

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Carboplatin sol. Inf. 10 mg/ml

## 1. Търговско наименование на лекарствения продукт

Carboplatin

Карбоплатин

## 2. Количествен и качествен състав

Всеки флакон съдържа стерилен хипотоничен разтвор без консерванти, съдържащ Carboplatin 10 mg/ml, във вода за инжекции (В.Р.)

За помощните вещества виж раздел 6.1.

## 3. Лекарствена форма

Инжекционен разтвор във флакони от 5, 15 и 45 ml carboplatin като готов за непосредствена употреба разтвор, съдържащ carboplatin 10 mg/ml във вода за инжекция.

Carboplatin injection (стерилен) пластмасов флакон 50 mg/5ml;

Carboplatin injection (стерилен) пластмасов флакон 150 mg/15 ml;

Carboplatin injection (стерилен) пластмасов флакон 450 mg/45ml

## 4. Клинични данни

### 4.1 Показания

Лечение на следните солидни тумори;

-овариален карцином (включително лечение от втора линия/ палиативно лечение при пациентки на предхождащо лечение с cisplatin-съдържащи схеми);

-дребноклетъчен карцином на белите дробове;

-карцином на шийката на матката;

-карцином на глава и шия.

### 4.2 Дозирание и начин на приложение

Carboplatin може да се прилага като монокимиотерапия или в схеми полихимиотерапия в комбинация с други противотуморни лекарства. Carboplatin е само за интравенозна (i.v.) употреба и трябва да се прилага като интравенозна инфузия за период от минимум 15 минути.

Дозировката на carboplatin обикновено се определя от телесната повърхност на пациента ( $m^2$ ). Ако пациентът има затлъстяване или голяма задръжка на течности, дозата би трябвало да се изчисли на базата на идеалната телесна маса.

Монокимиотерапия: препоръчва се начална единична доза 360 до 400  $mg/m^2$  при възрастни пациенти с нормална бъбречна функция.

Полихимиотерапия: препоръчва се начална доза на carboplatin 300  $mg/m^2$ , когато е в комбинация с други противотуморни лекарства.

Общо правило е carboplatin да се прилага на 4-седмичен интервал между курсовете.

Лечебната доза на carboplatin трябва да се индивидуализира според състоянието на костния мозък и бъбречната функция, както следва:

-костен мозък: за точно индивидуално определяне на дозата на carboplatin се препоръчва изчисляване на минималните стойности на хематологичните показатели. За пациенти, при които броят на тромбоцитите и неутрофилите се задържа

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № П-8868/23.04.04

652/09.03.04



съответно над 100,000 и 2000/mm<sup>3</sup>, дозата на carboplatin може да се увеличи с 25%. Не се препоръчват обаче дози над 125% от началната доза. За пациенти, при които броят на тромбоцитите и неутрофилите варира съответно между 100,000 и 50,000 и от 2,000 до 500/mm<sup>3</sup>, не се налага промяна на дозата. За пациенти, при които е била наблюдавана умерена до тежка хематологична токсичност (брой на тромбоцити и левкоцити - по-малък съответно от 50,000 и 500/mm<sup>3</sup>), трябва да се обмисли намаляване на дозата както при монохимиотерапията, така и при попихимиотерапията - с 25%.

-бъбречна функция: пациенти с креатининов клирънс над 60 ml/min са с повишен риск от токсичност, дължаща се на carboplatin. Следователно, при пациенти с увредена бъбречна функция дозировката на carboplatin се намалява, както следва:

креатининов клирънс (ml/min)	препоръчителна доза (mg/m <sup>2</sup> )
41- 59	250
16- 40	200

При наличие на рискови фактори: намален жизнен тонус, предхождаща мощна миелосупресивна терапия и/или възраст над 65 години се препоръчва редукция на дозата с 20- 25%. Препоръчително е carboplatin да се прилага предпазливо при пациенти с предхождащо лечение с нефротоксичния cislatin.

Calvert предлага формула за изчисляване на дозата в зависимост от скоростта на гломерулна филтрация на пациента (GFR в ml/min.) и прицелната площ под кривата спрямо кривата във времето (AUC в mg/ml•min.).

Формула на Calvert за дозиране на carboplatin

Обща доза (mg) = (прицелна AUC) x (GFR + 25)

Състояние на пациента	Планирана химиотерапия	Прицелна AUC
Нелекуван	Самостоятелно приложение на carboplatin	5-7 mg/ml•min
С предшестваща терапия	Самостоятелно приложение на carboplatin	4-6 mg/ml•min
Нелекуван	Carboplatin + cyclophosphamide	4-6 mg/ml•min

**Забележка:** Според формулата на Calvert общата доза на carboplatin се изчислява в mg, а не в mg/m<sup>2</sup>.

Алуминият реагира с carboplatin и води до образуване на преципитат и загуба на активността на carboplatin. Следователно, алуминий-съдържащият инструментариум не трябва да се използва за приготвяне или прилагане на carboplatin.

Преди приложение разтворът на carboplatin трябва да се провери визуално за наличие на частици и обезцветяване. Използвайте разтвора възможно най-бързо след неговото приготвяне. Инфузията трябва да приключи в рамките на 24 часа от неговото приготвяне.

Остатъците се изхвърлят (вж. раздел 6)

#### 4.3 Противопоказания

Лечението с carboplatin е противопоказано в следните случаи:

-при пациенти с анамнеза за алергични реакции към лекарството или други платина-съдържащи съединения (напр. cisplatin);



- при данни за тежко бъбречно увреждане;
- при тежка супресия на костния мозък;
- при значително кървене;

#### 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Carboplatin трябва да се прилага само под наблюдението на лекари с опит в използването на цитостатици. Задължително е внимателното мониториране за токсичност, особено при прилагане на големи дозировки.

Carboplatin е силно токсично лекарство с малка терапевтична ширина. Няма терапевтичен ефект без прояви на токсичност.

Предпазни мерки трябва да се вземат в следните случаи:

-костномозъчна функция: супресията на костния мозък (левкопения, неутропения и тромбоцитопения) е дозо-зависима и е дозо-лимитираща токсичност за carboplatin. При пациенти на терапия с carboplatin изследване на пълна та кръвна картина трябва да се прави на чести интервали (обикновено един път/седмично). Въпреки че хематологичната токсичност при употреба на препоръчителната доза carboplatin е обикновено умерена и обратима, тежка миелосупресия (особено тромбоцитопения) може да се появи при пациенти с бъбречно увреждане и при пациенти, едновременно лекувани (или на предхождаща терапия) с други миелосупресивни лекарства или лъчетерапия. Критериите за индивидуализиране на дозата при пациенти, при които се наблюдава миелосупресия след приложение на carboplatin, са посочени в раздел 4. Алтернатива на намаление на дозата е отложено прилагане на пълния терапевтичен курс след възстановяването на броя на неутрофилите и тромбоцитите (съответно  $\geq 2000/\text{mm}^3$  и  $100\,000/\text{mm}^3$ ). Лечението на тежката хематологична токсичност включва: общоукрепващо лечение; лечение на инфекциозните усложнения, заместително лечение с кръвни продукти; автоложна костномозъчна трансплантация; трансплантация на периферни стволови клетки и прилагане на хематопоетични средства (колоно-стимулиращи фактори).

-бъбречна функция: carboplatin се екскретира главно с урината и следователно трябва да бъде мониторирана бъбречната функция. Най-чувствителен показател за бъбречната функция при пациенти на терапия с carboplatin е креатининовия клирънс. Критериите за индивидуализиране на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция са посочени в раздел 4. За разлика от cisplatin, при carboplatin не е необходима предварителна и последваща хидратация, тъй като той е сравнително слабо нефротоксичен. Въпреки това предхождаща терапия с cisplatin или едновременно прилагане с други нефротоксични лекарства (напр. аминогликозидни антибиотици) може да увеличи риска от нефротоксичност (вж. също раздел 5.6).

-ЦНС/слухов анализатор: препоръчително е да се направи рутинно неврологично изследване по време на терапия с carboplatin, особено при пациенти с предхождащо лечение с cisplatin или при пациенти над 65-годишна възраст. Carboplatin може да има кумулативна ототоксичност. Преди започването и по време на терапията би трябвало да се направи аудиограма, ако се появят нарушения в слуха. Клинично значимо влошаване на слуховата функция може да изисква индивидуализиране на дозата или спиране на лечението.

-ефект върху гастроинтестиналния тракт: Carboplatin може да предизвика повръщане. Броят и тежестта на повръщането могат да се намалят чрез предварително третиране с антиеметици или чрез прилагане на carboplatin като продължителна инфузия за 24 часа, или чрез разделяне на дозата в 5 последователни дни вместо единична инфузия. Селективните инхибитори на тип 3



(5-HT<sub>3</sub>) серотонинергични рецептори (напр. Ondansetron) или субституираните бензамиди (напр. metoclopramide) могат да бъдат особено ефективни антиеметици. При пациенти с тежък или рефрактерен на лечение емеzis може да се обмисли полихимиотерапия.

-реакции на свръхчувствителност: както и при други лекарства, съдържащи платина, и при carboplatin са описани алергични реакции. Пациентите трябва да бъдат мониторирани за възможни анафилактични реакции, да са налице съответното оборудване и лекарства, необходими за лечението на такива реакции (напр. антихистамини, кортикостероиди, епинефрин, кислород).

#### 4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Carboplatin най-често се използва в комбинация с други антинеопластични лекарства с подобни цитотоксични ефекти. При тези обстоятелства може да се прояви адитивна токсичност. Едновременна употреба на carboplatin с други миелосупресивни лекарства или лъчетерапия може да потенцира хематологичната токсичност.

При едновременна употреба на carboplatin и др. еметогенни средства или при употреба на carboplatin при пациенти с предхождаща еметогенна терапия може да се увеличи броят на повръщанията.

Едновременната употреба на carboplatin и аминогликозиди води до увеличен риск от нефро- и/или ототоксичност. Едновременната употреба на тези лекарства трябва да става с внимание. Употребата на други нефротоксични лекарства води до потенциране на нефротоксичността на carboplatin.

Carboplatin взаимодейства с алуминий и формира черен преципитат на платината. Не трябва да се използват съдържащи алуминий венозни системи, игли, катетри и спринцовки.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Carboplatin може да увреди плода, ако се прилага на бременни. Лекарството може да се използва по време на бременност само при животозастрашаващи ситуации или в случай, че не могат да бъдат използвани по-безопасни лекарства или те са неефикасни.

Ако лекарството се прилага по време на бременност или пациентката забременее по време на лечение с carboplatin, тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода.

Пациентки във фертилна възраст трябва да избягват забременяване по време на лечение с carboplatin.

Не е установено дали carboplatin или неговите платина-съдържащи метаболити преминават в човешкото мляко. Поради потенциален риск от сериозни неблагоприятни ефекти при кърмачета, ако carboplatin премине в млякото, кърменето трябва да се преустанови по време на терапията.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за ефектите на carboplatin върху способността за шофиране и/или използване на машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Много нежелани лекарствени реакции на carboplatin не биха могли да се избегнат, защото се дължат на фармакологичното действие на лекарството. Нежелани реакции като цяло са обратими, ако се открият рано.



Описани са нежелани реакции върху различни органи и системи, както следва:

-костен мозък/хематологична токсичност: главната и дозолIMITИРАЩА токсичност на carboplatin е миелосупресията, която се манифестира с тромбоцитопения, левкопения, неутропения и/или анемия. Миелосупресията е дозово свързана. Максимално понижение на броя на тромбоцитите и левкоцитите/гранулоцитите обикновено се наблюдава от началото на прилагането на carboplatin.

Възстановяването обикновено позволява прилагането на следващия курс с carboplatin 4 седмици след предхождащо приложение. При значителен брой пациенти е налице анемия (хемоглобин < 11 g/dl), която може да е симптоматична. Този ефект може да е кумулативен и да налага трансфузии, особено при пациенти на пролонгирана терапия (напр. повече от 6 курса). Клинични прояви на костномозъчната/хематологичната токсичност са фебрилитет, инфекции, сепсис/септичен шок и хеморагия.

-гастроинтестинална токсичност: гадене и/или повръщане, които обикновено са леки до умерено тежки, могат да се появят от 6 до 12 часа след приложение на carboplatin и продължават до 24 часа и повече. Описани са и други гастроинтестинални прояви, като мукозити, диария, обстипация и коремна болка.

-невротоксични прояви: могат да се появят периферни невропатии, главно под формата на парестезии и отслабени дълбоки сухожилни рефлексии. Този ефект, по-често сред пациенти над 65-годишна възраст, е кумулативен. Проявява се при пациенти на пролонгирана терапия и/или след предхождаща терапия с cisplatin. Могат да са налице и ефекти върху ЦНС. При някои случаи невротоксичността на carboplatin може да е резултат от комбинирането с някои отложени ефекти на предхождаща терапия с cisplatin.

-ототоксичност: тинитус и загуба на слуха са били описани при пациенти на терапия с carboplatin. Рискът от ототоксичност се увеличава при едновременно прилагане с др. ототоксични лекарства (напр. аминогликозиди).

-токсичност за зрителния анализатор: нарушения в зрението като временна загуба на зрение (която може да бъде пълна за светлина и цветове) или др. могат да се появят при пациенти на лечение с carboplatin. Подобрението и/или пълното възстановяване на зрението обикновено става седмици след преустановяване на лечението. Описана е кортикална слепота при пациенти с увредена бъбречна функция, лекувани с високи дози carboplatin.

-нефротоксичност: може да е налице леко и временно покачване на серумния креатинин и урея. Рядко се описва остра бъбречна недостатъчност. Рискът от carboplatin-индуцирана нефротоксичност (нарушен креатининов клирънс) се повишава при относително високите дози или при пациенти с предхождащо лечение с cisplatin. Carboplatin може да доведе до електролитни нарушения (хипокалиемия, хипокалциемия, хипонатриемия и/или хипомагнезиемия).

-хепатотоксичност: може да е налице леко и обикновено преходно увеличение на серумната алкална фосфатаза, аспартат аминотрансферазата или билирубина. Значително нарушение на чернодробните показатели е описано при пациенти, лекувани с carboplatin във високи дози и автоложна костномозъчна трансплантация.

-реакции на свръхчувствителност: описани са алергични реакции към carboplatin. Те включват еритемен обрив, фебрилитет, сърбеж, уртикария, бронхоспазъм, хипотензия и анафилаксия/анафилактоидни реакции. Реакциите на свръхчувствителност могат да се появят няколко минути след интравенозното приложение на carboplatin. Рядко се наблюдава екسفолитивен дерматит.



-други неблагоприятни реакции: реакции във връзка с прилагането на carboplatin могат да включват също: алопеция, астения, грилоподобни симптоми, хемолитично-уремичен синдром, миалгия/артралгия. сърдечна недостатъчност, цереб्रो-васкуларни инциденти и реакция на мястото на приложението.

#### 4.9 Предозиране

Не са извесни антидоти за предозиран carboplatin. Следователно, трябва да бъдат взети всички възможни мерки за предпазване от предозиране - това включва пълно познаване на възможната опасност от предозиране, внимателно изчисляване на прилаганата доза и наличието на адекватни диагностични и терапевтични възможности. Остро предозиране на carboplatin може да доведе до засилване на очакваните токсични ефекти (напр. тежка миелосупресия: неповлияващи се от лечението гадене и повръщане; тежка невросензорна токсичност; чернодробна и бъбречна недостатъчност и др.). Може да се стигне до летален край. Хемодиализата е единственото ефикасно средство, макар и с частичен ефект, ако се направи до 3 часа след прилагането на carboplatin, поради бързото и лесно свързване на платината с плазмените протеини. За лечение на предозирането могат да се използват и симптоматични средства.

#### 5. Фармакологични данни

##### 5.1 Фармакодинамични свойства

Carboplatin е второ поколение цисплатинов дериват, който притежава анти туморна активност срещу голям брой злокачествени заболявания.

Carboplatin има биохимични качества, сходни с тези на cisplatin. Счита се, че се свързва с ДНК и образува интра- и интерверижни (предимно) напречни връзки, които модифицират структурата и инхибират ДНК синтеза.

##### 5.2. Фармакокинетични свойства

*Елиминиране и екскреция:* След интравенозно въвеждане на една доза в продължение на един час плазмените концентрации на тоталната и свободната платина намаляват двуфазно, следвайки кинетика от първи порядък. Началната фаза на плазменото време на полуелиминиране на свободната платина ( $t_{1/2}$ ) е около 90 мин. и по-късната фаза на плазменото време на полуелиминиране ( $t_{1/2}$ ) е около 6 ч. Елиминирането на тоталната платина има сходна начална фаза на полуелиминиране, докато в по-късната фаза плазменото полуелиминиране на тоталната платина може да е над 24 ч.

Carboplatin се екскретира преди всичко чрез бъбреците. По-голямата част от екскрецията се осъществява през първите 6 часа след въвеждането, като 50 до 70% се екскретират в първите 24 ч. В непроменена форма се екскретират 32% от дозата. При пациенти с увредена бъбречна функция се препоръчва намаляване на дозата. Свързването с плазмените протеини е по-ниско от това на cisplatin. Първоначалното свързване с плазмените протеини е ниско - до 29% от carboplatin се свързват през първите 4 часа. След 24 ч протеинното свързване е 85 - 89%.

##### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания при животни показват, че carboplatin е мутагенен и тератогенен. Карциногенният потенциал на carboplatin не е бил проучван, но има съобщения, че вещества с подобен механизъм на действие са карциногенни.

#### 6. Фармацевтични данни

##### 6.1 Списък на помощните вещества

Вода за инжекции (BP) 5 ml, 15 ml, 45 ml.



**6.2 Физико-химични несъвместимости**

Алуминий-съдържащият инструментариум не трябва да се използва за приготвяне или прилагане на carboplatin, защото се образува черен преципитат и се губи активността на платината.

**6.3 Срок на годност**

2 години.

След първо отваряне на флакона: флаконите са предвидени за еднократна употреба; след употреба неизползаното количество трябва да се унищожи.

След разтваряне или разреждане: препоръчва се разтвор, престоял 8 часа на стайна температура или 24 часа в хладилника, да се унищожи.

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C. Не замразявайте. Пазете на защитено от светлина място.

**6.5 Вид на опаковката и съдържание**

Флакон от специална полипропиленова пластмаса, произведен по технология Cytosafe.

**6.6 Препоръки при употреба**

Трябва да се съблюдават стандартните изисквания за работа с цитостатици по време на приготвяне и прилагане на carboplatin.

**СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ПРИ ПРОЛОНГИРАНА ИНТРАВЕНОЗНА ИНFUЗИЯ**

Carboplatin, разтворен в 0,9% разтвор на натриев хлорид и съхраняван при 25°C, претърпява около 5% разграждане на първоначалната концентрация за период от 24 часа. В допълнение, 0,9% разтвори на натриев хлорид се счита, че не са подходящи за инфузия на carboplatin, не само поради загубата на активната субстанция, но и поради съществуващата възможност за превръщане в cisplatin с риск от повишена токсичност. Следователно, препоръчва се carboplatin да не се разрежда в 0,9% натриев хлорид, когато се предвижда пролонгирана IV инфузия.

Персоналът трябва да е обучен за правилна техника на разтваряне и работа с продукта.

Бременни от персонала не трябва да работят с carboplatin.

Приготвянето трябва да се извършва в определените за това места, най-добре под ламинирана поточна система. Работното място трябва да е покрито с еднократна абсорбентна хартия с пластмасово покритие.

Внимавайте да не аспирирате частици или да не изложите кожата на действието на carboplatin.

Трябва да се носи специално защитно облекло като PVC ръкавици, защитни очила, еднократни престилки и маски.

Препоръчва се внимателно съчленяване на спринцовките и системите за венозно приложение, за да се избегне изтичане на лекарството.

Ако лекарството попадне в очите, измийте ги с вода или физиологичен разтвор. Ако кожата влезе в контакт с лекарството, измийте обилно с вода. И в двата случая потърсете медицинска помощ. При поглъщане или инхалиране на лекарството незабавно потърсете медицинска помощ.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

*Carboplatin sol. Inf. 10 mg/ml*

---

Всички използвани материали, игли, спринцовки, флакони и др., които са били в контакт с цитостатиците, трябва да бъдат изгорени. Фекалиите се обработват по същия начин. Контаминираните повърхности трябва да се измият обилно с вода.

**7. Притежател на разрешението за употреба**

**Pharmacia Enterprises S.A.**  
Circuit de la Foire Internationale  
Luxembourg

**8. Регистрационен номер**

9600119

**9. Дата на първо разрешаване за употреба**

29.05.1996

**10. Дата на (частична) актуализация на текста**

