ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата Карбоплатин-Тева

2.09.10

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: Карбоплатин-Тева.
Международное непатентованное название: карбоплатин (carboplatin).
Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Состав
В 1 флаконе содержится: *активное вещество* карбоплатин 50 мг, 150 мг или 450 мг;
вспомогательные вещества: маннитол.

Описание: лиофилизированный порошок или масса белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, алкилирующее соединение
Код АТХ: L01XA02

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Карбоплатин представляет собой комплексное соединение, содержащее тяжелый металл платину. Предполагают, что основной механизм действия данного препарата обусловлен связыванием с ДНК, в результате чего образуются преимущественно внутриспиральные сшивки, которые изменяют структуру ДНК и подавляют ее синтез. Этот 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 вычислении AUC у пожилых пациентов следует делать поправку на степень снижения СКФ.

49598

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 (клиренс креатинина равен или ниже 15 мл/мин); тяжелое угнетение костномозгового кроветворения; тяжелые кровотечения; беременность и период кормления грудью; детский возраст (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 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 коррекция 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%.

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 х мин):

Общая доза (мг) = AUC x (СКФ + 25)

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

Правила приготовления раствора для инфузий

Во флакон с лиофилизатом добавляют 5% раствор декстрозы или 0,9% раствор натрия хлорида до получения раствора с концентрацией 10 мг/мл. Перед введением раствор 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

Со стороны органов кроветворения: основным токсическим фактором, ограничивающим дозу карбоплатина, является подавление функции костномозгового кроветворения. Миелосупрессия дозозависима. 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 до значения, позволяющего прием 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.

Со стороны системы пищеварения: 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), стоматит, диарея или запор, абдоминальные боли, снижение аппетита, нарушение функции печени (повышение активности аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и концентрации билирубина в сыворотке крови).

Со стороны нервной системы: астения, периферическая полинейропатия (парестезии, снижение глубоких сухожильных рефлексов), снижение остроты зрения вплоть до полной потери зрения или потери способности различать цвета (улучшение или полное восстановление зрения, как правило, происходит в течение нескольких недель после прекращения приема препарата; у пациентов с нарушением функции почек, проходивших лечение высокими дозами карбоплатина, наблюдалась корковая слепота), снижение слуха, шум в ушах. Длительная терапия препаратом может привести к кумулятивной нейротоксичности.

Со стороны мочеполовой системы: 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.

Со стороны водно-электролитного баланса: гипокалиемия, гипокальциемия, гипонатриемия и гипомагниемия.

Аллергические реакции: эритематозная сыпь, лихорадка, зуд, крапивница, бронхоспазм, снижение артериального давления, анафилактоидные реакции, аллергические реакции в месте введения препарата, эксфолиативный дерматит.
Прочие: изменения вкуса, алопеция, гриппоподобные симптомы (повышение температуры, лихорадка), гемолитико-уремический синдром, миалгия/артралгия, сердечная недостаточность, цереброваскулярные нарушения.

Передозировка
Специальные антидоты, применяемые в случае передозировки карбоплатина, неизвестны. При передозировке следует ожидать более выраженных вышеперечисленных побочных реакций. Лечение симптоматическое. В первые 3 часа после введения препарата возможно применение гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия
Применение карбоплатина в комбинации с другими миелосупрессивными препаратами или лучевой терапией может повысить риск возникновения гематологической токсичности.
Применение карбоплатина в комбинации с аминогликозидами, а также с другими нефротоксичными препаратами увеличивает риск возникновения нефротоксических и/или ототоксических эффектов.

Особые указания
Лечение препаратом Карбоплатин-Тева следует осуществлять под контролем врача, имеющего опыт применения цитотоксических препаратов.
Не следует применять для приготовления и введения препарата иглы, шприцы, катетеры и инфузионные системы, содержащие алюминий, который может реагировать с карбоплатином, приводя к образованию осадка или потере активности 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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с техникой
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
Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг, 150 мг и 450 мг.
По 50 мг, 150 мг и 450 мг активного вещества во флакон темного стекла (тип I, Евр. Фарм.) вместимостью 5 мл, 15 мл или 45 мл соответственно с крышкой из эластомера хлорбутилового, алюминиевым колпачком, снабженным защитной крышкой-вставкой из цветного полипропилена. Флакон обтянут прозрачной полиэтиленовой пленкой.
1 флакон вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

Условия хранения
При температуре от 15 до 30 °С в защищенном от света месте.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
50 мг - 3 года, 150 мг - 4 года, 450 мг - 3 года.
Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Владелец РУ: Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,
5 Базель Ст., а/я 3190, Петах-Тиква 49131, Израиль

Производство, упаковка и выпуск: Фармахеми Б.В.,
Свенсвег 5, 2031 ГА Харлем, Нидерланды

Адрес для приема претензий: 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, стр.1.
тел.: (495) 644 22 34, факс: (495) 644 22 35/36.

Представитель фирмы И.Е. Крючкова

Общество с ограниченной ответственностью «Тева» «Teva» LLC Москва 1027739303024

МЗСР РФ ФГБУ НЦЭСМП
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 4

49598