МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

КАРБОПЛАТИН-ЭБЕВЕ

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Карбоплатин-Эбеве.

Международное непатентованное название: карбоплатин.

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Состав

1 мл концентрата содержит:

Активное вещество: карбоплатин 10 мг

Вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфат безводный – 1,2 мг, натрия гидроксид – до pH, вода для инъекций – 994,30 мг.

Описание: прозрачная бесцветная или почти бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство, алкилирующее соединение.

Код АТХ: L01XA2

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Карбоплатин представляет собой неорганическое комплексное соединение, содержащее тяжелый металл - платину. Основной механизм действия - связывание препарата с ДНК, в результате чего образуются преимущественно внутриспиральные сшивки, которые изменяют структуру ДНК и подавляют ее синтез (препятствуют разделению нитей ДНК). Этот эффект проявляется вне зависимости от фазы клеточного цикла. Гидратация карбоплатина, в результате которой образуется активная форма (формы) препарата, происходит медленнее, чем гидратация цисплатина. Несмотря на это, карбоплатин и цисплатин вызывают образование одинакового количества сшивок в ДНК и оказывают эквивалентное биологическое действие.

Фармакокинетика

При внутривенном введении концентрация карбоплатина в плазме крови дозозависима в диапазоне 20-500 мг/м^2 и снижается двухфазно. Среднее время нахождения карбоплатина в

плазме крови составляет 3,5 часа. В плазме крови концентрации платины в составе молекулы карбоплатина значительно превышают концентрации свободной платины. Период полувыведения свободной платины после внутривенного введения карбоплатина в дозах 20-1600 мг/м^2 в течение 30-60 минут составляет от 83-96 минут. Объем распределения составляет 16-20 л. Наибольшие концентрации карбоплатина накапливаются в печени, почках, коже и опухолях. Максимальные концентрации платины обнаружены в печени и легких. Менее 10% карбоплатина связывается с белками плазмы крови, около 24% платины связывается с белками плазмы в первые 4 часа и до 40-87% в течение 24 часов после начала введения карбоплатина.

Начальными продуктами *метаболизма* карбоплатина могут быть моно- и дигидратированные соединения диаминплатины. Эти метаболиты являются высоко реактивными и прочно связываются с сульфидными группами белков плазмы крови.

Карбоплатин *выводится* преимущественно почками. Большая часть платины экскретируется в первые 6 часов. Через 24 часа выведение карбоплатина снижается до 2% дозы и менее в сутки. Около 50% карбоплатина элиминируется в неизмененном виде. Кумулятивное выведение с мочой не зависит от дозы, но снижается с увеличением тяжести нарушений функции почек. Пациентам с клиренсом креатинина менее 60 мл/мин дозы препарата должны быть снижены.

Фармакокинетические параметры карбоплатина у детей схожи с таковыми у взрослых.

Поскольку у пожилых пациентов возможно нарушение функции почек, то дозы карбоплатина рекомендуется снижать.

Показания к применению

- Герминогенные опухоли мужчин и женщин.
- Рак яичника.
- Рак шейки матки.
- Переходно-клеточный рак мочевого пузыря.
- Рак легкого.
- Злокачественные опухоли головы и шеи.

Противопоказания для применения

- повышенная чувствительность к карбоплатину или другим платиносодержащим соединениям;
- выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин);

- выраженная миелосупрессия;
- обильные кровотечения;
- беременность и период лактации;
- детский возраст (безопасность и эффективность изучена недостаточно).

С осторожностью

С осторожностью применяют у пациентов с угнетением функции костномозгового кроветворения (в том числе на фоне сопутствующей лучевой и химиотерапии), нарушенной функцией почек; нарушенной функцией слухового аппарата; получающих лечение нефротоксическими препаратами (например, цисплатином), острых инфекционных заболеваниях вирусной, грибковой или бактериальной природы, в поствакцинальном периоде.

Применение при беременности и в период лактации

Контролируемых исследований применения карбоплатина у беременных женщин не проводилось. Исследования на животных показали эмбриотоксический, тератогенный и мутагенный эффекты карбоплатина. Поэтому беременным женщинам не следует применять карбоплатин.

Не известно, проникает ли карбоплатин в грудное молоко, поэтому во избежание токсического действия платины на младенца, в период лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутривенно.

Карбоплатин может применяться как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами. Доза и схема приема препарата подбирается индивидуально.

Карбоплатин вводится капельно в течение 15-60 мин по одной из схем:

- 1) 300-400 мг/м^2 1 раз в 4 недели;
- 2) 100 мг/м^2 ежедневно в течение 5 дней с повторением курса каждые 4-5 недель.

Введение Карбоплатина повторяют с интервалом не менее 4-х недель при показателях тромбоцитов не менее 100000 клеток/мм^3 крови и нейтрофилов не менее 2000 клеток/мм^3 крови.

Больным с факторами риска, например, после проведения миелосупрессивной терапии или при низком функциональном статусе (ECOG/WHO/Zubrod - 2-4 балла или показатель ниже

80 % по шкале Карновского) исходная доза должна быть снижена на 20-25%.

Больным старше 65 лет, а также в случае комбинированной терапии, может потребоваться корректировка исходной и последующих доз.

Для пациентов, у которых наблюдаются симптомы умеренной или тяжелой гематологической токсичности (т.е. количество тромбоцитов и нейтрофилов меньше 50000 и 500/мм^3 соответственно), следует рассмотреть возможность снижения дозы – как в случаях монотерапии, так и в комбинированных схемах лечения – на 25%.

Пациентам с нарушенной функцией почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин) в связи с повышенным риском развития тяжелой миелосупрессии дозу Карбоплатина снижают следующим образом:

Клиренс креатинина	**Доза Карбоплатина**
Более 40 мл/мин	400 мг/м^2
41-59 мл/мин	250 мг/м^2
16-40 мл/мин	200 мг/м^2

Для расчеты дозы рекомендуется использовать формулу Кальверта:

Доза (мг)= (необходимая AUC) х (СГФ + 25),

где AUC - площадь под кривой (концентрация/время), СГФ – скорость гломерулярной фильтрации. Значения AUC в интервале 4-6 и 6-8 мг/мл х мин создают приемлемую гематологическую токсичность у ранее леченых больных и больных, ранее не получавших лечения, соответственно.

Все приведенные выше рекомендации по дозированию относятся к начальному курсу лечения. Последующие дозы следует корректировать в зависимости от переносимости препарата пациентами и выраженности миелосупрессии.

Правила приготовления раствора для инфузий

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

Разбавленные растворы препарата стабильны в течение 8 часов при температуре 25°С и в течение 24 часов при хранении в холодильнике при температуре 4 °С.

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

Введения жидкости до или после применения карбоплатина, а также форсированного диуреза не требуется.

Побочное действие

Частота развития побочных эффектов изложена в соответствии со следующей градацией: *очень частые* - ≥10%, *частые* - ≥1%<10%, *нечастые* - ≥0,1%<1%, *редкие* - ≥0,01%<0,1%, *очень редкие* - <0,01%.

Со стороны органов кроветворения

очень частые: подавление функции костномозгового кроветворения (дозозависимо). Максимально низкий уровень тромбоцитов и лейкоцитов/гранулоцитов, как правило, достигается через 2-3 недели от начала приема препарата, при этом тромбоцитопения встречается чаще. Адекватное восстановление до уровня, позволяющего прием следующей дозы Карбоплатина, как правило, занимает не менее 4-х недель.

Анемия (уровень гемоглобина менее 11 г/дл). Может возникнуть необходимость в проведении трансфузионной терапии, особенно у пациентов, проходящих длительное лечение (например, более 6 циклов приема препарата).

Лейкопения, нейтропения как правило возникает на 42 день после начала терапии.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

очень частые: тошнота, рвота, увеличение активности «печеночных» трансаминаз;

частые: воспаление слизистой оболочки полости рта, диарея, запоры, абдоминальные боли, увеличение концентрации билирубина и щелочной фосфатазы в сыворотке крови;

редкие – колит, включая псевдомембранозный колит.

Со стороны центральной нервной системы

частые: периферическая нейропатия (парестезии, снижение глубоких сухожильных рефлексов, что более вероятно для пациентов старше 65 лет), головная боль, головокружение, менингизм, депрессия, бессонница;

нечастые: повышенная нервозность;

очень редкие: инсульт.

Нейротоксичность является ограничивающим дозу побочным явлением. Часто симптомы сенсорной нейропатии провоцируются холодом. Длительность этих симптомов, которые обычно купируются в промежутке между курсами, увеличивается в зависимости от суммарной дозы карбоплатина. Функциональные нарушения, которые выражаются трудностью выполнения точных движений, являются возможными последствиями сенсорного повреждения.

Со стороны органов слуха и зрения

очень частые: ототоксичность (шума в ушах, ухудшение слуха);

редкие: временное ухудшение зрения (возможна потеря способности различать цвета и видеть свет). Улучшение и/или полное восстановление зрения, как правило, происходит в течение нескольких недель после прекращения приёма препарата.

очень редкие: полная потеря зрения, потеря слуха.

Со стороны мочеполовой системы

очень частые: временное повышение концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови;

редкие: острая почечная недостаточность, гемолитико-уремический синдром (синдром Гассера - острая почечная недостаточность с олигурией, гемолитической анемией и тромбоцитопенией).

Со стороны электролитного баланса

редкие: гипокалиемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипомагниемия.

Аллергические реакции

частые: эритематозная сыпь, лихорадка, зуд, крапивница, бронхоспазм, артериальная гипотензия, анафилактические реакции, конъюнктивит, ринит;

очень редкие: эксфолиативный дерматит.

Прочие

частые: алопеция, астения, артралгия, перемежающаяся лихорадка;

нечастые: инфекционные осложнения, нарушения вкуса, аллергические реакции непосредственно в месте введения препарата, боль, покраснение, припухлость.

очень редкие: некроз.

Передозировка

Симптомы: выраженное проявление вышеперечисленных побочных эффектов.

Лечение: антидот не известен. Лечение симптоматическое. В первые 3 часа после введения препарата возможно применение гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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

Сопутствующая терапия аминогликозидами, а также другими нефротоксическими и ототоксичными препаратами потенциирует токсическое действие карбоплатина на указанные органы.

Карбоплатин может взаимодействовать с алюминием с образованием черного осадка.

Особые указания

Введение Карбоплатина-Эбеве следует осуществлять под контролем врача, имеющего опыт применения цитотоксических препаратов. Постоянный контроль за возможными токсическими эффектами при лечении Карбоплатином-Эбеве обязателен, особенно при использовании высоких доз препарата.

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 клинического анализа крови, функции почек (клиренс креатинина) и печени.

Тошнота и рвота развиваются через 6–12 ч после введения препарата Карбоплатин-Эбеве и продолжаются в течение 24 ч (необходимо назначение противорвотных средств).

Периодически рекомендуется проводить неврологические осмотры, особенно у пожилых пациентов (старше 65 лет) и ранее проходивших терапию препаратами, содержащими платину.

Так как Карбоплатин-Эбеве может вызывать ототоксические эффекты (проявляется снижением порога слышимости на верхних частотах), пациентам рекомендуется проводить аудиографические исследования до начала и в течение лечения. В случае клинически значимого нарушения функции слуха может потребоваться соответствующее изменение дозы препарата Карбоплатин-Эбеве или прекращение лечения.

Во время лечения Карбоплатин-Эбеве и как минимум в течение 3 месяцев после не рекомендуется проводить вакцинацию пациентам.

Женщинам и мужчинам во время лечения Карбоплатином-Эбеве и не менее 6 месяцев после окончания лечения следует использовать надежные способы контрацепции.

В случае контакта препарата Карбоплатин-Эбеве с кожей или слизистыми оболочками — тщательно промыть водой (слизистые оболочки) или водой с мылом (кожу). Растворение, разведение и введение препарата проводится обученным медицинским персоналом с соблюдением защитных мер (перчатки, маски, одежда и др.).

Остатки препарата и все инструменты, и материалы, которые использовались для приготовления растворов для инфузий Карбоплатин-Эбеве, должны уничтожаться в соответствии со стандартной больничной процедурой утилизации отходов цитотоксических веществ, с учетом действующих нормативных актов уничтожения опасных отходов.

Сведения о возможном влиянии Карбоплатин-Эбеве на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Из-за вероятности проявления побочных эффектов, таких как тошнота, рвота, сонливость, следует соблюдать осторожность при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мл/мл (по 50 мг/5 мл, 150 мг/15 мл, 450 мг/45 мл, 600 мг/100 мл, 1000 мг/100 мл).

По 5 мл, 15 мл, 45 мл, 60 мл или 100 мл во флаконы коричневого стекла (тип 1 Евр. Ф.), укупоренные пробками из хлорбутилкаучука, под алюминиевой обкаткой, с отверстием для иглы в центре, закрытые защитной тефлоновой крышкой.

По одному флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 ^{0}C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

Эбеве Фарма Гес.м.б.Х.Нфг.КГ

А-4866, Унтерах, Австрия

Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»:

123317, Москва, Пресненская наб., д. 8, стр. 1

Телефон: (495) 660-75-09

Факс: (495) 660-75-10

Представитель фирмы  Никулина Е.П.