с помощью соответствующей программы гидратации, но при наличии отклонений результатов почечных тестов (клиренс креатинина 30-59 мл/мин) необходимо уменьшить дозу или прекратить терапию карбоплатином. Карбоплатин противопоказан пациентам с клиренсом креатинина <30 мл/мин.

Часто - урогенитальные нарушения.

Во время приема обычных доз препарата аномальная функция почек развивалась редко, несмотря на то, что инъекции карбоплатина вводили без применения гидратации с помощью большого объема жидкости и/или форсированного диуреза. Было зафиксировано повышение уровня креатинина в сыворотке крови у 6% больных, повышение азота мочевины крови - у 14%, а мочевой кислоты - у 5% пациентов. Эти нарушения, как правило, были умеренными и обратными примерно у половины пациентов. Определение клиренса креатинина оказалось наиболее точным тестом почечной функции у пациентов, получавших инъекции карбоплатина. 27% пациентов, которые имели базовое значение 60 мл/мин или выше, имели снижение клиренса креатинина при терапии инъекциями карбоплатина.

Гиперурикемия наблюдается примерно у 25% пациентов. Для уменьшения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови можно применять

аллопуринол.

Нечасто - недостаточность функции почек.

*Со стороны репродуктивной системы.*

Частота неизвестна - азооспермия и аменорея.

*Побочные эффекты общего характера и реакции в месте введения.*

Часто - астения.

Частота неизвестна - лихорадка и озноб без явных признаков инфекции, головная боль, недомогание, в месте инъекции могут возникать реакции, а именно: эритемия, отек, крапивница, некроз вследствие экстравазации.

*Изменения лабораторных показателей.*

Очень часто - снижение клиренса креатинина почек, повышение уровня мочевины в крови, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня АсАТ, изменения печеночных проб, снижение уровня натрия, калия, кальция и/или магния в крови.

Часто - повышение уровня билирубина в крови, повышение уровня креатинина в крови, повышение уровня мочевой кислоты в крови.

*Другие побочные эффекты.*

Вторичные острые злокачественные новообразования после цитостатической комбинированной с карбоплатином терапии. Острая промиелоцитарный лейкоз через 6 лет после монотерапии карбоплатином и предшествующей лучевой терапии.

Алопеция, лихорадка, воспаление слизистой оболочки, астения, недомогание, дисгевзия, тревожное состояние, снижение массы тела, тахикардия.

В отдельных случаях, зафиксировано гемолитико-уремический синдром.

Единичные случаи сердечно-сосудистых заболеваний (сердечная недостаточность, эмболия), единичные случаи инсультов. Наблюдались случаи повышения артериального давления.

\* Летальные последствия <1%, летальные сердечно-сосудистые последствия <1%, включая сердечную недостаточность, эмболию и цереброваскулярные заболевания.

**Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света. Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл во флаконах по 45 мл; по 1 флакону в картонной упаковке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Медак Гезельшафт фюр клинише Шпециальпрепарате мбХ/Medac Gesellschaft fur klinische Spezialpraparate m.b.H.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Театерштрассе, 6, 22880 Ведель, Германия/Theaterstrasse, 6, 22880 Wedel, Germany

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).