МИНЗДРАВ РОССИИ
№ ЛП-012288/01 151121
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Карбоплатин-Тева

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Карбоплатин-Тева

Международное непатентованное или группировочное наименование: карбоплатин

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 мл содержит: *действующее вещество* карбоплатин 10,0 мг; *вспомогательные вещества:* маннитол 10,0 мг, вода для инъекций до 1 мл.

Описание

Прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, алкилирующее соединение.

Код АТХ: L01XA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Карбоплатин является соединением с алкилирующими свойствами из группы противоопухолевых средств. Он представляет собой комплексное соединение, включающее тяжелый металл платину. Полагают, что основной механизм действия препарата основан на образовании ковалентных связей с ДНК клеток, преимущественно с атомом азота в седьмом положении гуанина и аденина. Одна молекула карбоплатина соединяется с двумя нуклеотидами, образуя сшивку, обычно в пределах одной цепи ДНК (90%), реже – между цепями (5%). В результате указанного взаимодействия изменяется структура ДНК и подавляется ее синтез. Данный эффект проявляется вне зависимости от фазы клеточного цикла. Гидратация карбоплатина, в результате которой образуется активная форма препарата, происходит медленнее, чем гидратация цисплатина.

Фармакокинетика

После 30-минутной инфузии 300-500 мг/м^2 карбоплатина у пациентов с клиренсом креатинина (КК) 60 мл/мин и более плазменная концентрация неизмененного карбоплатина снижается двухфазно. Начальный период полувыведения ($T_{1/2}$-альфа) составляет 1,1-2 ч, после окончания

распределения $T_{1/2}$-бета - 2,6-5,9 ч. Общий клиренс - 4,4 л/ч, кажущийся объем распределения - 16 л, среднее время нахождения в плазме неизменного карбоплатина - 3,5 ч. Максимальная концентрация (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация - время» (AUC) линейно увеличиваются при повышении дозы, поэтому фармакокинетика карбоплатина в диапазоне 300-500 мг/м^2 носит линейный характер.

Карбоплатин не связывается с белками плазмы. Платиносодержащие метаболиты карбоплатина, не связанные с белками плазмы, содержатся в ней лишь в незначительных количествах. Однако, платина, высвобождаемая из карбоплатина, необратимо связывается с белками плазмы и медленно выводится из нее с минимальным $T_{1/2}$ - 5 сут.

Основным путем элиминации служит экскреция почками. При КК 60 мл/мин и более 65% введенной дозы выводится в течение 12 ч, 71% - в течение 24 ч. В суточной моче вся платина представлена в составе карбоплатина. В последующие 72 ч лишь 3-5% введенной платины выводится с мочой. Сведений о возможной элиминации с калом недостаточно.

У пациентов с КК менее 60 мл/мин почечный клиренс карбоплатина снижается пропорционально степени почечной недостаточности. У таких пациентов доза карбоплатина должна быть снижена.

Основным показателем почечной экскреции карбоплатина служит скорость клубочковой фильтрации (СКФ), которая часто снижается у пожилых пациентов, поэтому при расчете AUC у пожилых пациентов следует делать поправку на степень снижения СКФ.

Показания к применению

Рак яичников, герминогенные опухоли мужчин и женщин, рак легкого, рак шейки матки, злокачественные опухоли головы и шеи, переходно-клеточный рак мочевого пузыря.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к карбоплатину или другим платиносодержащим соединениям; выраженные нарушения функции почек (КК равен или ниже 15 мл/мин); тяжелое угнетение костномозгового кроветворения; тяжелые кровотечения; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность изучена недостаточно).

С осторожностью

При угнетении костномозгового кроветворения легкой и средней степени тяжести (в т.ч. на фоне сопутствующей лучевой или химиотерапии), предшествующей терапии нефротоксическими препаратами (например, цисплатином), нарушениях функции печени, нарушениях зрения, нарушениях слуха, острых инфекционных заболеваниях вирусной, грибковой или бактериальной

природы (в т.ч. ветряная оспа, опоясывающий лишай), в поствакцинальном периоде.

Способ применения и дозы

Препарат Карбоплатин-Тева может применяться как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами. При выборе дозы и режима дозирования в каждом индивидуальном случае следует пользоваться специальной литературой.

Препарат вводится внутривенно по следующей схеме:

- 300-400 мг/м^2 внутривенно капельно в течение 15-60 минут или в виде 24-часовой инфузии;
- 100 мг/м^2 внутривенно капельно в течение 15-60 минут ежедневно в течение 5 дней.

Введение препарата Карбоплатин-Тева повторяют с интервалом не менее 4-х недель при количестве тромбоцитов не менее 100000 клеток/мкл крови и нейтрофилов не менее 2000 клеток/мкл крови на момент следующего введения.

Введение жидкости до или после применения препарата Карбоплатин-Тева, а также достижение форсированного диуреза не требуется.

В зависимости от состояния костного мозга или функции почек, терапевтическая доза препарата Карбоплатин-Тева может корригироваться следующим образом:

- При снижении количества тромбоцитов до 50000/мкл и/или нейтрофилов до 500/мкл при предыдущих курсах терапии карбоплатином коррекции дозы не требуется.
- При наблюдавшихся минимальных значениях тромбоцитов менее 50000/мкл и/или нейтрофилов менее 500/мкл при предшествующем курсе терапии карбоплатином следует рассмотреть возможность снижения следующей дозы на 25% как в случаях монотерапии, так и в комбинированных схемах лечения.
- При нарушении функции почек (КК менее 60 мл/мин.) возрастает риск развития токсических эффектов карбоплатина, в связи с чем рекомендуемые дозы карбоплатина составляют при КК 41-59 мл/мин - 250 мг/м^2, при КК 16-40 мл/мин - 200 мг/м^2.
- Больным с факторами риска, такими как, например, проводимые ранее курсы миелосупрессивной терапии, возраст более 65 лет, низкий функциональный статус (по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG) 2-4 балла или показатель по Карновскому ниже 80%) рекомендуется снижение исходной дозы карбоплатина на 20-25%. Осторожное применение карбоплатина рекомендуется также в случае, если пациент ранее проходил курс лечения нефротоксичными препаратами, такими как цисплатин.

Определение дозы по формуле

Определить исходную дозу препарата в миллиграммах можно по формуле Кальверта,

описывающей зависимость значений скорости клубочковой фильтрации (СКФ в мл/мин) и желаемую концентрацию карбоплатина от времени (AUC в мг/мл × мин):

Общая доза (мг) = AUC × (СКФ + 25)

Желательное значение AUC	**Режим химиотерапии препаратом Карбоплатин-Тева**	**Статус больного в отношении лечения**
5-7 мг/мл х мин	Монотерапия	Ранее нелеченный
4-6 мг/мл х мин	Монотерапия	Ранее леченный
4-6 мг/мл х мин	В комбинации с циклофосфамидом	Ранее нелеченный

Правила приготовления раствора для инфузий

Перед введением препарат Карбоплатин-Тева разбавляют до концентрации 0,5 мг/мл 5% раствором декстрозы или 0,9% раствором натрия хлорида.

Перед применением раствор карбоплатина необходимо подвергнуть визуальному контролю на предмет наличия в нем механических включений и нарушения окраски.

Побочное действие

Для оценки частоты встречаемости НР использованы следующие критерии (согласно классификации ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения)): очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, но <1/10); нечасто (≥ 1/1000, но <1/100); редко (≥ 1/10000, но <1/1000); очень редко (< 1/10000); частота неизвестна: отдельные сообщения о следующих НР (поскольку информация о данных НР получена методом спонтанных сообщений, точно оценить частоту встречаемости и причинно-следственную связь с препаратом не всегда представляется возможным, для данных реакций указано «частота неизвестна»). В каждой частотной группе НР расположены в порядке понижения степени их серьезности.

Класс систем органов	**Частота возникновения**	**Нежелательные реакции**
Новообразования, доброкачественные и злокачественные (включая кисты и полипы)	Частота неизвестна	Связанное с лечением вторичное злокачественное новообразование
Инфекционные и паразитарные заболевания	Часто	Инфекции*
	Частота неизвестна	Пневмония
Нарушения со стороны органов кроветворения	Очень часто	Тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, анемия

	Часто	Геморрагия*
	Частота неизвестна	Недостаточность костного мозга, фебрильная нейтропения, гемолитико-уремический синдром
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	Гиперчувствительность, реакция анафилактоидного типа
Нарушения со стороны системы пищеварения	Очень часто	Тошнота, рвота (можно предотвратить предварительным назначением противорвотных средств, непрерывной внутривенной инфузией карбоплатина в течение 24 часов или дробным введением дозы в течение 5 дней подряд), абдоминальные боли
	Часто	Диарея или запор, воспаление слизистой оболочки разных отделов ЖКТ
	Частота неизвестна	Стоматит, панкреатит**, обезвоживание, анорексия, гипонатриемия, снижение аппетита, нарушение функции печени (повышение активности аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и концентрации билирубина в сыворотке крови)
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Парестезия, снижение остеотендиновых рефлексов, дисгевзия, астения, периферическая полинейропатия (парестезии, снижение глубоких сухожильных рефлексов)

	Частота неизвестна	Инсульт*, синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ)**
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Нарушение зрения
	Редко	Потеря зрения
Нарушения со стороны органа слуха	Часто	Ототоксичность
	Частота неизвестна	Снижение слуха, шум в ушах
Нарушения со стороны сердца	Часто	Сердечно-сосудистые заболевания*
	Частота неизвестна	Сердечная недостаточность
Нарушения со стороны сосудов	Частота неизвестна	Эмболия*, гипертония, гипотония
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Нарушения со стороны дыхательной системы, интерстициальная болезнь легких, бронхоспазм
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Алопеция, кожные заболевания
	Частота неизвестна	Крапивница, сыпь, эритема, зуд
Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани	Часто	Нарушение опорно-двигательного аппарата
Нарушения со стороны мочеполовой системы	Частота неизвестна	Повышение концентраций креатинина и мочевины в сыворотке крови (острые поражения почек наблюдались редко, риск появления нефротоксичности на фоне приема карбоплатина повышается при увеличении дозы карбоплатина, а также у пациентов, которые ранее проходили лечение цисплатином), азооспермия, аменорея

Нарушения со стороны водно-электролитного баланса	Частота неизвестна	Гипокалиемия, гипокальциемия, гипонатриемия и гипомагниемия
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто	Астения
	Частота неизвестна	Эритематозная сыпь, лихорадка, бронхоспазм, снижение артериального давления, анафилактоидные реакции, аллергические реакции в месте введения препарата, эксфолиативный дерматит
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто	Сниженный почечный клиренс креатинина, повышенная мочевина крови, повышенная щелочная фосфатаза крови, повышенная аспартатаминотрансфераза, аномальная функциональная проба печени, пониженный натрий крови, пониженный калий крови, пониженный кальций крови, пониженный магний крови
	Часто	Повышенный билирубин крови, повышенный креатинин крови, повышенная мочевая кислота крови
Прочие	Частота неизвестна	Изменения вкуса, гриппоподобные симптомы (повышение температуры, лихорадка), миалгия/артралгия

* Смертельно в <1%, смертельные явления со стороны сердечно-сосудистой системы у <1% включали совокупно сердечную недостаточность, эмболию и острое нарушение мозгового кровообращения.

** Основано на опыте пост-маркетингового применения лекарственного препарата.

Основным токсическим фактором, ограничивающим дозу карбоплатина, является подавление функции костномозгового кроветворения. Миелосупрессия носит дозозависимый характер.

Максимально низкое содержание тромбоцитов и лейкоцитов/гранулоцитов, как правило, достигается через две-три недели после начала приема препарата, при этом тромбоцитопения встречается чаще. Адекватное восстановление кроветворения до значений, позволяющих введение следующей дозы карбоплатина, как правило, занимает не менее 4-х недель. У достаточно большого числа пациентов могут также проявляться симптомы анемии (содержание гемоглобина менее 110 г/л), интенсивность которой зависит от суммарной дозы препарата. Может возникнуть необходимость в проведении трансфузионной терапии, особенно у пациентов, проходящих длительное лечение (например, более 6 циклов приема препарата). Существует также вероятность развития таких осложнений как лихорадка, инфекционные заболевания, сепсис/септический шок и кровотечение.

Наблюдалось изменение функции печени у пациентов с нормальными исходными значениями, включая повышение концентрации общего билирубина у 5%, повышение активности аспартатаминотрасферазы у 15% и щелочной фосфатазы у 24% пациентов. Эти изменения были обычно умеренными и обратимыми примерно у половины пациентов. У ограниченной группы пациентов, получавших очень высокие дозы инъекций карбоплатина и аутологичной трансплантации костного мозга, наблюдалось серьезное повышение функциональных проб печени.

Случаи острого, молниеносного некроза печени произошли после высокодозированного введения карбоплатина.

Рвота наблюдается у 65% пациентов, у трети из которых она тяжелая. Тошнота возникает еще у 15%. Ранее леченные пациенты (в частности, пациенты, ранее лечившиеся цисплатином), по-видимому, более подвержены рвоте. Эти эффекты обычно исчезают в течение 24 часов после лечения и, как правило, предотвращаются применением противорвотных препаратов. Рвота более вероятна, когда инъекция карбоплатина проводится в сочетании с другими способными вызывать рвоту веществами.

Другие желудочно-кишечные нарушения возникали у 8% пациентов, диарея и запор у 6% пациентов.

Длительная терапия препаратом может привести к кумулятивной нейротоксичности.

Периферическая нейропатия (в основном парестезии и снижение сухожильных рефлексов) наблюдалась у 4% пациентов, которым вводили инъекцию карбоплатина. Пациенты старше 65 лет и пациенты, ранее получавшие цисплатин, а также пациенты, получавшие длительное лечение инъекцией карбоплатина, по-видимому, подвержены повышенному риску периферических нейропатий.

Клинически значимые сенсорные нарушения (т. е. нарушения зрения и изменения вкуса) имели

место у 1% пациентов.

Общая частота неврологических побочных эффектов увеличивается у пациентов, получающих инъекцию карбоплатина в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. Это также может быть связано с более длительным проведением комбинированной химиотерапии.

Слуховые дефекты вне речевого диапазона с нарушениями в высокочастотном диапазоне (4000-8000 Гц) были обнаружены при серийных аудиометрических исследованиях с частотой 15%. Сообщалось об очень редких случаях гипоакузии.

У пациентов с поврежденным слуховым органом вследствие применения цисплатина дальнейшее обострение функции слуха иногда происходит во время лечения карбоплатином.

При введении в терапевтических дозах развитие нарушений функции почек было редким, несмотря на то, что инъекция карбоплатина вводилась без гидратации большим объемом жидкости и/или форсированного диуреза. Повышение уровня концентрации креатинина в сыворотке крови наблюдается у 6% пациентов, повышение концентрации и азота мочевины в крови у 14% и мочевой кислоты у 5% пациентов. Обычно они умеренные и обратимые примерно у половины пациентов. КК оказался наиболее чувствительным показателем состояния почечной функции у пациентов, получающих инъекцию карбоплатина. У 27% пациентов, у которых базовое значение составляет 60 мл/мин или выше, наблюдается снижение КК во время инъекционной терапии карбоплатином.

Снижение содержания натрия, калия, кальция и магния в сыворотке крови наблюдается у 29, 20, 22 и 29% пациентов соответственно. В частности, при применении препарата сообщалось о случаях ранней гипонатриемии. Потери электролитов незначительны и в основном проходят без каких-либо клинических симптомов.

Реакции анафилактического типа, которые могут возникать в течение нескольких минут после введения препарата (иногда со смертельным исходом): отек лица, одышка, тахикардия, снижение артериального давления, крапивница, анафилактический шок, бронхоспазм.

Передозировка

При передозировке следует ожидать более выраженных вышеперечисленных дозозависимых побочных реакций. Лечение симптоматическое. В первые 3 часа после введения препарата возможно применение гемодиализа. Специальный антидот, применяемый в случае передозировки карбоплатина, неизвестен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Применение карбоплатина в комбинации с другими миелосупрессивными препаратами или лучевой терапией может повысить риск возникновения гематологической токсичности.

В связи с увеличением риска тромбоза при терапии опухолей часто применяются антикоагулянты. Вследствие высокой межиндивидуальной вариабельности ответа на антикоагулянтную терапию, а также возможного взаимодействия противоопухолевых препаратов и антикоагулянтов при комбинированном их применении, следует регулярно оценивать свертываемость крови, а именно международное нормализованное отношение (МНО).
Противопоказано одновременное применение с вакциной желтой лихорадки вследствие возможного риска генерализации инфекции.
Не рекомендуется одновременное применение карбоплатина с живыми аттенуированными вакцинами из-за повышения риска развития системных заболеваний с возможным летальным исходом, особенно у пациентов с иммуносупрессией. При необходимости следует применять инактивированную вакцину (например, при полиомиелите).
Следует избегать одновременного применения с фенитоином, фосфенитоином из-за повышения риска развития судорог вследствие повышения токсичности или потери эффективности цитотоксического препарата в связи с увеличением печеночного метаболизма фенитоина.
При одновременном применении карбоплатина и циклоспорина (а также такролимуса и сиролимуса) возможно развитие выраженной миелосупрессии с увеличением риска формирования лимфопролиферативных заболеваний.
Сопутствующая терапия аминогликозидами, а также другими нефротоксическими (например, петлевыми диуретиками и ототоксическими препаратами потенцирует токсическое действие карбоплатина на указанные органы.
Карбоплатин может взаимодействовать с алюминием с образованием черного осадка. Не следует применять для приготовления и введения препарата иглы, шприцы, катетеры и инфузионные системы, содержащие алюминий.

Особые указания

Лечение препаратом Карбоплатин-Тева следует осуществлять под контролем врача, имеющего опыт применения цитотоксических препаратов. Постоянный контроль за возможным развитием токсических эффектов при лечении карбоплатином обязателен, особенно при применении высоких доз препарата.
Регулярно (раз в неделю) следует проводить контроль содержания форменных элементов в периферической крови и показателей функции почек (наиболее чувствительным показателем является клиренс креатинина) и печени.
Рекомендуется регулярное наблюдение у невролога, особенно пациентам, ранее проходившим терапию цисплатином, а также пациентам старше 65 лет.

Так как препарат Карбоплатин-Тева может вызывать кумулятивные ототоксические эффекты, пациентам рекомендуется проводить аудиографические исследования до начала и в течение лечения. В случае клинически значимого нарушения функции слуха может потребоваться соответствующее изменение дозы препарата или прекращение лечения.

Женщинам и мужчинам во время лечения препаратом Карбоплатин-Тева следует использовать надежные методы контрацепции.

При применении препарата Карбоплатин-Тева должны соблюдаться все инструкции, принятые для применения цитотоксических препаратов. В случае попадания препарата в глаза их необходимо немедленно промыть большим количеством воды или 0,9% раствором натрия хлорида. В случае попадания препарата на кожу необходимо немедленно промыть место соприкосновения с препаратом большим количеством воды. В случае вдыхания препарата или попадания его в рот необходимо немедленно обратиться к врачу.

Во время лечения не рекомендуют проводить вакцинацию пациентов.

Неврологическая токсичность

Хотя периферическая неврологическая токсичность обычно является распространенной и легкой, ограничивается парестезией и снижением остеотендиновых рефлексов, ее частота увеличивается у пациентов старше 65 лет и/или у пациентов, ранее получавших цисплатин. Мониторинг и неврологические обследования должны проводиться через равные промежутки времени.

После применения карбоплатина в дозах, превышающих рекомендованные для пациентов с почечной недостаточностью, были отмечены нарушения зрения, включая потерю зрения. Зрение, полностью или в значительной степени восстанавливается в течение нескольких недель после прекращения приема высоких доз.

Пожилой возраст

В исследованиях, включающих комбинированную терапию карбоплатином и циклофосфамидом, у пациентов пожилого возраста, получавших карбоплатин, чаще развивалась тяжелая тромбоцитопения, чем у более молодых пациентов. Поскольку почечная функция часто снижается у пожилых людей, почечная функция должна учитываться при определении дозировки (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (СЗОЛ)

Сообщалось о СЗОЛ у пациентов, получавших карбоплатин в комбинированной химиотерапии. СЗОЛ является редким, и обратимым после прекращения лечения, быстро развивающимся неврологическим состоянием, которое может включать судороги, гипертонию, головную боль, спутанность сознания, слепоту и другие нарушения зрения, а также неврологические

расстройства (см. раздел «Побочное действие»). Диагностика СЗОЛ основана на подтверждении с использованием методов визуализации мозга, предпочтительно МРТ.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Учитывая возможность развития побочных действий со стороны нервной системы, в период лечения следует воздерживаться от управления транспортными средствами и от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл.

По 5 мл, 15 мл или 45 мл препарата во флаконы темного стекла (тип I, Евр. Ф.) с пробкой из резины хлорбутиловой, алюминиевым колпачком, снабженным защитной крышкой из цветного полипропилена. Флакон обтянут прозрачной полиэтиленовой пленкой.

1 флакон вместе с инструкцией по применению в пачке картонной, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 ºС в оригинальной упаковке (флакон в пачке).

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Производитель

Фармахеми Б.В.,

Свенсвег 5, 2031 ГА Харлем, Нидерланды.

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валовая, 35,

тел. +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35

Адрес в интернете: www.teva.ru

Представитель фирмы Д.С. Серегина