

Переклад інструкції про застосування державною мовою, засвідчені підписом заявника або уповноваженого ним представника (Федьків Катерина)

До реєстраційного посвідчення
UA/19889/02/02
№ UA/19889/02/02
від 26.01.2023

КАРБОПЛАТИН

ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ БФ 150 мг/15 мл,

450 мг/45 мл

За рецептом

КАРБОТЕР 150, 450

СКЛАД:

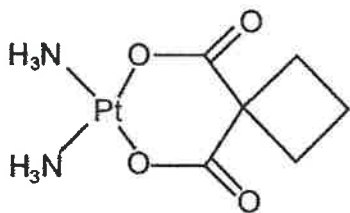
1 мл концентрату для розчину для інфузій містить:

Карбоплатин 10 мг

Вода для ін'єкцій достатня кількість

ОПИС:

Карбоплатин для ін'єкцій поставляється у вигляді стерильного, апірогенного водного розчину карбоплатину концентрацією 10 мг/мл. Карбоплатин має наступну структурну формулу:



C₆H₁₂N₂O₄Pt

Молярна маса: 371.25

Карбоплатин є платиновою координаційною сполукою і доступний у вигляді кристалічного порошку. Хімічна назва карбоплатину – біс-діаміно[циклобутан-1,1-дикарбоксилато(2-)-O,O']платинум,(SP-4-2).

ПОКАЗАННЯ:

Карбоплатин показаний для лікування:

Прогресуючого епітеліального раку яєчників у якості:

- терапії першої лінії;
- терапії другої лінії, якщо інші методи лікування виявилися неефективними.

Дрібноклітинного раку легенів.

Уповноважений представник
Катерина Федьків
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ



СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

ПРИМІТКА: Алюміній реагує з карбоплатином, спричиняючи утворення осаду та втрату ефективності, тому не можна використовувати для приготування або введення карбоплатину для ін'єкцій голки або набори для внутрішньовенного введення, що містять алюмінієві деталі, які можуть контактувати з препаратом.

Монотерапія

- Доведено, що карбоплатин як монопрепарат ефективний у пацієнтів із рецидивом раку яєчників у дозі 360 мг/м² внутрішньовенно один раз на 4 тижні (як альтернатива див. Формулу дозування). Загалом, однак, одноразові періодичні курси карбоплатину не слід повторювати, доки кількість нейтрофілів не досягне принаймні 2000, а кількість тромбоцитів — принаймні 100 000.

Комбінована терапія з циклофосфамідом

- У хіміотерапії прогресивного раку яєчників ефективна комбінація для пацієнтів, які раніше не лікувалися, складається з:

Карбоплатин для ін'єкцій 300 мг/м² внутрішньовенно один раз на 4 тижні протягом шести циклів (як альтернатива див. Формулу дозування).

Циклофосфамід - 600 мг/м² внутрішньовенно один раз на 4 тижні протягом шести циклів. Для отримання вказівок щодо використання та застосування циклофосфаміду зверніться до його інструкції. Не слід повторювати періодичні курси ін'єкцій карбоплатину в комбінації з циклофосфамідом, доки кількість нейтрофілів не досягне принаймні 2000, а кількість тромбоцитів — принаймні 100 000.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Пацієнти зі значеннями кліренсу креатиніну нижче 60 мл/хв мають підвищений ризик серйозного пригнічення кісткового мозку. У пацієнтів із порушенням функції нирок, які отримували монотерапію карбоплатином, частота тяжкої лейкопенії, нейтропенії або тромбоцитопенії становила приблизно 25 %, коли застосовувалися модифікації дози, наведені в таблиці нижче.

Початковий кліренс креатиніну

Рекомендована доза в день 1

41 - 59 мл/хв 250 мг/м²

16 - 40 мл/хв 200 мг/м²

Дані щодо пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну нижче 15 мл/хв) надто обмежені, щоб дати рекомендацію щодо лікування.

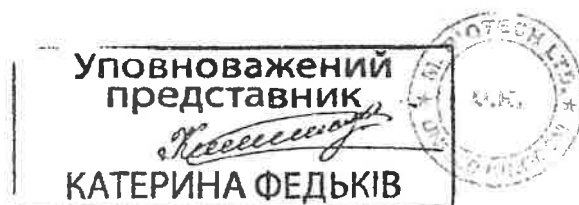
Ці рекомендації щодо дозування стосуються початкового курсу лікування.

Подальші дози слід коригувати відповідно до переносимості пацієнтом залежно від ступеня пригнічення кісткового мозку.

Пацієнти літнього віку

- Оскільки ниркова функція часто знижена у пацієнтів літнього віку, дозування карбоплатину за формулою, засноване на оцінці ШКФ, слід використовувати для літніх пацієнтів, щоб забезпечити передбачувану AUC для ін'єкцій карбоплатину в плазмі крові та таким чином мінімізувати ризик токсичності.

Приготування внутрішньовенних розчинів:



- Карбоплатин для ін'єкцій – це попередньо змішаний водний розчин 10 мг/мл карбоплатину.
- Карбоплатин для ін'єкцій можна додатково розвести до таких низьких концентрацій, як 0,5 мг/мл 5% водним розчином декстрази або 0,9% розчином хлориду натрію для ін'єкцій, USP.

При виготовленні згідно з інструкцією карбоплатин для ін'єкцій є стабільним протягом 8 годин при кімнатній температурі (25°C). Оскільки препарат не містить антибактеріальних консервантів, рекомендовано викинути невикористаний карбоплатин через 8 годин після розведення.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

- Карбоплатин протипоказаний пацієнтам:
 - з гіперчутливістю до діючої(их) речовини(ин) або до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі «Склад»
 - з тяжкою мієлосупресією
 - з уже існуючою тяжкою нирковою недостатністю (з кліренсом креатиніну ≤ 30 мл на хвилину), за винятком випадків, коли, на думку лікаря та пацієнта, можливі переваги лікування переважають ризики
 - з пухлинами, що кровоточать
 - при одночасному застосуванні з вакциною проти жовтої лихоманки
 - з важкою алергічною реакцією в анамнезі або до інших сполук, що містять платину.

ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

• Пригнічення кісткового мозку (лейкопенія, нейтропенія та тромбоцитопенія) залежить від дози і є дозолімітуючим фактором при лікуванні. Слід часто контролювати параметри периферичної крові під час лікування карбоплатином і, за необхідності, до одужання. Середній найнижчий рівень нейтрофілів досягається на 21-й день у пацієнтів, які отримують монотерапію карбоплатином. Загалом не слід повторювати разові періодичні курси ін'єкції карбоплатину, доки кількість лейкоцитів, нейтрофілів і тромбоцитів не нормалізується.

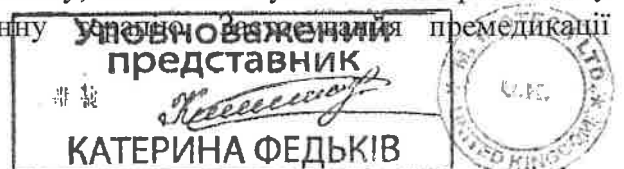
• Оскільки анемія є кумулятивною, може знадобитися переливання крові під час лікування карбоплатином, особливо у пацієнтів, які отримують тривалу терапію.

• Пригнічення кісткового мозку посилюється у пацієнтів, які отримували попередню терапію, особливо за схемами, що включають цисплатин. Пригнічення кісткового мозку також посилюється у пацієнтів із порушенням функції нирок. Початкові дози карбоплатину для ін'єкцій у цих пацієнтів слід відповідно зменшити (див. «СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ»), а між курсами слід ретельно контролювати показники крові. Застосування карбоплатину для ін'єкцій в поєднанні з іншими методами лікування, що пригнічують кістковий мозок, необхідно ретельно контролювати щодо дозування та графіку, щоб звести до мінімуму побічні ефекти.

• Карбоплатин має обмежений нефротоксичний потенціал, але супутнє лікування аміноглікозидами призводить до посилення ниркової та/або аудіологічної токсичності, тому пацієнту слід бути обережним, коли він приймає обидва препарати.

Повідомлялося про клінічно значущу втрату слуху у педіатричних пацієнтів, коли карбоплатин застосовували у дозах, вищих за рекомендовані, у комбінації з іншими ототоксичними засобами.

• Ін'єкція карбоплатину може викликати блювоту, яка може бути більш серйозною у пацієнтів, які раніше отримували еметогенну



протиблювотними засобами зменшує частоту та інтенсивність блювання. Хоча переконливих даних щодо ефективності наступних схем карбоплатину для ін'єкцій немає, подовження тривалості одноразового внутрішньовенного введення до 24 годин або розподіл загальної дози на п'ять послідовних щоденних пульсових доз призвело до зменшення блювання.

- Хоча периферична нейротоксичність є нечастою, її частота частіше зустрічається у пацієнтів старше 65 років і у пацієнтів, які раніше отримували цисплатин. Попередня нейротоксичність, спричинена цисплатином, не погіршується приблизно у 70% пацієнтів, які отримують карбоплатин як супутню терапію.
- Повідомлялося про втрату зору, яка може бути повною для світла та кольорів, після застосування карбоплатину в дозах, вищих за рекомендовані в інструкції.
- Зір повністю або значною мірою відновлюється протягом кількох тижнів після припинення лікування високими дозами.
- Як і у випадку з іншими координаційними сполуками платини, повідомлялося про алергічні реакції на карбоплатин. Вони можуть виникнути протягом декількох хвилин після введення і повинні бути усунені відповідною підтримуючою терапією. Існує підвищений ризик алергічних реакцій, включаючи анафілаксію, у пацієнтів, які раніше отримували терапію препаратами платини. (Див. розділ ПРОТИПОКАЗАННЯ та ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ: Алергічні реакції.)
- Високі дози карбоплатину (які у чотири рази перевищують рекомендовану дозу) призвели до серйозних відхилень у показниках функції печінки.

Карбоплатин для ін'єкцій може завдати шкоди плоду при введенні вагітній жінці. Показано, що карбоплатин для ін'єкцій має ембріотоксичну і тератогенну дію у щурів. Немає контрольованих досліджень за участю вагітних жінок. Якщо цей препарат використовується під час вагітності або якщо пацієнтка завагітніла під час прийому цього препарату, пацієнтку слід попередити про потенційну небезпеку для плода. Жінкам дітородного віку слід рекомендувати уникати вагітності.

ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

• Загальні

Голки або набори для внутрішньовенного введення, що містять алюмінієві деталі, які можуть контактувати з карбоплатином для ін'єкцій, не слід використовувати для приготування або введення препарату. Алюміній може реагувати з карбоплатином, викликаючи утворення осаду та втрату ефективності.

• Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Вплив нефротоксичних речовин на нирки може бути посилений шляхом ін'єкцій карбоплатину.

Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності. Канцерогенний потенціал карбоплатину не вивчався, але повідомлялося, що сполуки з подібними механізмами дії та профілем мутагенності є канцерогенними. Показано, що карбоплатин є мутагенним як *in vitro*, так і *in vivo*. Також було показано, що він є ембріотоксичним і тератогенним у щурів, які отримували препарат під час органогенезу.


Повідомлялося про випадки вторинних злоякісних новоутворень у зв'язку з комплексною терапією.

• Вагітність

Вагітність - категорія D (див. розділ ПОПЕРЕДЖЕННЯ).

Період годування груддю

Уповноважений представник
Катерина Федьків
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ



Невідомо, чи виділяється карбоплатин у грудне молоко. Оскільки існує ймовірність токсичності у немовлят, які годуються грудним молоком, внаслідок лікування матері Карбоплатином для ін'єкцій, рекомендується припинити годування груддю, якщо мати отримує Карбоплатин для ін'єкцій.

Застосування в педіатрії. Безпека та ефективність у педіатричних пацієнтів не встановлені (див. розділ ПОПЕРЕДЖЕННЯ «Аудіологічна токсичність»).

• Пацієнти літнього віку

З 789 пацієнтів у початкових дослідженнях комбінованої терапії (NCIC та SWOG) 395 пацієнтів отримували карбоплатин у комбінації з циклофосфамідом. З них 141 особа була старше 65 років, а 22 – 75 років і старше. У цих дослідженнях вік не був прогностичним фактором для виживання. З точки зору безпеки, пацієнти літнього віку, які отримували карбоплатин, мали більшу ймовірність розвитку тяжкої тромбоцитопенії, ніж пацієнти молодшого віку.

В об'єднаній базі даних 1942 пацієнтів (414 були віком ≤ 65 років), які отримували монотерапію карбоплатином для різних типів пухлин, подібна частота побічних ефектів спостерігалася у пацієнтів віком 65 років і старше та у пацієнтів молодше 65 років. Клінічний досвід не виявив відмінностей у відповідях між літніми та молодшими пацієнтами, але не можна виключити більшу чутливість деяких літніх людей. Оскільки функція нирок у людей похилого віку часто знижується, функцію нирок слід враховувати при виборі дозування Карбоплатину для ін'єкцій (див. розділ «СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ»).

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ:

Наступні частоти побічних ефектів базуються на даних 1893 пацієнтів з різними типами пухлин, які отримували карбоплатин в якості монотерапії:

• Гематологічна токсичність

Пригнічення кісткового мозку є дозолімітуючою токсичністю Карбоплатину для ін'єкцій. Тромбоцитопенія з кількістю тромбоцитів нижче $50\ 000/\text{мм}^3$ виникає у 25% пацієнтів (35% пацієнтів з раком яєчників, які отримували попереднє лікування); нейтропенія з кількістю гранулоцитів нижче $1000/\text{мм}^3$ зустрічається у 16% пацієток (21% пацієток з раком яєчників, які отримували попереднє лікування); лейкопенія з кількістю лейкоцитів нижче $2000/\text{мм}^3$ зустрічається у 15% пацієток (26% пацієток з раком яєчників, які отримували попереднє лікування). У пацієнтів, які отримують монотерапію, максимальне зниження рівнів нейтрофілів зазвичай настає приблизно на 21-й день. На 28 день у 90% пацієнтів рівень тромбоцитів перевищує $100\ 000/\text{мм}^3$; 74% мають кількість нейтрофілів вище $2000/\text{мм}^3$; 67% мають кількість лейкоцитів вище $4000/\text{мм}^3$.

Пригнічення кісткового мозку зазвичай більш серйозне у пацієнтів з порушенням функції нирок. Пацієнти з низьким рівнем працездатності також зазнали більшої частоти тяжкої лейкопенії та тромбоцитопенії. Хоча гематологічні ефекти, як правило, оборотні, вони призводять до інфекційних або геморагічних ускладнень у 5% пацієнтів, які отримували карбоплатин, причому смерть, пов'язана з прийомом препарату, наступала менш ніж у 1% пацієнтів. Лихоманка також була зареєстрована у пацієнтів з нейтропенією. Анемія з рівнем гемоглобіну менше 11 г/дл спостерігалася у 71% пацієнтів, які почали терапію з початкового рівня вище цього значення. Захворюваність на анемію зростає зі збільшенням експозиції Карбоплатину для ін'єкцій. Переливання було проведено у 26% пацієнтів, які отримували карбоплатин (44% пацієнтів, які раніше отримували лікування раку яєчників).

Пригнічення кісткового мозку може бути більш серйозним, якщо карбоплатин поєднується з іншими препаратами, що пригнічують кістковий мозок, і в комплексній терапії.

Уповноважений
представник
Катерина Федьків
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ

• Шлунково-кишкова токсичність

Блювота виникає у 65% пацієнтів (81% хворих на рак яєчників, які раніше отримували лікування), і приблизно у однієї третини цих пацієнтів вона є важкою. Карбоплатин, як окремий препарат або в комбінації, є значно меншим еметогенним, ніж цисплатин; однак пацієнти, які раніше отримували блювотні препарати, особливо цисплатин, виявляються більш схильними до блювання. Тільки нудота виникає ще у 10-15% пацієнтів. І нудота, і блювота зазвичай припиняються протягом 24 годин після лікування і часто реагують на протиблювотні засоби. Хоча переконливих даних про ефективність наступних схем немає, тривале введення карбоплатину шляхом безперервної 24-годинної інфузії або щоденних пульсових доз протягом 5 днів поспіль було пов'язане з менш вираженим блюванням, ніж одноразова схема з переривчастими дозами. Блювання посилювалося при застосуванні карбоплатину в комбінації з іншими блювотними засобами.

• Інше

Шлунково-кишкові ефекти, які спостерігалися часто, були: біль у 17% пацієнтів; діарея у 6%; і запор також у 6%.

• Неврологічна токсичність

Периферичні нейропатії спостерігалися у 4% пацієнтів, які отримували карбоплатин (6% пацієнтів з раком яєчників, які раніше отримували лікування), причому найчастіше спостерігалися легкі парестезії. Терапія карбоплатином викликає значно менше та менш серйозні неврологічні побічні ефекти, ніж терапія цисплатином. Однак пацієнти старше 65 років та/або ті, які раніше отримували цисплатин, мають підвищений ризик (10%) периферичних нейропатій. У 70% пацієнтів із наявною периферичною нейротоксичністю, спричиненою цисплатином, не спостерігалося погіршення симптомів під час терапії карбоплатином.

Клінічна ототоксичність та інші сенсорні аномалії, такі як розлади зору та зміна смаку, були зареєстровані лише у 1% пацієнтів. Симптоми з боку центральної нервової системи спостерігаються у 5% пацієнтів і, здається, найчастіше пов'язані з використанням протиблювотних засобів.

Хоча загальна частота периферичних неврологічних побічних ефектів, спричинених карбоплатином, низька, тривале лікування, особливо у пацієнтів, які попередньо отримували цисплатин, може призвести до кумулятивної нейротоксичності.

• Нефротоксичність

Порушення функції нирок спостерігаються рідко, незважаючи на те, що карбоплатин, на відміну від цисплатину, зазвичай застосовували без гідратації великого об'єму рідини та/або форсованого діурезу. Повідомляється, що частота аномальних показників функції нирок становить 6% для креатиніну в сироватці крові та 14% для азоту сечовини крові (10% і 22% відповідно у пацієнтів з раком яєчників, які раніше отримували лікування). Більшість із цих зареєстрованих аномалій були помірними, і приблизно половина з них були оборотними.

Доведено, що кліренс креатиніну є найбільш чутливим показником функції нирок у пацієнтів, які отримують карбоплатин, і це, ймовірно, найкорисніший тест для кореляції кліренсу препарату та пригнічення кісткового мозку. Двадцять сім відсотків пацієнтів, які мали базове значення 60 мл/хв або більше, продемонстрували зниження нижче цього значення під час терапії карбоплатином.

Уповноважений
представник
Катерина Федьків
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ



• Печінкова токсичність

Повідомлялося про випадки аномальних показників функції печінки у пацієнтів з нормальними вихідними значеннями: загальний білірубін 5%; SGOT 15% і лужна фосфатаза 24%; (5%, 19% і 37% відповідно у пацієток з раком яєчників, які раніше отримували лікування).

Ці аномалії, як правило, були легкими та оборотними приблизно в половині випадків, хоча роль метастатичної пухлини в печінці може ускладнити оцінку у багатьох пацієнтів. В обмеженій серії пацієнтів, які отримували дуже високі дози карбоплатину та аутологічну трансплантацію кісткового мозку, повідомлялося про серйозні відхилення показників функції печінки.

• Зміни електролітів

Випадки аномально знижених значень електролітів у сироватці були такими: натрій 29%; калій 20%; кальцій 22% і магній 29%; (47%, 28%, 31% і 43% відповідно у пацієток з раком яєчників, які раніше отримували лікування). Електролітні добавки зазвичай не призначалися одночасно з карбоплатином, і ці електролітні аномалії рідко супроводжувалися клінічними симптомами.

• Алергічні реакції

Про гіперчутливість до карбоплатину повідомлялося у 2% пацієнтів. Ці алергічні реакції за природою та тяжкістю були подібні до тих, про які повідомлялося при застосуванні інших сполук, що містять платину, тобто висипання, кропив'янка, еритема, свербіж і рідко бронхоспазм та гіпотензія. У рамках постмаркетингового спостереження повідомлялося про анафілактичні реакції (див. розділ «ПОПЕРЕДЖЕННЯ»). Ці реакції успішно долає стандартна терапія адреналіном, кортикостероїдами та антигістамінними препаратами.

• Реакції у місці ін'єкції

Під час постмаркетингового спостереження повідомлялося про реакції у місці ін'єкції, включаючи почервоніння, набряк і біль. Також повідомлялося про некроз, пов'язаний з екстравазацією.

• Інше

Біль і астения були різними побічними ефектами, про які найчастіше повідомлялося; їхній зв'язок з пухлиною та анемією був імовірним. Повідомлялося про алопецію (3%). Серцево-судинні, респіраторні, сечостатевої та слизові побічні ефекти виникали у 6% або менше пацієнтів.

Серцево-судинні реакції (серцева недостатність, емболія, порушення мозкового кровообігу) були летальними менш ніж у 1% пацієнтів і не були пов'язані з хіміотерапією. Рідко повідомлялося про гемолітичний уремічний синдром, пов'язаний з раком.

Під час постмаркетингового спостереження повідомлялося про нездужання, анорексію та гіпертензію.

ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Немає відомого антидоту при передозуванні карбоплатином. Очікувані ускладнення від передозування будуть вторинними внаслідок пригнічення кісткового мозку та/або печінкової токсичності.

Уповноважений
представник
Катерина Федьків
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ



УПАКОВКА

КАРБОТЕР (Карбоплатин для ін'єкцій)

150 мг/15 мл водного розчину в багатодозових флаконах (з відкидною кришкою блакитного кольору) в картонній коробці.

450 мг/45 мл водного розчину в багатодозових флаконах (з відкидною кришкою блакитного кольору) в картонній коробці.

ПОСИЛАННЯ

http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4180b_03_05_Carboplatin%20label%201-9-04%20FDA.pdf

ЗБЕРІГАННЯ

Невідкриті флакони Карбоплатину для ін'єкцій стабільні до дати, зазначеної на упаковці, за умови зберігання при температурі 25 °C (77 °F); відхилення дозволені від 15 °C до 30 °C (від 59 °F до 86 °F). Зберігати у захищеному від світла місці.

Багатодозові флакони Карбоплатину для ін'єкцій зберігають мікробіологічну, хімічну та фізичну стабільність протягом 14 днів при температурі 25 °C після багаторазового введення голки.

Лікарські засоби для парентерального введення слід візуально перевірити на наявність твердих часток і зміну кольору перед введенням. Невикористаний розчин для інфузій слід викинути через 8 годин після приготування.

ПОВОДЖЕННЯ ТА УТИЛІЗАЦІЯ

Слід розглянути процедури належного поводження та утилізації протиракових препаратів. Немає загальної згоди щодо того, що всі процедури, рекомендовані в настановах, є необхідними чи прийнятними.

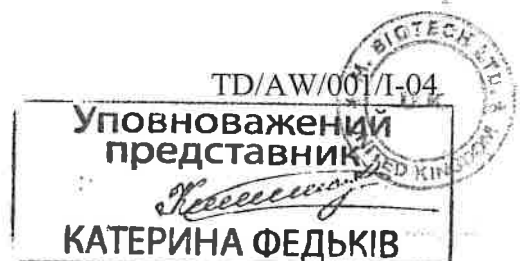
ВИРОБЛЕНО

ТЕРДОЗ ФАРМА ПРАЙВІЙ ЛІМІТЕД,

Плот № 118, 119 та 120, Су. № 342, Роуд № 6, АЛЕАП Індастріал Естейт, Опп: ДЖНТУ Лейн, Прагатхі Нагар, Гаджуларамарам (В), Кутбуллапур (М), Медчал-Малкаджгірі Дістрікт – 500090, Гайдерабад, Телангана Стейт, Індія
Тел.: + 91 40-65161624, www.therdose.com

Зареєстрована торгова марка

Листопад 2022



Переклад короткої характеристики
державною мовою, засвідчені підписом
заявника або уповноваженого ним
представника (Федьків Катерина)

До реєстраційного посвідчення
№ UA/19889/01/01
UA/19889/01/02
від 26.01.2023

Коротка характеристика лікарського засобу

1. Назва лікарського засобу

Карбоплатин для ін'єкцій БФ 150 мг/15 мл КАРБОТЕР 150

Карбоплатин для ін'єкцій БФ 450 мг/45 мл КАРБОТЕР 450

2. Якісний і кількісний склад

1 мл концентрату для розчину для інфузій містить карбоплатину 10 мг.

Флакон з 15 мл концентрату містить 150 мг карбоплатину.

Флакон з 45 мл концентрату містить 450 мг карбоплатину.

1 мл містить:

Карбоплатин 10 мг

Вода для ін'єкцій достатня кількість

3. Лікарська форма

Концентрат для розчину для інфузій.

Прозорий безбарвний розчин без видимих часток

4. Клінічні особливості

4.1. Показання

Карбоплатин показаний для лікування:

Прогресуючого епітеліального раку яєчників у якості:

- терапії першої лінії;
- терапії другої лінії, якщо інші методи лікування виявилися неефективними.

Дрібноклітинного раку легенів.

4.2. Спосіб застосування та дози

Дозування:

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

Доза (мг) = бажана ППК (мг/мл \times хв) \times [ШКФ (мл/хв) + 25]

| Бажана ППК | Запланована хімотерапія | Статус лікування пацієнта |
|-----------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 5-7 мг/мл \times хв | Монотерапія карбоплатином | Без попереднього лікування |
| 4-6 мг/мл \times хв | Монотерапія карбоплатином | З попереднім лікуванням |
| 4-6 мг/мл \times хв | Карбоплатин + циклофосфамід | Без попереднього лікування |

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

Не можна проводити наступний курс лікування, поки не пройде чотири тижні після попереднього курсу лікування карбоплатином та поки рівень креатиніну в сироватці крові не досягне

Уповноважений
представник
Катерина Федьків
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ



значення щонайменше 2000 клітин/мм³, а кількість тромбоцитів — мінімум 100 000 клітин/мм³.

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

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

Голки або набори для внутрішньовенного введення, що містять алюміній, які можуть контактувати з карбоплатином, не слід використовувати для підготовки або введення препарату. Алюміній вступає в реакцію з карбоплатином, викликаючи утворення осаду та/або втрату ефективності.

При приготуванні та введенні карбоплатину слід бути особливо обережним. Розчин повинен готувати лише спеціально навчений персонал у захисних рукавичках, захисній масці та одязі.

Обмежена функція нирок.

У пацієнтів із порушенням функції нирок дозу карбоплатину слід зменшити (див. формулу Калверта) і контролювати гематологічні показники та функцію нирок.

У пацієнтів з кліренсом креатиніну менше ніж 60 мл/хв є підвищений ризик пригнічення функцій кісткового мозку. Частота тяжких форм лейкопенії, нейтропенії або тромбоцитопенії при нижченаведених дозуваннях є постійною та становить 25 %:

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

Даних про застосування карбоплатину хворим із кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв недостатньо для рекомендації щодо лікування.

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

Комбінована терапія.

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

Пацієнти літнього віку.

Залежно від загального стану здоров'я пацієнтам старше 65 років може знадобитися корекція дози під час першого або подальших курсів лікування.

Пацієнти дитячого віку.

Оскільки досвід застосування карбоплатину у дітей обмежений, немає рекомендацій щодо дози для цієї вікової категорії.

Розведення засобу.

Карбоплатин слід застосовувати лише внутрішньовенно. Інструкції щодо розведення лікарського засобу перед застосуванням див. у розділі 6.6.

4.3. Протипоказання

Карбоплатин протипоказаний пацієнтам:

- з гіперчутливістю до діючої(их) речовини(ин) або до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі 6.1;
- з тяжкою мієлосупресією;

Уповноважений
представник
Катерина Федьків
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ



- з уже існуючою тяжкою нирковою недостатністю (з кліренсом креатиніну ≤ 30 мл на хвилину), за винятком випадків, коли, на думку лікаря та пацієнта, можливі переваги лікування переважають ризики;
- з пухлинами, що кровоточать;
- при одночасному застосуванні вакцини проти жовтої лихоманки (див. розділ 4.5);
- з важкою алергічною реакцією в анамнезі до інших сполук, що містять платину.

Коригування дози може дозволити застосування при наявності легкого порушення функції нирок (див. розділ 4.2).

4.4. Особливі застереження та застереження при застосуванні

Карбоплатин слід застосовувати лише під наглядом кваліфікованого лікаря, який має досвід застосування хіміотерапевтичних засобів. Діагностичні та лікувальні засоби повинні бути легкодоступними для проведення терапії та у випадку можливих ускладнень.

Необхідно ретельно контролювати показники периферичної крові, функції нирок і печінки. Перед початком терапії карбоплатином і з тижневими інтервалами після цього слід проводити аналіз крові. Застосування препарату слід припинити, якщо спостерігається аномальне пригнічення кісткового мозку або порушення функції нирок чи печінки.

Загалом курси карбоплатину не слід повторювати частіше, ніж кожні 4 тижні, щоб переконатися, що показники крові досягли найнижчого рівня та відбулося відновлення до задовільного рівня.

Виникнення, тяжкість і тривалість токсичності, ймовірно, будуть більшими у пацієнтів, які попередньо отримували лікування карбоплатином або цисплатином, мають низьку працездатність або в похилому віці. Параметри функції нирок слід оцінювати до, під час і після терапії карбоплатином.

Гематологічна токсичність.

Лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія залежить від дози і є дозолімітуючим фактором при лікуванні. Під час лікування карбоплатином необхідний контроль параметрів периферичної крові. Це дозволить контролювати токсичність і допоможе визначити найнижчий рівень і відновлення гематологічних параметрів, а також допоможе в подальшому коригуванні дозування. У пацієнтів, які отримують ін'єкції карбоплатину у рамках монотерапії, максимальне зниження рівнів нейтрофілів, як правило, відбувається на 21 день, а у пацієнтів, які отримують комбіновану терапію, – на 15 добу. Взагалі не можна розпочинати наступний курс лікування карбоплатином до нормалізації кількості лейкоцитів, нейтрофілів та тромбоцитів. Якщо рівень нейтрофілів падає нижче 2000 клітин/ мм^3 або тромбоцитів становить менше $100\ 000$ клітин/ мм^3 , слід розглянути питання про відкладення терапії карбоплатином до відновлення кісткової тканини. Це відновлення зазвичай займає від 5 до 6 тижнів. Для подальшого лікування може знадобитися переливання крові та рекомендовано зниження дози.

Пацієнти з важкою та стійкою мієлосупресією перебувають у групі високого ризику виникнення інфекційних ускладнень, в тому числі з летальним наслідком (див. розділ 4.8). При виникненні таких ефектів прийом карбоплатину слід перервати та розглянути можливість зміни дози або припинення лікування.

Мієлосупресія в результаті лікування карбоплатином тісно пов'язана з нирковим кліренсом препарату. Таким чином, у пацієнтів з порушенням функції нирок або тих, хто одержує супутню терапію нефротоксичними препаратами, мієлосупресія, особливо тромбоцитопенія, може бути більш тяжкою та тривалою. Початкові дози карбоплатину для цих груп пацієнтів слід відповідним чином зменшити (див. розділ 4.2) і ретельно контролювати ефекти шляхом частого аналізу крові між курсами.

Уповноважений
представник
Катерина Федьків
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ



Мієлосупресивні ефекти можуть бути адитивними до ефектів супутньої хіміотерапії. Комбінована терапія з іншими мієлосупресивними препаратами може вимагати модифікації дозування/часу застосування з метою мінімізації адитивних ефектів.

Анемія є частою та кумулятивною, однак рідко потребує переливання крові.

У пацієнтів, які отримували карбоплатин, повідомлялося про гемолітичну анемію з наявністю антитіл, індукованих серологічними препаратами. Ця подія може бути фатальною.

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

Гемолітико-уремічний синдром (ГУС)

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

Алергічні реакції.

Як і при застосуванні інших препаратів на основі платини, алергічні реакції, які найчастіше виникають під час прийому, можуть виникнути і вимагати припинення інфузії. За пацієнтами слід ретельно спостерігати, а також у таких випадках необхідно розпочати відповідне симптоматичне лікування (включаючи антигістамінні препарати, адреналін та/або глюкокортикоїди). Повідомлялося про перехресні реакції, іноді летальні, з усіма сполуками платини (див. розділи 4.3 і 4.8).

Ниркова токсичність.

У пацієнтів з обмеженою функцією нирок ще до початку лікування карбоплатином нефротоксичний ефект може виникати частіше та мати більш тяжку форму. Незрозуміло, чи може відповідна програма гідратації подолати такий ефект, але за наявності серйозних змін у тесті на функцію нирок необхідно зменшити дозу або припинити терапію. Порушення функції нирок більш імовірно у пацієнтів, у яких раніше спостерігалася нефротоксичність внаслідок терапії цисплатином.

Венооклюзивна хвороба печінки.

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

Синдром лізису пухлин (СЛП).

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

Неврологічна токсичність.

Хоча периферична неврологічна токсичність, як правило, є поширеною та легкою, обмежуючись парестезією та зниженням кістково-сухожильних рефлексів, виникнення цих симптомів більш імовірно у пацієнтів віком від 65 років та/або у тих, котрі вже пройшли

Уповноважений
представник
Катерина Фелькір
КАТЕРИНА ФЕЛЬКІР

курс лікування препаратами цисплатини. Моніторинг і неврологічні огляди повинні проводитися через регулярні проміжки часу.

Повідомлялося про порушення зору, включаючи втрату зору, після застосування карбоплатину в дозах, вищих за рекомендовані для пацієнтів з порушенням функції нирок. Після закінчення лікування високими дозами препарату зір відновлювався протягом декількох тижнів, як правило, у повному обсязі або з невеликими обмеженнями.

Синдром зворотної задньої лейкоенцефалопатії (СЗЗЛ)

Випадки виникнення синдрому зворотної задньої лейкоенцефалопатії (СЗЗЛ) було зареєстровано у пацієнтів, які отримували карбоплатин в комбінованій хіміотерапії. СЗЗЛ є рідкісним, оборотним (після припинення лікування), неврологічним захворюванням, що швидко розвивається, яке може включати в себе виникнення судом, гіпертонії, головного болю, сплутаності свідомості, сліпоту та інші візуальні та неврологічні порушення (див. розділ 4.8). Діагноз СЗЗЛ підтверджується результатами обстеження головного мозку, переважно з використанням МРТ (магнітно-резонансної томографії).

Пацієнти літнього віку

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

Інше

Під час терапії карбоплатином повідомлялося про порушення слуху. Ототоксичність може бути більш вираженою у дітей та частіше спостерігається у пацієнтів, які раніше отримували цисплатин. Повідомлялося про випадки втрати слуху з відстроченим початком у дітей. У цій популяції рекомендовано тривале аудіометричне спостереження.

Застосування живих або атенуйованих живих вакцин у пацієнтів з порушенням імунної системи під час проведення хіміотерапії, у тому числі з використанням карбоплатину, може призвести до розвитку тяжких або летальних інфекцій. З цієї причини слід уникати вакцинації пацієнтів із застосуванням живої вакцини під час проведення лікування карбоплатином. Неживі або інактивовані вакцини можна застосовувати, однак реакція на такі вакцини може бути зниженою.

Під час приготування та введення карбоплатину не слід використовувати обладнання, що містить алюміній (див. розділ 4.5).

4.5. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії

Карбоплатин може взаємодіяти з алюмінієм з утворенням чорного осаду. Голки, шприци, катетери або набори для внутрішньовенного введення, які містять алюмінієві деталі, які можуть контактувати з карбоплатином, не слід використовувати для приготування або введення препарату.

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

Однчасне застосування протипоказано

Вакцина проти жовтої лихоманки: ризик генералізованого захворювання з летальним результатом (див. розділ 4.3).

Уповноважений
представник
Катерина Федьків
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ

Одночасне застосування не рекомендується

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

- Фенітоїн, фосфенітоїн: ризик загострення судом (внаслідок зниження травної абсорбції фенітоїну під дією цитотоксичного препарату), ризик посилення токсичності або втрати ефективності цитотоксичного препарату (через посилення метаболізму фенітоїном у печінці).

Взяти до уваги одночасне застосування

- Циклоспорин (і шляхом екстраполяції такролімус і сиролімус): надмірна імуносупресія з ризиком лімфопроліферації.

- Одночасна терапія нефротоксичними або ототоксичними препаратами, такими як аміноглікозиди, ванкоміцин, капреоміцин і діуретики, може збільшити або посилити токсичність, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю, через зміни ниркового кліренсу, спричинені карбоплатином.

- Петльові діуретики: необхідно підходити з обережністю до одночасного застосування карбоплатину з петльовими діуретиками через кумулятивну нефротоксичність та ототоксичність.

Комбінована терапія з іншими мієлосупресивними засобами може вимагати зміни дози або перепланування доз, щоб мінімізувати додаткові мієлосупресивні ефекти.

4.6. Фертильність, вагітність і лактація

Вагітність

Застосування карбоплатину у період вагітності може призвести до вроджених аномалій розвитку. У рамках експерименту зі щурами карбоплатин показав свою ембріотоксичну та тератогенну дію під час органогенезу. Жодних контрольованих досліджень за участю вагітних не проводилось.

Безпечне застосування карбоплатину під час вагітності не встановлено. Як чоловіків, так і жінок, які отримують карбоплатин, слід поінформувати про потенційний ризик несприятливого впливу на репродукцію (див. розділ 5.3). Жінкам дітородного віку слід рекомендувати уникати вагітності, використовуючи ефективні засоби контрацепції, і їх слід повністю поінформувати про потенційну небезпеку для плода, якщо вони завагітніють під час терапії карбоплатином. Карбоплатин не слід застосовувати вагітним жінкам або жінкам репродуктивного віку, які можуть завагітніти, за винятком випадків, коли потенційна користь для матері перевищує можливий ризик для плода.

Період годування груддю.

На даний момент невідомо, чи проникає карбоплатин у материнське молоко.

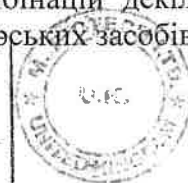
Через можливу негативну дію на дитину потрібно відмовитися від грудного годування у період лікування карбоплатином.

Фертильність.

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

Уповноважений
представник

КАТЕРИНА ФЕЛЬКІВ



Статевозрілим чоловікам, які проходять лікування карбоплатином, рекомендовано уникати зачаття протягом періоду лікування та 6 місяців після нього. З огляду на можливість розвитку необоротного безпліддя рекомендовано розглянути можливість кріоконсервації сперми до початку лікування карбоплатином.

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

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

4.8. Побічні реакції.

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

Побічні реакції наведені за класами систем/органів згідно з MedDRA, а частота виникнення побічних реакцій класифікується таким чином:

дуже часті ($\geq 1/10$)

часті ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

нечасті ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

рідкі ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$)

дуже рідкі ($< 1/10000$) та частота невідома (неможливо розрахувати на підставі доступних даних).

| Клас системи органів | Частота | Термін MedDRA |
|--|------------------|--|
| Доброякісні, злоякісні та неспецифічні новоутворення (включаючи кісти та поліпи) | Частота невідома | Вторинна злоякісна пухлина, пов'язана з лікуванням |
| Інфекції та інвазії | Часті | Інфекції* |
| | Частота невідома | Пневмонія |
| З боку крові та лімфатичної системи | Дуже часті | Тромбоцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, анемія |
| | Часті | Геморагія* |
| | Частота невідома | Недостатність кісткового мозку, гемолітико-уремічний синдром, гемолітична анемія |
| | Рідкі | Фебрильна нейтропенія |
| З боку імунної системи | Часті | Реакції гіперчутливості, анафілактоїдні реакції |
| З боку обміну речовин та харчування | Частота невідома | Дегідратація, анорексія, синдром лізису пухлин, |
| | | гіпонатріємія |
| З боку нервової системи | Часті | периферична нейропатія, парестезія, зниження глибоких сухожильних рефлексів, порушення чутливості, дисгевзія |
| | Частота невідома | інсульт головного мозку*, синдром зворотної задньої лейкоенцефалопатії, енцефалопатія |

Уповноважений
представник

Катерина Фелькір

КАТЕРИНА ФЕЛКІР



| | | |
|--|------------------|---|
| З боку органів зору | Часті | Порушення зору (включаючи рідкісні випадки втрати зору) |
| З боку органів слуху та органів рівноваги | Часті | Ототоксичність |
| З боку серця | Часті | Серцево-судинні захворювання* |
| | Частота невідома | Серцева недостатність* |
| З боку судин | Частота невідома | Емболія*, артеріальна гіпертензія, гіпотензія, венооклюзійна хвороба** |
| З боку дихальних шляхів, грудної порожнини та середостіння | Часті | Респіраторні порушення, інтерстиціальне захворювання легенів, бронхоспазм |
| З боку шлунково-кишкового тракту | Дуже часті | Блювання, нудота, біль у животі |
| | Часті | Діарея, запор, порушення слизової оболонки |
| | Частота невідома | Стоматит, панкреатит |
| З боку шкіри та підшкірної клітковини | Часті | Алопеція, шкірні захворювання |
| | Частота невідома | Кропив'янка, висип, еритема, свербіж |
| З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини | Часті | За захворювання опорно-рухового апарату |
| З боку нирок та сечовивідних шляхів | Часті | Урогенітальні порушення |
| Порушення загального стану та реакції у місці введення | Часті | Астенія |
| | Частота невідома | Некроз у місці ін'єкції, реакція у місці ін'єкції, екстравазація у місці ін'єкції, еритема у місці ін'єкції, нездужання |
| Дослідження | Дуже часті | Зниження кліренсу креатиніну, підвищення рівня сечовини у крові, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, відхилення показників функції печінки, зниження вмісту натрію, калію, кальцію і магнію у крові |
| | Часті | рівня білірубіну у крові, підвищення рівня креатиніну та рівня сечовини у крові |

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

** Включаючи летальний наслідок

З боку крові та лімфатичної системи.

Дозолімітуючим фактором при лікуванні карбоплатином є міелосупресія. У пацієнтів із нормальними вихідними значеннями тромбоцитопенія з кількістю тромбоцитів нижче 50000/мм³ спостерігається у 25% пацієнтів, нейтропенія з кількістю гранулоцитів нижче 1000/мм³ у 18% пацієнтів, а лейкопенія з кількістю лейкоцитів нижче 2000/мм³ у 14% пацієнтів. Мінімальне значення досягається зазвичай на 21-й день. Міелосупресію можна

Уповноважений
представник
Катерина Фелькір
КАТЕРИНА ФЕЛЬКІР



посилити шляхом поєднання ін'єкції карбоплатину з іншими мієлосупресивними препаратами або формами лікування.

Мієлосупресія є більш серйозною у пацієнтів, які раніше отримували лікування, зокрема у пацієнтів, які раніше отримували цисплатин, і у пацієнтів з порушенням функції нирок. Пацієнти з поганим загальним станом здоров'я також відчували посилення лейкопенії та тромбоцитопенії. Хоча ці ефекти, як правило, оборотні, призвели до інфекційних і геморагічних ускладнень у 4% і 5% пацієнтів, яким вводили карбоплатин відповідно. Ці ускладнення призвели до смерті менш ніж у 1% пацієнтів.

Анемія зі значеннями гемоглобіну нижче 8 г/дл спостерігалася у 15% пацієнтів із нормальними вихідними значеннями. Захворюваність на анемію зростає зі збільшенням експозиції ін'єкції карбоплатину.

У пацієнтів з порушеною функцією нирок, після попередньої променевої терапії, з поганим загальним станом здоров'я та віком від 65 років мієлосупресія може мати більш тяжкий та тривалий перебіг. При застосуванні максимальних переносимих доз карбоплатину у рамках монотерапії у близько третини пацієнтів спостерігалася тромбоцитопенія зі зниженням кількості тромбоцитів до мінімального значення – менше $50 \times 10^9/\text{л}$. Мінімальне значення досягається, як правило, на 14–21 день терапії, нормалізація відбувається упродовж 35 днів після початку лікування.

Приблизно у 20 % пацієнтів спостерігалася лейкопенія, нормалізація показників починається з дня досягнення мінімального значення (на 14–28 добу) та відбувається більш повільно, як правило протягом 42 днів після початку терапії. Приблизно у одній п'ятій пацієнтів спостерігалася нейтропенія з кількістю гранулоцитів $1 \times 10^9/\text{л}$. У 48 % пацієнтів з нормальними початковими показниками спостерігався низький рівень гемоглобіну – менше 9,5 мг/100 мл.

Доброякісні, злоякісні та неспецифічні новоутворення (включаючи кісти та поліпи). Повідомлялося про вторинні гострі злоякісні новоутворення після цитостатичної комбінованої терапії, що містить карбоплатин.

З боку дихальних шляхів, грудної порожнини та середостіння

Дуже рідко: легеневий фіброз, що проявляється стисканням у грудній клітці та задишкою. Це слід враховувати, якщо виключено стан легеневої гіперчутливості (див. Порушення загального стану нижче).

З боку шлунково-кишкового тракту

65 % пацієнтів повідомили про блювання, у третини з них було сильне блювання. Приблизно у 15 % пацієнтів спостерігалася нудота без блювання. У пацієнтів, які раніше отримували лікування, особливо із застосуванням цисплатину, блювання виникає частіше. Нудота та блювання виникали в основному через 6–12 годин після введення карбоплатину. Ці симптоми, як правило, минають при застосуванні протиблювотних засобів та зникають зазвичай упродовж перших 24 годин після лікування. Частота виникнення блювання збільшується, коли карбоплатин вводять одночасно з іншими еметогенними лікарськими засобами.

Інші шлунково-кишкові розлади відповідали болю у 8% пацієнтів, діареї та запору у 6% пацієнтів. Також повідомлялося про судоми.

З боку нервової системи

Частота виникнення периферичної нейропатії після лікування карбоплатином становить 4%. У пацієнтів віком від 65 років або після попереднього лікування цисплатином мають підвищений ризик.

Уповноважений
представник
Катерина Фельків
КАТЕРИНА ФЕЛЬКІВ

У 1 % пацієнтів спостерігалися клінічно значущі порушення чутливості (наприклад, порушення зору, зміни смаку).

Частота виникнення неврологічних побічних ефектів була вища у пацієнтів, які отримували карбоплатин у рамках комбінованої терапії. Це може бути пов'язано з кумулятивним впливом. Парестезії, які є ще до початку лікування карбоплатином і спричинені перш за все попередньою терапією із застосуванням цисплатину, у ході лікування карбоплатином можуть зберігатися або погіршуватися (див. розділ 4.4).

З боку органів зору

Порушення зору, аж до повної втрати зору, як правило, виникають тільки при терапії підвищеними дозами у пацієнтів з порушенням функції нирок.

З боку органів слуху та органів рівноваги

Дуже часті

На підставі аудіометричних досліджень у 15 % пацієнтів після лікування карбоплатином спостерігалися субклінічні порушення слуху з обмеженнями у верхньому діапазоні частот (4000–8000 Гц). Повідомлялося про дуже рідкісні випадки гіпоакусії.

Часті:

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

З боку гепатобіліарної системи

Спостерігалася зміна функції печінки у пацієнтів із нормальними початковими показниками, включаючи підвищення загального білірубіну на 5%, SGOT на 15% і лужної фосфатази у 24% пацієнтів. Ці зміни були загалом легкими та оборотними приблизно у половини пацієнтів.

В обмеженій групі пацієнтів, які отримували дуже високі дози карбоплатину для ін'єкцій та після автогенної трансплантація кісткового мозку, відзначали різке підвищення показників функції печінки.

Випадки гострого блискавичного некрозу клітин печінки виникали після застосування високих доз карбоплатину.

Розлади нирок і сечовивідних шляхів

При застосуванні у звичайних дозах спостерігався розвиток порушення функції нирок нечасто, незважаючи на те, що ін'єкцію карбоплатину вводили без застосування гідратації за допомогою великого об'єму рідини та/або форсованого діурезу. Підвищення рівня креатиніну в сироватці крові спостерігається у 6% пацієнтів, підвищення азоту сечовини крові у 14%, сечової кислоти у 5% пацієнтів. Зазвичай ці порушення помірні та оборотні приблизно у половини пацієнтів. Доведено, що кліренс креатиніну є найбільш чутливим проказником функції нирок у пацієнтів, які отримували ін'єкції карбоплатину. У двадцяти сім відсотків (27%) пацієнтів з базальним показником 60 мл/хв або більше виникало зниження кліренсу креатиніну під час терапії карбоплатином. Порушення функції нирок більш імовірна у пацієнтів, які раніше зазнали нефротоксичності, як результат терапії цисплатином.

Уповноважений
представник
Катерина Федьків
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ



Дуже часто: ниркова токсичність зазвичай не вимагає обмеження дози для пацієнтів, які отримують карбоплатин, а також не потребує запобіжних заходів, таких як гідратація за допомогою великого об'єму рідини або форсований діурез.

Часто: порушення функції нирок, що визначається зниженням рівня креатиніну кліренс нижче 60 мл/хв

Розлади імунної системи

Реакції анафілактичного типу, іноді летальні, можуть виникнути через кілька хвилин введення продукту: набряк обличчя, задишка, тахікардія, низький артеріальний тиск, кропив'янка, анафілактичний шок, бронхоспазм.

Також повідомлялося про лихоманку без видимої причини.

Розлади шкіри та підшкірної клітковини

Спостерігалися еритематозний висип, гарячка та свербіж. Це були реакції подібні до тих, що спостерігаються після терапії цисплатином, але в кількох випадках перехресної реакції не було присутній.

Дослідження

Зниження рівня натрію, калію, кальцію та магнію в сироватці крові спостерігається у 29%, 20%, 22% і 29% пацієнтів відповідно. Зокрема, повідомлялося про випадки ранньої гіпонатріємії. Втрати електроліту незначні, і здебільшого проходять курс без будь-які клінічні симптоми.

Серцеві розлади

Поодинокі випадки серцево-судинних захворювань (серцева недостатність, емболія), а також повідомлялося про окремі випадки порушення мозкового кровообігу.

Загальні розлади та реакції у місці введення

Реакції в місці введення (печіння, біль, почервоніння, набряк, кропив'янка, некроз у зв'язку з екстравазацією).

Іноді спостерігалися гарячка, озноб і мукозит.

Гепатобілярні порушення

Дуже часто: рівень лужної фосфатази підвищується частіше ніж СГОТ, АЛТ або загальний білірубін. Більшість відхилень від норми спонтанно нормалізуються упродовж курсу лікування.

Рідко: повідомлялося про тяжкі порушення функції печінки (включаючи гострий некроз печінки) після прийому доз карбоплатину, вищих за рекомендовані.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після авторизації лікарського засобу важливо. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу продукт. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через схему жовтої картки; Веб-сайт: www.mhra.gov.uk/yellowcard.

Уповноважений
представник
Катерина Федьків
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ

4.9. Передозування

Під час клінічних досліджень передозування не спостерігалось.

Симптоми:

Симптоми можуть включати мієлосупресію, ниркову, печінкову та слухову функції порушення. Повідомлення про дози до 1600 мг/м² вказують на те, що пацієнти почуваються дуже погано з розвитком діареї та алопеції. Використання доз, вищих за рекомендовані карбоплатин був пов'язаний із втратою зору (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікування передозування

Специфічного антидоту для лікування передозування карбоплатином не існує. Однак, якщо необхідно, пацієнт може потребувати підтримуючого лікування, пов'язаного з мієлосупресією, порушеннями функцій нирок, печінки і порушенням слухової функції.

5. Фармакологічні властивості

5.1. Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні засоби. Сполуки платини.

Код АТХ: L01X A02

Карбоплатин, як і цисплатин, перешкоджає внутрішньоланцюговим і міжланцюговим зшиванням ДНК в клітинах, які зазнали впливу препарату. Реактивність ДНК корелює з цитотоксичністю.

Педіатрія

Безпека та ефективність у дітей не встановлені

5.2. Фармакокінетичні властивості

Після введення карбоплатину людині 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 кліренсі креатиніну ≥ 60 мл/хв.

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

Абсорбція

Після 1-годинної інфузії (20-520 мг/м²) рівні загальної та вільної платини в плазмі крові (з ультрафільтрацією) двофазний розпад платини за кінетикою першого порядку.

Вільної платини, початкова фаза (t альфа) напіввиведення становить приблизно 90 хвилин і термінальний період (t бета) напіввиведення приблизно 6 годин. Уся вільна платина знаходиться у формі карбоплатину в перші 4 години після прийому.

Розподіл

Зв'язування карбоплатину з білками досягає 85-89% протягом 24 годин після прийому, хоча протягом перших 4 годин лише до 29% дози зв'язується з білками. Пацієнтам при поганій функції нирок може знадобитися коригування дозування через зміни

Виведення

Уповноважений
представник
Катерина Федьків
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ

Карбоплатин виводиться головним чином шляхом клубочкової фільтрації із сечею з виділенням 65% дози протягом 24 годин. Більша частина препарату виводиться протягом перших 6 годин.

Приблизно 32 % прийнятої дози карбоплатину виводиться в незміненому вигляді.

Повідомлялося, що кліренс карбоплатину змінюється в 3-4 рази у дітей.

Що стосується дорослих пацієнтів, літературні дані свідчать про те, що функція нирок може сприяти зміні кліренсу карбоплатину

5.3. Доклінічні дані безпеки

Було показано, що карбоплатин є ембріотоксичним і тератогенним у щурів. Це є мутагенний *in vivo* та *in vitro* і хоча канцерогенний потенціал карбоплатину не вивчався, сполуки з подібними механізмами дії та мутагенністю повідомлялося, що вони канцерогенні.

6. Фармацевтичні відомості

6.1. Перелік допоміжних речовин

Вода для ін'єкцій

6.2. Несумісність

Цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, окрім тих, що згадані в розділі 6.6.

Карбоплатин може взаємодіяти з алюмінієм з утворенням чорного осаду. Не слід використовувати голки, шприци, катетери або системи для внутрішньовенного введення, що містять алюмінієві деталі. Алюміній реагує з карбоплатином, утворюючи осад. Преципітація може призвести до зниження протипухлинної активності (див розділ 4.5)

6.3. Термін придатності

Нерозкупорений флакон: 2 роки

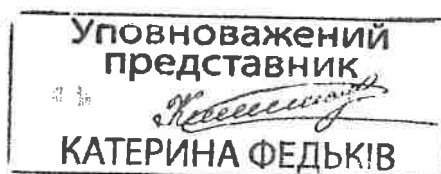
Після розведення

Карбоплатин для ін'єкцій – це попередньо змішаний водний розчин 10 мг/мл карбоплатину. Карбоплатин для ін'єкцій можна додатково розвести до концентрації 0,5 мг/мл з 5% розчином декстрози у воді (D5W) або 0,9% розчином натрію хлориду для ін'єкцій, USP.

При виготовленні згідно з інструкцією карбоплатин для ін'єкцій стабільний протягом 8 годин при кімнатній температурі (25°C). Оскільки в складі немає антибактеріальних консервантів лікарської форми, рекомендовано викинути карбоплатин через 8 годин після розведення.

6.4. Особливі застереження при зберіганні

Невідкриті флакони з карбоплатином для ін'єкцій стабільні до дати, зазначеної на упаковці при зберіганні при 25°C (77°F); допустимі відхилення дозволені при температурі 15°-30° C (59°-86° F) [див. USP Контрольована кімнатна температура]. Берегти від світла.



Багатодозові флакони Карбоплатину для ін'єкцій зберігають мікробіологічну, хімічну та фізичну стабільність протягом 14 днів при температурі 25 °С після багаторазового введення голки.

Умови зберігання після розчинення лікарського засобу див. у розділі 6.3.

6.5. Вміст контейнера

Флакон 15 мл містить 150 мг карбоплатину, 10 мг/мл.

Флакон 50 мл містить 450 мг карбоплатину, 10 мг/мл.

По 1 скляному флакону в одній картонній упаковці

6.6. Особливі запобіжні заходи щодо утилізації та іншого поводження

Контамінація

У випадку контакту карбоплатину зі шкірою або очима необхідно промити місце ураження великою кількістю води або фізіологічним розчином. Подразнення на шкірі можна обробити м'яким кремом. У випадку контакту з очима слід звернутися до лікаря.

Утилізація

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

Розведення

Перед інфузією лікарський засіб необхідно розбавити 5 % розчином декстрази або 0,9 % розчином натрію хлориду до концентратів 0,5 мг/мл.

Рекомендації щодо безпечного поводження з протипухлинними засобами:

1. Карбоплатин повинні готувати до введення тільки кваліфікований персонал, котрий був навчений безпечному поводженню з хіміотерапевтичними засобами
2. Це слід виконувати у спеціально відведеному місці.
3. Необхідно використовувати належні захисні рукавички.
4. Необхідно вжити заходів, щоб уникнути випадкового контакту препарату з очима. У разі потрапляння в очі необхідно промити їх водою та/або фізіологічним розчином.
5. Вагітні працівники не повинні контактувати з цитотоксичними лікарськими засобами.
6. При утилізації предметів (шприців, голок тощо), які використовувались для приготування цитотоксичних препаратів, залишки засобу та тверді відходи необхідно помістити в подвійні герметичні поліетиленові пакети та спалити при температурі 1000 °С. Рідкі відходи можна змити великою кількістю води.
7. Робоча поверхня має бути покрита абсорбуючим папером з пластиковою основою для одноразового використання.
8. Для усіх шприців та інфузійних систем необхідно використовувати насадки типу «Луер-лок». Для мінімізації тиску та можливого утворення аерозолу рекомендовано використання

Уповноважений
представник
Косенко
МАТЕРІАЛ ФЕЛЬКІВ



голок великого діаметра. Утворення аерозоллю можна зменшити також шляхом використання голок з отвором.

7. Власник реєстраційного посвідчення

TherDose Pharma Private Limited

8. Номер (и) реєстраційного посвідчення

18/RR/AP/2012/F/R

9. Дата першої авторизації/продовження авторизації

17/05/2012

10. Дата перегляду тексту

вересень 2022 р.; Редакція 01

Уповноважений
представник
Катерина Федьків
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ



ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
26.01.2023 № 156
Ресстраційне посвідчення
№ *UA/19889/02/02*
UA/19889/02/02

Коротка характеристика лікарського засобу, викладена мовою оригіналу
(мовою, відмінною від державної)

Заявник, країна: **М.БІОТЕК ЛІМІТЕД, Велика Британія**
M.BIOTECH LIMITED, United Kingdom

Виробник, країна: **ТерДоз Фарма Прайвіт Лімітед, Індія**
TherDose Pharma Private Limited, India

Карбоплатин для ін'єкцій БФ 150 мг/15 мл КАРБОТЕР 150
Carboplatin Injection BP 150 mg/15 mL CARBOTHER® 150
Карбоплатин для ін'єкцій БФ 450 мг/45 мл КАРБОТЕР 450
Carboplatin Injection BP 450 mg/45 mL CARBOTHER® 450

концентрат для розчину для інфузії по 10 мг/мл, по 15 мл (150 мг/15 мл)
або по 45 мл (450 мг/45 мл) у багатодозовому флаконі, по 1
багатодозовому флакону в картонній коробці

**Уповноважений
представник**
Катерина Федьків
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ
29 ЛИС 2022

Summary of Product Characteristics

1. Name of the medicinal product

Carboplatin Injection BP 150 mg/15 ml CARBOTHER® 150

Carboplatin Injection BP 450 mg/45 ml CARBOTHER® 450

2. Qualitative and quantitative composition

1 ml of concentrate for solution for infusion contains 10 mg carboplatin.

A vial of 15 mL of concentrate contains 150 mg carboplatin.

A vial of 45 mL of concentrate contains 450 mg carboplatin.

1mL contains:

| | |
|---------------------|-------|
| Carboplatin | 10 mg |
| Water for injection | q.s. |

3. Pharmaceutical form

Concentrate for solution for infusion.

Clear, colourless solution, free from visible particles

4. Clinical particulars

4.1. Therapeutic indications

Carboplatin is indicated for the treatment of:

Advanced ovarian carcinoma of epithelial origin in:

- first line therapy
- second line therapy, after other treatments have failed

Small cell carcinoma of the lung.

4.2. Posology and method of administration

Posology:

The recommended dosage of Carboplatin in previously untreated adult patients with normal kidney function, i.e. creatinine clearance > 60 ml/min is 400 mg/m² as a single short-term IV dose administered by a 15 to 60 minutes infusion. Alternatively, the Calvert formula shown below may be used to determine dosage:

Dose (mg) = target AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]


Уповноважений представник
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ

КОПІЯ ВІРНА

| Dose (mg) = target AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25] | | |
|--|-----------------------------------|--------------------------|
| Target AUC | Planned chemotherapy | Patient treatment status |
| 5-7mg/ml .min | single agent Carboplatin | Previously untreated |
| 4-6 mg/ml .min | single agent Carboplatin | Previously treated |
| 4-6mg/ml .min | Carboplatin plus cyclophosphamide | Previously untreated |

Note: With the Calvert formula, the total dose of Carboplatin is calculated in mg, not mg/m².

Therapy should not be repeated until four weeks after the previous Carboplatin course and/or until the neutrophil count is at least 2,000 cells/mm³ and the platelet count is at least 100,000 cells/mm³.

Initial dosage should be reduced by 20-25% in patients with risk factors such as previous myelosuppressive therapy and or poor performance status (ECOG-Zubrod 2-4 or Karnofsky below 80).

Determination of haematologic nadir by weekly blood counts during initial courses is recommended for future dosage adjustment and scheduling of carboplatin.

Needles or intravenous sets containing aluminium parts that may come in contact with carboplatin injection should not be used for preparation or administration. Aluminium reacts with carboplatin injection causing precipitate formation and/or loss of potency.

The safety measures for dangerous substances are to be complied with preparation and administration. Preparation must be carried out by personnel who have been trained in the safe use while wearing protective gloves, face mask and protective clothes.

Impaired renal function:

In patients with impaired renal function, dosage of carboplatin should be reduced (refer to Calvert formula) and haematological nadirs and renal function monitored.

Patients with creatinine clearance below 60 ml/min are at increase risk of severe myelosuppression. The frequency of severe leukopenia, neutropenia, or thrombocytopenia has been maintained at about 25% with the following dosage recommendations:

| Baseline Creatinine Clearance | Initial Dose (Day 1) |
|-------------------------------|----------------------------|
| 41-59 ml/min | 250 mg/m ² I.V. |
| 16-40 ml/min | 200 mg/m ² I.V. |

Insufficient data exist on the use of carboplatin injection in patients with creatinine of 15 ml/min or less to permit a recommendation for treatment.

КОПІЯ
ВІРНА

Уповноважений
представник
Катерина Федьків
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ

29 ЛИС 2022

All of the above dosing recommendations apply to the initial course of treatment. Subsequent dosages should be adjusted according to the patient's tolerance and to the acceptable level of myelosuppression.

Combination Therapy:

The optimal use of carboplatin in combination with other myelosuppressive agents requires dosage adjustments according to the regimen and schedule to be adopted.

Elderly population:

In patients of more than 65 years of age, adjustment of the carboplatin dose to the general condition is necessary during the first and the subsequent therapeutic courses.

Paediatric population

There is insufficient information to support a dosage recommendation in the paediatric population.

Method of administration

Carboplatin should be used by the intravenous route only. For instructions on the dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3. Contraindications

Carboplatin is contraindicated in:

- Hypersensitivity to the active substance(s) or to any of the excipients listed in section 6.1
- Patients with severe myelosuppression
- Patients with pre-existing severe renal impairment (with creatinine clearance of ≤ 30 ml per minute) unless in the judgment of the physician and patient, the possible benefits of treatment outweigh the risks
- Patients with bleeding tumors
- Concomitant use with yellow fever vaccine (see section 4.5)
- Patients with a history of severe allergic reaction or other platinum containing compounds.

Dosage adjustment may allow use in the presence of mild renal impairment (see section 4.2).

4.4. Special warnings and precautions for use

Carboplatin should only be administered under the supervision of a qualified physician who is experienced in the use of chemotherapeutic agents. Diagnostic and

КОПІЯ
ВІРНА

Уповноважений
представник
Коваленко
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ

29 ЛИС 2022

treatment facilities should be readily available for management of therapy and possible complications.

Peripheral blood counts, renal and hepatic function tests should be monitored closely. Blood counts should be performed prior to commencement of carboplatin therapy and at weekly intervals thereafter. The drug should be discontinued if abnormal depression of the bone marrow or abnormal renal or hepatic function is seen.

Carboplatin courses should not, in general, be repeated more frequently than every 4 weeks in order to ensure that the nadir in blood counts has occurred and there has been recovery to a satisfactory level.

The occurrence, severity and protraction of toxicity is likely to be greater in patients who have received extensive prior treatment with the drug for their disease or with cisplatin, have poor performance status and are advanced in years. Renal function parameters should be assessed prior to, during and after carboplatin therapy.

Haematologic Toxicity

Leukopenia, neutropenia, and thrombocytopenia are dose-dependent and dose-limiting. Peripheral blood counts should be monitored during carboplatin treatment. This will monitor toxicity and help determine the nadir and recovery of haematological parameters and assist in subsequent dosage adjustments. Median day of nadir is day 21 in patients receiving single agent carboplatin and day 15 in patients receiving carboplatin in combination with other chemotherapeutic agents. In general, single intermittent courses of carboplatin should not be repeated until leukocyte, neutrophil, and platelet counts have returned to normal. If neutrophil levels fall below 2000 cells/mm³ or platelets are less than 100,000 cells/mm³ then postponement of carboplatin therapy until bone marrow recovery is evident, should be considered. This recovery usually takes 5 to 6 weeks. Transfusions may be necessary and dosage reductions recommended for subsequent treatment.

Patients with severe and persistent myelosuppression are at high risk of infectious complications including fatal outcomes (see section 4.8). If any of these events occurs, carboplatin should be interrupted and dose modification or discontinuation should be considered.

Myelosuppression as a result of carboplatin treatment is closely related to the renal clearance of the drug. Therefore, in patients with abnormal renal function, or who are receiving concomitant therapy with nephrotoxic drugs, myelosuppression, especially

КОПІЯ
ВІРНА

Уповноважений
представник
Катерина Федьків
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ

29 ЛИС 2022

thrombocytopenia, may be more severe and prolonged. Initial carboplatin dosages in these groups of patients should be appropriately reduced (see section 4.2) and the effects carefully monitored through frequent blood counts between courses.

Myelosuppressive effects may be additive to those of concomitant chemotherapy. Combination therapy with other myelosuppressive drugs may require modification of dosage/timing of schedules in order to minimize additive effects.

Anaemia is frequent and cumulative, however rarely requires a transfusion.

Haemolytic anaemia with the presence of serologic drug-induced antibodies has been reported in patients treated with carboplatin. This event can be fatal.

Acute promyelocytic leukaemia and myelodysplastic syndrome (MDS)/acute myeloid leukemia (AML) have been reported years after therapy with carboplatin and other antineoplastic treatments.

Haemolytic-uraemic syndrome (HUS)

Haemolytic-uraemic syndrome (HUS) is a life-threatening side effect. Carboplatin should be discontinued at the first signs of any evidence of microangiopathic haemolytic anaemia, such as rapidly falling haemoglobin with concomitant thrombocytopenia, elevation of serum bilirubin, serum creatinine, blood urea nitrogen, or LDH. Renal failure may not be reversible with discontinuation of therapy and dialysis may be required.

Allergic reactions

As with other platinum-based drugs, allergic reactions appearing most often during administration may occur and necessitate discontinuation of infusion. Patients should be observed carefully and an appropriate symptomatic treatment (including antihistamines, adrenaline and/or glucocorticoids) must also be initiated in such cases. Cross reactions, sometimes fatal, have been reported with all the platinum compounds (see sections 4.3 and 4.8).

Renal Toxicity

The incidence and severity of nephrotoxicity may increase in patients who have impaired kidney function before carboplatin treatment. It is not clear whether an appropriate hydration programme might overcome such an effect but dosage

КОПІЯ
ВІРНА

Уповноважений
представник
Катерина Федьків
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ

29 ЛИС 2022

reduction or discontinuation of therapy is required in the presence of severe alteration in renal function test. Impairment of renal function is more likely in patients who have previously experienced nephrotoxicity as a result of Cisplatin therapy.

Venoocclusive liver disease

Cases of hepatic venoocclusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) have been reported, some of which were fatal. Patients should be monitored for signs and symptoms of abnormal liver function or portal hypertension which do not obviously result from liver metastases.

Tumour lysis syndrome (TLS)

In post marketing experience tumour lysis syndrome (TLS) has been reported in patients following the use of carboplatin alone or in combination with other chemotherapeutic agents. Patient at high risk of TLS, such as patients with high proliferative rate, high tumor burden, and high sensitivity to cytotoxic agents, should be monitored closely and appropriate precaution taken.

Neurologic Toxicity

Although peripheral neurologic toxicity is generally common and mild, limited to paresthesia and decreases in osteotendinous reflexes, its frequency is increased in patients older than 65 years and/or in patients previously treated with cisplatin. Monitoring and neurological examinations should be carried out at regular intervals.

Visual disturbances, including loss of vision, have been reported after the use of carboplatin in doses higher than those recommended in patients with renal impairment. Vision appears to recover totally or to a significant extent within weeks of stopping these high doses.

Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS)

Cases of Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS) have been reported in patients receiving carboplatin in combination chemotherapy. RPLS is a rare, reversible (after treatment discontinuation), rapidly evolving neurological condition, which can include seizure, hypertension, headache, confusion, blindness, and other visual and neurological disturbances (see section 4.8). Diagnosis of RPLS is

Уповноважений
представник
Катерина Федьків
КОПІЯ
ВІРНА
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ
29 ЛИС 2022

based upon confirmation by brain imaging, preferably MRI (Magnetic Resonance Imaging)

Geriatric Use

In studies involving combination therapy with carboplatin and cyclophosphamide, elderly patients treated with carboplatin were more likely to develop severe thrombocytopenia than younger patients. Because renal function is often decreased in the elderly, renal function should be considered when determining dosage.

Other

Auditory defects have been reported during carboplatin therapy. Ototoxicity may be more pronounced in children and is more likely seen in patients previously treated with cisplatin. Cases of hearing loss with a delayed onset have been reported in pediatric patients. A long-term audiometric follow-up in this population is recommended.

Administration of live or live-attenuated vaccines in patients immunocompromised by chemotherapeutic agents including carboplatin may result in serious or fatal infections. Vaccination with a live vaccine should be avoided in patients receiving carboplatin. Killed or inactivated vaccines may be administered; however, the response to such vaccines may be diminished.

Aluminium containing equipment should not be used during preparation and administration of Carboplatin (See section 4.5).

4.5. Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Carboplatin may interact with aluminium to form a black precipitate. Needles, syringes, catheters or IV administration sets that contain aluminium parts which may come into contact with carboplatin, should not be used for the preparation or administration of the drug.

Due to the increase of thrombotic risk in cases of tumoral diseases, the use of anticoagulative treatment is frequent. The high intra-individual variability of the coagulability during diseases, and the possibility of interaction between oral anticoagulants and anticancer chemotherapy, may require an increase in frequency of INR monitoring if a patient is treated with oral anticoagulants.

КОПІЯ
ВІРНА

Уповноважений
представник

Катерина Федьків

29 ЛИС 2022

Concomitant use contraindicated

Yellow fever vaccine: risk of generalized disease mortal (see section 4.3).

Concomitant use not recommended

- Live attenuated vaccines (except yellow fever): Risk of systemic, possible fatal disease. This is increased in subjects who are already immunosuppressed by their underlying disease. Use inactivated vaccine where this exist (poliomyelitis).

- Phenytoin, fosphenytoin: Risk of exacerbation of convulsions (resulting from the decrease of phenytoin digestive absorption by the cytotoxic drug), risk of toxicity enhancement or loss of efficacy of the cytotoxic drug (due to increased hepatic metabolism by phenytoin).

Concomitant use to take into consideration

- Ciclosporin (and by extrapolation tacrolimus and sirolimus): Excessive immunosuppression with risk of lymphoproliferation.

- Concurrent therapy with nephrotoxic drugs or ototoxic drugs such as amino glycosides, vancomycin, capreomycin and diuretics, may increase or exacerbate toxicity, particularly in renal failure patients, due to Carboplatin induced changes in renal clearance.

- Loop diuretics: The concomitant use of carboplatin with loop diuretic should be approached with caution due to the cumulative nephrotoxicity and ototoxicity.

Combination therapy with other myelosuppressive agents may require dose changes or rescheduling of doses in order to minimize the additive myelosuppressive effects.

4.6. Fertility, Pregnancy and lactation

Pregnancy

Carboplatin can cause foetal harm when administered to a pregnant woman. Carboplatin has been shown to be embryotoxic and teratogenic in rats receiving the drug during organogenesis. No controlled studies in pregnant women have been conducted.

Safe use of carboplatin in pregnancy has not been established. Both men and women receiving carboplatin should be informed of the potential risk of adverse effects on

Уповноважений
представник
Катерина Федьків
КОПІЯ КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ
ВІРНА 29 ЛИС 2022

reproduction (see section 5.3). Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant by using effective contraception and should be fully informed of the potential hazard to the foetus should they become pregnant during carboplatin therapy. Carboplatin should not be used in pregnant women or women of childbearing potential who might become pregnant unless the potential benefits to the mother outweigh the possible risks to the foetus.

Breast-feeding

It is not known whether Carboplatin is excreted in breast milk.

To avoid possible harmful effects in the infant, breast-feeding must be stopped during carboplatin therapy.

Fertility

Gonadal suppression resulting in amenorrhoea or azoospermia may occur in patients receiving antineoplastic therapy. These effects appear to be related to dose and length of therapy and may be irreversible. Prediction of the degree of testicular or ovarian functional impairment is complicated by the common use of combinations of several antineoplastics, which makes it difficult to assess the effects of individual agents.

Men of sexually mature age treated with carboplatin are advised not to father a child during treatment and up to 6 months afterwards. Male patients should seek advice about sperm preservation prior to initiation of the therapy because of the possibility of irreversible infertility due to therapy with carboplatin.

4.7. Effects on ability to drive and use machines

No studies of the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, carboplatin may cause nausea, vomiting, vision abnormalities and ototoxicity; therefore, patients should be warned of the potential effect of these events on the ability to drive or to use machines.

4.8. Undesirable effects

The frequency of adverse reactions reported is based on a cumulative database of 1,893 patients receiving single agent carboplatin injection and post-marketing experience.

The list is presented by system organ class, MedDRA preferred term, and frequency using the following frequency categories:

Уповноважений
представник

Катерина Федьків

КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ

КОПІЯ
ВІРНА

29 ЛИС 2022

very common ($\geq 1/10$)

common ($\geq 1/100, < 1/10$)

uncommon ($\geq 1/1,000, \leq 1/100$)

rare ($\geq 1/10,000, \leq 1/1,000$)

very rare ($< 1/10,000$ and not known (cannot be estimated from the available data))

| System Organ Class | Frequency | MedDRA Term |
|---|-------------|--|
| Neoplasms, benign and malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | Not known | Treatment related secondary malignancy |
| Infections and infestations | Common | Infections* |
| | Not known | Pneumonia |
| Blood and lymphatic system disorders | Very common | Thrombocytopenia, neutropenia, leukopenia, anaemia |
| | Common | Haemorrhage* |
| | Not known | Bone marrow failure, haemolytic-uraemic syndrome, haemolytic anaemia |
| | Rare | febrile neutropenia, |
| Immune system disorders | Common | Hypersensitivity, anaphylactoid type reaction |
| Metabolism and nutrition disorders | Not known | Dehydration, anorexia, Tumor lysis syndrome |
| | | hyponatraemia |
| Nervous system disorders | Common | Neuropathy peripheral, paraesthesia, decrease of osteotendinous reflexes, sensory disturbance, dysgeusia |
| | Not known | Cerebrovascular accident *, Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS), encephalopathy |
| Eye disorders | Common | Visual disturbance (incl. rare cases of loss of vision) |
| Ear and labyrinth disorders | Common | Ototoxicity |
| Cardiac disorders | Common | Cardiovascular disorder* |
| | Not known | Cardiac failure* |
| Vascular disorders | Not known | Embolism*, hypertension, hypotension, venoocclusive disease** |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Common | Respiratory disorder, interstitial lung disease, bronchospasm |
| Gastrointestinal disorders | Very common | Vomiting, nausea, abdominal pain |

Уповноважений представник

Катерина Федьків

КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ

29 ЛИС 2022

КОПІЯ
ВІРНА

| | | |
|--|-------------|--|
| | Common | Diarrhoea, constipation, mucous membrane disorder |
| | Not known | Stomatitis, Pancreatitis |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Common | Alopecia, skin disorder |
| | Not known | Urticaria, rash, erythema, pruritus |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Common | Musculoskeletal disorder |
| Renal and urinary disorders | Common | Urogenital disorder |
| General disorders and administration site conditions | Common | Asthenia |
| | Not known | Injection site necrosis, injection site reaction, injection site extravasation, injection site erythema, malaise |
| Investigations | Very Common | Creatinine renal clearance decreased, blood urea increased, blood alkaline phosphatase increased, aspartate aminotransferase increased, liver function test abnormal, blood sodium decreased, blood potassium decreased, blood calcium decreased, blood magnesium decreased. |
| | Common | Blood bilirubin increased, blood creatinine increased, blood uric acid increased |

* Fatal in <1%, fatal cardiovascular events in <1% included cardiac failure, embolism, and cerebrovascular accident combined.

** Including fatal events

Blood and lymphatic system disorders

Myelosuppression is the dose-limiting toxicity of carboplatin injection. In patients with normal baseline values, thrombocytopenia with platelet counts below 50,000/mm³ occurs in 25% of patients, neutropenia with granulocyte counts below 1,000/mm³ in 18% of patients, and leukopenia with WBC counts below 2,000/mm³ in 14% of patients. The nadir usually occurs on day 21. Myelosuppression can be worsened by combination of carboplatin injection with other myelosuppressive compounds or forms of treatment.

Myelotoxicity is more severe in previously treated patients, in particular in patients previously treated with cisplatin and in patients with impaired kidney function. Patients with poor performance status have also experienced increased leukopenia and thrombocytopenia. These effects, although usually reversible, have resulted in infectious and hemorrhagic complications in 4% and 5% of patients given carboplatin

Уповноважений
представник

Катерина Федьків

КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ

КОПІЯ
ВІРНА

29 ЛИС 2022

injection, respectively. These complications have led to death in less than 1% of patients.

Anaemia with haemoglobin values below 8g/dl has been observed in 15% of patients with normal baseline values. The incidence of anaemia is increased with increasing exposure to carboplatin injection.

Myelosuppression may be more severe and prolonged in patients with impaired renal function, extensive prior treatment, poor performance status and age above 65. At maximum tolerated dosages of carboplatin administered as a single agent, thrombocytopenia, with nadir platelet counts of less than $50 \times 10^9/l$, occurs in about a third of the patients. The nadir usually occurs between days 14 and 21, with recovery within 35 days from the start of therapy.

Leukopenia has also occurred in approximately 20% of patients but its recovery from the day of nadir (day 14-28) may be slower and usually occurs within 42 days from the start of therapy. Neutropenia with granulocyte counts below $1 \times 10^9/l$ occurs in approximately one fifth of patients. Haemoglobin values below 9.5 mg/100ml have been observed in 48% of patients with normal base-line values.

Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)

Secondary acute malignancies after cytostatic combination therapies containing carboplatin have been reported.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Very rare: Pulmonary fibrosis manifested by tightness of the chest and dyspnoea. This should be considered if a pulmonary hypersensitivity state is excluded (see General disorders below).

Gastrointestinal disorders

Vomiting occurs in 65% of patients, in one-third of whom it is severe. Nausea occurs in an additional 15%. Previously treated patients (in particular patients previously treated with cisplatin) appear to be more prone to vomiting. Nausea and vomiting are generally delayed until 6 to 12 hours after administration of carboplatin, are readily controlled or prevented with antiemetic s and disappear within 24hours. Vomiting is

Уповноважений
представник
Катерина Федьків
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ

КОПІЯ
ВІРНА

29 ЛИС 2022

more likely when carboplatin injection is given in combination with other emetogenic compounds.

The other gastrointestinal complaints corresponded to pain in 8% of patients, diarrhoea, and constipation in 6% of patients. Cramps have also been reported.

Nervous system disorders

Peripheral neuropathy (mainly paresthesias and decrease of osteotendinous reflexes) has occurred in 4% of patients administered carboplatin injection. Patients older than 65 years and patients previously treated with cisplatin, as well as those receiving prolonged treatment with carboplatin injection, appear to be at increased risk.

Clinically significant-sensory disturbances (ie, visual disturbances and taste modifications) have occurred in 1% of patients.

The overall frequency of neurologic side effects seems to be increased in patients receiving carboplatin injection in combination. This may also be related to longer cumulative exposure. Paresthesias present prior to treatment, especially if caused by cisplatin, may persist or worsen during carboplatin therapy (see section 4.4).

Eye disorders

Visual disturbances, including sight loss, are usually associated with high dose therapy in renally impaired patients.

Ear and labyrinth disorders

Very common:

A subclinical decrease in hearing acuity in the high frequency range (4000-8000 Hz), determined by audiogram, occurred in 15% of patients. Very rare cases of hypoacusia have been reported.

Common:

Tinnitus was also commonly reported. Hearing loss as a result of cisplatin therapy may give rise to persistent or worsening symptoms. At higher than recommended doses, in common with other ototoxic agents, clinically significant hearing loss has been reported to occur in paediatric patients when carboplatin is administered.

Hepatobiliary disorders

Уповноважений
представник
Катерина Федьків
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ

КОПІЯ
ВІРНА

29 ЛИС 2022

Modification of liver function in patients with normal baseline values was observed, including elevation of total bilirubin in 5%, SGOT in 15%, and alkaline phosphatase in 24% of patients. These modifications were generally mild and reversible in about one-half the patients.

In a limited series of patients receiving very high dosages of carboplatin injection and autologous bone marrow transplantation, severe elevation of liver function tests has occurred.

Cases of an acute, fulminant liver cell necrosis occurred after high-dose administration of carboplatin.

Renal and urinary disorders

When given in usual doses, development of abnormal renal function has been uncommon, despite the fact that carboplatin injection has been administered without high-volume fluid hydration and/or forced diuresis. Elevation of serum creatinine occurs in 6% of patients, elevation of blood urea nitrogen in 14%, and of uric acid in 5% of patients. These are usually mild and are reversible in about one-half the patients. Creatinine clearance has proven to be the most sensitive renal function measure in patients receiving carboplatin injection. Twenty-seven percent (27%) of patients who have a baseline value of 60 mL/min or greater, experience a reduction in creatinine clearance during carboplatin injection therapy. Impairment of renal function is more likely in patients who have previously experienced nephrotoxicity as a result of cisplatin therapy.

Very common: Renal toxicity is usually not dose-limiting in patients receiving carboplatin, nor does it require preventive measures such as high volume fluid hydration or forced diuresis.

Common: Renal function impairment, as defined by a decrease in the creatinine clearance below 60 ml/min

Immune system disorders

Anaphylactic-type reactions, sometimes fatal, may occur in the minutes following injection of the product: facial oedema, dyspnoea, tachycardia, low blood pressure, urticaria, anaphylactic shock, bronchospasm.

Уповноважений
представник

Катерина Федьків

КОПІЯ КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ

ВІРНА

29 ЛИС 2022

Fever with no apparent cause has also been reported.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Erythematous rash, fever and pruritis have been observed. These were reactions similar to those seen after cisplatin therapy but in a few cases no cross-reactivity was present.

Investigations

Decreases in serum sodium, potassium, calcium, and magnesium occur in 29%, 20%, 22%, and 29% of patients, respectively. In particular, cases of early hyponatraemia have been reported. The electrolyte losses are minor and mostly take a course without any clinical symptoms.

Cardiac disorders

Isolated cases of cardiovascular incidents (cardiac insufficiency, embolism) as well as isolated cases of cerebrovascular accidents have been reported.

General disorders and administration site conditions

Reactions at the site of injection (burning, pain, reddening, swelling, urticaria, necrosis in connection with extravasation) have been reported.

Fever, chills and mucositis have occasionally been observed.

Hepatobiliary disorders

Very common: The alkaline phosphatase level is increased more frequently than SGOT, SGPT or total bilirubin. The majority of these abnormalities regress spontaneously during the course of treatment.

Rare: Severe hepatic dysfunction (including acute liver necrosis) has been reported after administration of higher than recommended carboplatin dosages.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorization of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via Yellow Card Scheme; Website: www.mhra.gov.uk/yellowcard.

Уповноважений
представник

Катерина Федьків

КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ

КОПІЯ
ВІРНА

29 ЛИС 2022

4.9. Overdose

No overdosage occurred during clinical trials.

Symptoms:

Symptoms may include myelosuppression, renal, hepatic and auditory function impairment. Reports of doses up to 1600mg/m² indicate patients feeling extremely ill with diarrhoea and alopecia developing. Use of higher than recommended doses of carboplatin has been associated with loss of vision (see section 4.4).

Management:

There is no known antidote for carboplatin overdosage. If necessary, however, the patient may need supportive treatment relating to myelosuppression, renal, hepatic and auditory function impairment.

5. Pharmacological properties

5.1. Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, Platinum compounds

ATC code: LO1X A02

Carboplatin, like Cisplatin, interferes with DNA intrastrand and interstrand crosslinks in cells exposed to the drug. DNA reactivity has been correlated with cytotoxicity.

Paediatric population

Safety and efficacy in children have not been established

5.2. Pharmacokinetic properties

Following administration of Carboplatin in man, linear relationships exist between dose and plasma concentrations of total and free ultrafilterable platinum. The area under the plasma concentration versus time curve for total platinum also shows a linear relationship with the dose when creatinine clearance ≥ 60 ml/min.

Repeated dosing during four consecutive days did not produce an accumulation of platinum in plasma

Absorption

After a 1-hour infusion (20-520 mg/m²), plasma levels of total platinum and free (ultrafilterable) platinum decay biphasically following first order kinetics. For free platinum, the initial phase (t alpha) half life is approximately 90 minutes and the later phase (t beta) half life approximately 6 hours. All free platinum is in the form of carboplatin in the first 4 hours after administration.

Уповноважений
представник

Катерина Федьків

КОПІЯ
ВІРНА

29 ЛИС 2022

Distribution

Protein binding of carboplatin reaches 85-89% within 24 hours of administration, although during the first 4 hours, only up to 29% of the dose is protein bound. Patients with poor renal function may require dosage adjustments due to altered pharmacokinetics of carboplatin.

Elimination

Carboplatin is excreted primarily by glomerular filtration in urine, with recovery of 65% of a dose within 24 hours. Most of the drug is excreted within the first 6 hours. Approximately 32% of a given dose of carboplatin is excreted unchanged.

Carboplatin clearance has been reported to vary by 3- to 4- fold in paediatric patients. As for adult patients, literature data suggest that renal function may contribute to the variation in carboplatin clearance

5.3. Preclinical safety data

Carboplatin has been shown to be embryotoxic and teratogenic in rats. It is mutagenic in vivo and in vitro and although the carcinogenic potential of Carboplatin has not been studied, compounds with similar mechanisms of action and mutagenicity have been reported to be carcinogenic.

6. **Pharmaceutical particulars**

6.1. List of excipients

Water for injection

6.2. Incompatibilities

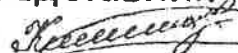
This medicinal product must not be mixed with other medicinal product except those mentioned in section 6.6.

Carboplatin may interact with aluminium to form a black precipitate. Needles, syringes, catheters or intravenous sets containing aluminium parts that may come into contact with carboplatin should not be used for preparation or administration of carboplatin. Precipitation can lead to a reduction of the antineoplastic activity (see section 4.5)

6.3. Shelf life

Unopened vial: 2 years

Уповноважений
представник



КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ

29 ЛИС 2022

КОПІЯ
ВІРНА

After dilution

Carboplatin injection is a premixed aqueous solution of 10 mg/mL Carboplatin.

Carboplatin Injection can be further diluted to concentrations as low as 0.5 mg/mL with 5% Dextrose in Water (D5W) or 0.9% Sodium Chloride Injection, USP.

When prepared as directed, Carboplatin Injection are stable for 8 hours at room temperature (25°C). Since no antibacterial preservative is contained in the formulation, it is recommended that Carboplatin Injection be discarded 8 hours after dilution.

6.4. Special precautions for storage

Unopened vials of carboplatin injection are stable to the date indicated on the package when stored at 25° C (77° F); excursions permitted from 15°-30° C (59°-86° F) [see USP Controlled Room Temperature]. Protect from light.

Carboplatin injection multidose vials maintain microbial, chemical, and physical stability for up to 14 days at 25° C following multiple needle entries.

For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5. Nature and contents of container

15 ml vial, containing 150 mg of carboplatin, 10mg/ml.

50 ml vial, containing 450 mg carboplatin, 10mg/ml.

1 glass vial in one monocarton

6.6. Special precautions for disposal and other handling

Contamination

In the event of contact of carboplatin with eyes or skin, wash affected area with copious amounts of water or normal saline. A bland cream may be used to treat transient stinging of skin. Medical advice should be sought if the eyes are affected.

Disposal

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirement.

Dilution

The product must be diluted prior to infusion, with 5 % dextrose solution or 0.9 % sodium chloride solution, to concentrates as low as 0.5 mg/ml.

Уповноважений
представник
Катерина Федьків
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ
КОПІЯ
ВІРНА
29 ЛИС 2022

Guidelines for the safe handling of anti-neoplastic agents:

1. Carboplatin should be prepared for administration only by professionals who have been trained in the safe use of chemotherapeutic agents
2. This should be performed in a designated area.
3. Adequate protective gloves should be worn.
4. Precautions should be taken to avoid the drug accidentally coming into contact with the eyes. In the event of contact with the eyes, wash with water and/or saline.
5. The cytotoxic preparation should not be handled by pregnant staff.
6. Adequate care and precautions should be taken in the disposal of items (syringes, needles, etc.) used to reconstitute cytotoxic drugs. Excess material and body waste may be disposed of by placing in double sealed polythene bags and incinerating at a temperature of 1,000 °C. Liquid waste may be flushed with copious amounts of water.
7. The work surface should be covered with disposable plastic-backed absorbent paper.
8. Use Luer-Lock fittings on all syringes and sets. Large bore needles are recommended to Minimise pressure and the possible formation of aerosols. The latter may also be reduced by the use of a venting needle.

7. Marketing authorisation holder
TherDose Pharma Private Limited

8. Marketing authorisation number(s)
18/RR/AP/2012/F/R

9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation
17/05/2012

10. Date of revision of the text
September 2022 ; Revision 01

Уповноважений
представник
Катерина Федьків
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ

КОПІЯ
ВІРНА

29 ЛИС 2022

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
26.02.2023 № 156
Ресстраційне посвідчення
№ UA/19889/02/02
UA/19889/02/02

Інструкція про застосування лікарського засобу, викладена мовою оригіналу
(мовою, відмінною від державної)

Заявник, країна: **М.БІОТЕК ЛІМІТЕД, Велика Британія
M.BIOTECH LIMITED, United Kingdom**

Виробник, країна: **ТерДоз Фарма Прайвіт Лімітед, Індія
TherDose Pharma Private Limited, India**

**Карбоплатин для ін'єкцій БФ 150 мг/15 мл КАРБОТЕР 150
Carboplatin Injection BP 150 mg/15 mL CARBOTHER® 150
Карбоплатин для ін'єкцій БФ 450 мг/45 мл КАРБОТЕР 450
Carboplatin Injection BP 450 mg/45 mL CARBOTHER® 450**

концентрат для розчину для інфузії по 10 мг/мл, по 15 мл (150 мг/15 мл)
або по 45 мл (450 мг/45 мл) у багатодозовому флаконі, по 1
багатодозовому флакону в картонній коробці

Уповноважений
представник
Катерина Федьків
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ
29 ЛИС 2022

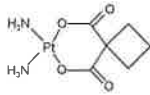
CARBOPLATIN
INJECTION BP 150 mg/15 mL, *Ther Dose*
450 mg/ 45 mL

Rx only

CARBOTHER® 150, 450

COMPOSITION:
 1 mL of concentrate for solution for infusion contains:
 Carboplatin 10 mg
 Water for injection q.s.

DESCRIPTION:
 Carboplatin Injection is supplied as a sterile, pyrogen-free, 10 mg/mL aqueous solution of carboplatin. Carboplatin has the following structural formula:



$C_4H_{12}N_2O_4Pt$ Mol.Wt: 371.25
 Carboplatin is a platinum coordination compound and available as crystalline powder. The chemical name for carboplatin is platinum, diammine [1,1-cyclobutane-1,1-dicarboxylato(2-)-0,0]-(SP-4-2).

INDICATIONS:
 Carboplatin is indicated for the treatment of:
 Advanced ovarian carcinoma of epithelial origin in:
 - Firstline therapy
 - Secondline therapy, after other treatments have failed
 Small cell carcinoma of the lung.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

NOTE: Aluminum reacts with carboplatin causing precipitate formation and loss of potency, therefore, needles or intravenous sets containing aluminum parts that may come in contact with the drug must not be used for the preparation or administration of Carboplatin Injection.

Single-Agent Therapy

• Carboplatin Injection, as a single agent, has been shown to be effective in patients with recurrent ovarian carcinoma at a dosage of 360 mg/m² IV on day 1 every 4 weeks (alternatively see Formula Dosing). In general, however, single intermittent courses of Carboplatin Injection should not be repeated until the neutrophil count is at least 2000 and the platelet count is at least 100,000.

Combination Therapy with Cyclophosphamide

• In the chemotherapy of advanced ovarian cancer, an effective combination for previously untreated patients consists of:

Carboplatin Injection 300 mg/m² IV on day 1 every four weeks for six cycles (alternatively see Formula Dosing).
 Cyclophosphamide 600 mg/m² IV on day 1 every four weeks for six cycles. For directions regarding the use and administration of cyclophosphamide please refer to its package insert.

Intermittent courses of Carboplatin Injection in combination with cyclophosphamide should not be repeated until the neutrophil count is at least 2000 and the platelet count is at least 100,000.

Patients with Impaired Kidney Function

Patients with creatinine clearance values below 60 mL/min are at increased risk of severe bone marrow suppression. In renally-impaired patients who received single-agent carboplatin therapy, the incidence of severe leukopenia, neutropenia, or thrombocytopenia has been about 25% when the dosage modifications in the table below have been used.

Baseline Creatinine Clearance

Recommended Dose on Day 1
 41 - 59 mL/min 250 mg/m²
 16 - 40 mL/min 200 mg/m²

The data available for patients with severely impaired kidney function (creatinine clearance below 15 mL/min) are too limited to permit a recommendation for treatment.

These dosing recommendations apply to the initial course of treatment. Subsequent dosages should be adjusted according to the patient's tolerance based on the degree of bone marrow suppression.

Geriatric Dosing

• Because renal function is often decreased in elderly patients, formula dosing of Carboplatin Injection based on estimates of GFR should be used in elderly patients to provide predictable plasma Carboplatin Injection AUCs and thereby minimize the risk of toxicity.

Preparation Of Intravenous Solutions:

• Carboplatin Injection is a premixed aqueous solution of 10 mg/mL carboplatin.
 • Carboplatin Injection can be further diluted to concentrations as low as 0.5 mg/mL with 5% Dextrose in Water (D₅W) or 0.9% Sodium Chloride Injection, USP. When prepared as directed, Carboplatin Injection are stable for 8 hours at room temperature (25°C). Since no antibacterial preservative is contained in the formulation, it is recommended that Carboplatin Injection be discarded 8 hours after dilution.

CONTRAINDICATIONS

- Carboplatin is contraindicated in:
 - Hypersensitivity to the active substance(s) or to any of the excipients listed in section composition
 - patients with severe myelosuppression
 - patients with pre-existing severe renal impairment (with creatinine clearance of \leq 30 ml per minute) unless in the judgment of the physician and patient, the possible benefits of treatment outweigh the risks
 - patients with bleeding tumors

• concomitant use with yellow fever vaccine a history of severe allergic reaction or other platinum containing compounds.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Bone marrow suppression (leucopenia, neutropenia, and thrombocytopenia) is dose-dependent and is also the dose-limiting toxicity. Peripheral blood counts should be frequently monitored during Carboplatin Injection treatment and, when appropriate, until recovery is achieved. Median nadir occurs at day 21 in patients receiving single-agent carboplatin. In general, single intermittent courses of Carboplatin Injection should not be repeated until leukocyte, neutrophil, and platelet counts have recovered.
- Since anemia is cumulative, transfusions may be needed during treatment with Carboplatin Injection, particularly in patients receiving prolonged therapy.
- Bone marrow suppression is increased in patients who have received prior therapy, especially regimens including cisplatin. Marrow suppression is also increased in patients with impaired kidney function. Initial Carboplatin Injection dosages in these patients should be appropriately reduced (see DOSAGE AND ADMINISTRATION) and blood counts should be carefully monitored between courses. The use of Carboplatin Injection in combination with other bone marrow suppressing therapies must be carefully managed with respect to dosage and timing in order to minimize additive effects.

• Carboplatin has limited nephrotoxic potential, but concomitant treatment with aminoglycosides has resulted in increased renal and/or audiologic toxicity, and caution must be exercised when a patient receives both drugs. Clinically significant hearing loss has been reported to occur in pediatric patients when carboplatin was administered at higher than recommended doses in combination with other ototoxic agents.

• Carboplatin Injection can induce emesis, which can be more severe in patients previously receiving emetogenic therapy. The incidence and intensity of emesis have been reduced by using premedication with antiemetics. Although no conclusive efficacy data exist with the following schedules of Carboplatin Injection, lengthening the duration of single intravenous administration to 24 hours or dividing the total dose over five consecutive daily pulse doses has resulted in reduced emesis.

• Although peripheral neurotoxicity is infrequent, its incidence is increased in patients older than 65 years and in patients previously treated with cisplatin. Pre-existing cisplatin-induced neurotoxicity does not worsen in about 70% of the patients receiving carboplatin as secondary treatment.

• Loss of vision, which can be complete for light and colors, has been reported after the use of carboplatin with doses higher than those recommended in the package insert.

• Vision appears to recover totally or to a significant extent within weeks of stopping these high doses.

• As in the case of other platinum-coordination compounds, allergic reactions to carboplatin have been reported. These may occur within minutes of administration and should be managed with appropriate supportive therapy. There is increased risk of allergic reactions including anaphylaxis in patients previously exposed to platinum therapy. (See CONTRAINDICATIONS and ADVERSE REACTIONS: Allergic Reactions.)

• High dosages of carboplatin (more than four times the recommended dose) have resulted in severe abnormalities of liver function tests.

Carboplatin Injection may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Carboplatin Injection has been shown to be embryotoxic and teratogenic in rats. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while receiving this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus. Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant.

PRECAUTIONS

General

Needles or intravenous administration sets containing aluminum parts that may come in contact with Carboplatin Injection should not be used for the preparation or administration of the drug. Aluminum can react with carboplatin causing precipitate formation and loss of potency.

Drug Interactions

The renal effects of nephrotoxic compounds may be potentiated by Carboplatin Injection.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility. The carcinogenic potential of carboplatin has not been studied, but compounds with similar mechanisms of action and mutagenicity profiles have been reported to be carcinogenic. Carboplatin has been shown to be mutagenic both in vitro and in vivo. It has also been shown to be embryotoxic and teratogenic in rats receiving the drug during organogenesis. Secondary malignancies have been reported in association with multi-drug therapy.

Pregnancy

Pregnancy Category D (see WARNINGS).

Nursing Mothers

It is not known whether carboplatin is excreted in human milk. Because there is a possibility of toxicity in nursing infants secondary to Carboplatin Injection treatment of the mother, it is recommended that breast feeding be discontinued if the mother is treated with Carboplatin Injection.

Pediatric Use Safety and effectiveness in paediatric patients have not been established (see WARNINGS "audiologic toxicity").

Geriatric Use

Of the 789 patients in initial treatment combination therapy studies (NCIC and SWOG), 395 patients were treated with carboplatin in combination with cyclophosphamide. Of these,

Artwork Panel

Product Name:
CARBOTHER 150, 450,
(Carboplatin Injection
BP 150 mg/15 mL,
450 mg/45 mL)

Market/Company:
Export/Ukraine

Size:
100 x 240 mm

Software/Version:
CDR/5

Colours: Black

Pack Size: NA

Artwork Version:
04

Specification:
60 GSM Maplitho paper

Prepared by:

Reviewed by (RA):

Reviewed by (QA):

Reviewed by (QC):

Approved by:

11:31 23-11-2022

100 x 240 mm
 Black

**КОПІЯ
 ВІРНА**

**Уповноважений
 представник**
Katerina Fedyukiv
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ

29 ЛИС 2022

141 were over 65 years of age and 22 were 75 years or older. In these trials, age was not a prognostic factor for survival. In terms of safety, elderly patients treated with carboplatin were more likely to develop severe thrombocytopenia than younger patients.

In a combined database of 1942 patients (414 were \leq 65 years of age) that received single-agent carboplatin for different tumour types, a similar incidence of adverse events was seen in patients 65 years and older and in patients less than 65. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out. Because renal function is often decreased in the elderly, renal function should be considered in the selection of Carboplatin Injection dosage (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

ADVERSE REACTIONS:

The following incidences of adverse events are based on data from 1893 patients with various types of tumors who received carboplatin as single-agent therapy:

• Hematologic Toxicity

Bone marrow suppression is the dose-limiting toxicity of Carboplatin Injection.

Thrombocytopenia with platelet counts below 50,000/mm³ occurs in 25% of the patients (35% of pre-treated ovarian cancer patients); neutropenia with granulocyte counts below 1000/mm³ occurs in 16% of the patients (21% of pre-treated ovarian cancer patients); leucopenia with WBC counts below 2000/mm³ occurs in 15% of the patients (26% of pre-treated ovarian cancer patients). The nadir usually occurs about day 21 in patients receiving single-agent therapy. By day 28, 90% of patients have platelet counts above 100,000/mm³; 74% have neutrophil counts above 2000/mm³; 67% have leukocyte counts above 4000/mm³.

Marrow suppression is usually more severe in patients with impaired kidney function. Patients with poor performance status have also experienced a higher incidence of severe leucopenia and thrombocytopenia. The hematologic effects, although usually reversible, have resulted in infectious or hemorrhagic complications in 5% of the patients treated with carboplatin, with drug-related death occurring in less than 1% of the patients. Fever has also been reported in patients with neutropenia. Anaemia with haemoglobin less than 11 g/dL has been observed in 71% of the patients who started therapy with a baseline above that value. The incidence of anaemia increases with increasing exposure to Carboplatin Injection. Transfusions have been administered to 26% of the patients treated with carboplatin (44% of previously treated ovarian cancer patients). Bone marrow depression may be more severe when Carboplatin Injection is combined with other bone marrow suppressing drugs or with radiotherapy.

• Gastrointestinal Toxicity

Vomiting occurs in 65% of the patients (81% of previously treated ovarian cancer patients) and in about one-third of these patients it is severe. Carboplatin, as a single reagent or in combination, is significantly less emetogenic than cisplatin; however, patients previously treated with emetogenic agents, especially cisplatin, appear to be more prone to vomiting. Nausea alone occurs in an additional 10 to 15% of patients. Both nausea and vomiting usually cease within 24 hours of treatment and are often responsive to antiemetic measures. Although no conclusive efficacy data exist with the following schedules, prolonged administration of carboplatin, either by continuous 24-hour infusion or by daily pulse doses given for 5 consecutive days, was associated with less severe vomiting than the single-dose intermittent schedule. Emesis was increased when carboplatin was used in combination with other emetogenic compounds.

• Other

Gastrointestinal effects observed frequently were pain, in 17% of the patients; diarrhea, in 6%; and constipation, also in 6%.

• Neurologic Toxicity

Peripheral neuropathies have been observed in 4% of the patients receiving carboplatin (6% of pretreated ovarian cancer patients) with mild paresthesias occurring most frequently. Carboplatin therapy produces significantly fewer and less severe neurologic side effects than does therapy with cisplatin. However, patients older than 65 years and/or previously treated with cisplatin appear to have an increased risk (10%) for peripheral neuropathies. In 70% of the patients with pre-existing cisplatin-induced peripheral neurotoxicity, there was no worsening of symptoms during therapy with carboplatin. Clinical ototoxicity and other sensory abnormalities such as visual disturbances and change in taste have been reported in only 1% of the patients. Central nervous system symptoms have been reported in 5% of the patients and appear to be most often related to the use of antiemetics.

Although the overall incidence of peripheral neurologic side effects induced by carboplatin is low, prolonged treatment, particularly in cisplatin pre treated patients, may result in cumulative neurotoxicity.

• Nephrotoxicity

Development of abnormal renal function test results is uncommon, despite the fact that carboplatin, unlike cisplatin, has usually been administered without high-volume fluid hydration and/or forced diuresis. The incidences of abnormal renal function tests reported are 6% for serum creatinine and 14% for blood urea nitrogen (10% and 22%, respectively, in pretreated ovarian cancer patients). Most of these reported abnormalities have been mild and about one-half of them were reversible.

Creatinine clearance has proven to be the most sensitive measure of kidney function in patients receiving carboplatin, and it appears to be the most useful test for correlating drug clearance and bone marrow suppression. Twenty-seven percent of the patients who had a baseline value of 60 mL/min or more demonstrated a reduction below this value during carboplatin therapy.

• Hepatic Toxicity

The incidences of abnormal liver function tests in patients with

normal baseline values were reported as follows: total bilirubin, 5%; SGOT, 15%; and alkaline phosphatase, 24%, (5%, 19%, and 37%, respectively, in pretreated ovarian cancer patients). These abnormalities have generally been mild and reversible in about one-half of the cases, although the role of metastatic tumour in the liver may complicate the assessment in many patients. In a limited series of patients receiving very high dosages of carboplatin and autologous bone marrow transplantation, severe abnormalities of liver function tests were reported.

• Electrolyte Changes

The incidences of abnormally decreased serum electrolyte values reported were as follows: sodium, 29%; potassium, 20%; calcium, 22%; and magnesium, 29%; (47%, 28%, 31%, and 43%, respectively, in pre-treated ovarian cancer patients). Electrolyte supplementation was not routinely administered concomitantly with carboplatin, and these electrolyte abnormalities were rarely associated with symptoms.

• Allergic Reactions

Hypersensitivity to carboplatin has been reported in 2% of the patients. These allergic reactions have been similar in nature and severity to those reported with other platinum-containing compounds, ie, rash, urticaria, erythema, pruritus, and rarely bronchospasm and hypotension. Anaphylactic reactions have been reported as part of postmarketing surveillance (see WARNINGS). These reactions have been successfully managed with standard epinephrine, corticosteroid, and antihistamine therapy.

• Injection Site Reactions

Injection site reactions, including redness, swelling, and pain, have been reported during postmarketing surveillance. Necrosis associated with extravasation has also been reported.

• Other Events

Pain and asthenia were the most frequently reported miscellaneous adverse effects; their relationship to the tumor and to anaemia was likely. Alopecia was reported (3%). Cardiovascular, respiratory, genitourinary, and mucosal side effects have occurred in 6% or less of the patients. Cardiovascular events (cardiac failure, embolism, cerebrovascular accidents) were fatal in less than 1% of the patients and did not appear to be related to chemotherapy. Cancer-associated haemolytic uremic syndrome has been reported rarely. Malaise, anorexia and hypertension have been reported as part of post marketing surveillance.

OVERDOSAGE

There is no known antidote for Carboplatin Injection overdose. The anticipated complications of overdose would be secondary to bone marrow suppression and/or hepatic toxicity.

HOW SUPPLIED

CARBOTHER® (Carboplatin Injection)

150 mg/15 mL aqueous solution in multidose vials (with Teal colour flip-off seals), individually cartoned.

450 mg/45 mL aqueous solution in multidose vials (with Teal colour flip-off seals), individually cartoned.

REFERENCES

http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4180b_03_05_Carboplatin%20label%201-9-04%20FDA.pdf

STORAGE

Unopened vials of Carboplatin Injection are stable to the date indicated on the package when stored at 25° C (77° F); excursions permitted from 15°-30° C (59°-86° F). Protect from light.

Carboplatin Injection multidose vials maintain microbial, chemical and physical stability for up to 14 days at 25° C following multiple needle entries.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Solutions for infusion should be discarded 8 hours after preparation.

HANDLING AND DISPOSAL

Procedures for proper handling and disposal of anti-cancer drugs should be considered. There is no general agreement that all of the procedures recommended in the guidelines are necessary or appropriate.

MANUFACTURED BY

THERDOSSE PHARMA PRIVATE LIMITED,

Plot No. 118, 119 & 120, Sy. No. 342, Road No. 6, ALEAP Industrial Estate, Opp. JNTU Lane, Pragathi Nagar, Gajularamaram (V), Quthbullapur (M), Medchal-Malkajgiri District-500090, Hyderabad, Telangana State, India.
Tel: + 91 - 40-65161624, www.therdosse.com

®-Registered Trade Mark

Nov 2022

TD/AW/001/1-04

Уповноважений
представник
Катерина Федьків
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ

КОПІЯ
ВІРНА

29 ЛИСТОП. 2022