ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

КАРБОТЕРА/CARBOTERA

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: Карботера
Международное непатентованное название: карбоплатин (carboplatin)
Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Состав
1 флакон содержит:
активное вещество: карбоплатин 50 мг, 150 мг или 450 мг,
вспомогательные вещества: маннитол

Описание
Белый лиофилизированный порошок. Гигроскопичен

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

Фармакологические свойства
Фармакодинамика.
Карбоплатин представляет собой неорганическое 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 (формы) препарата, происходит медленнее, чем гидратация цисплатина.

Фармакокинетика
Фармакокинетика карбоплатина является сложным процессом и включает в себя превращения исходного карбоплатина, общей платины и платины, поддающейся ультрафильтрации. Общая платина состоит из связанной с белками и несвязанной с белками платины, в то время как платина, поддающаяся ультрафильтрации, состоит из карбоплатина и несвязанных с белками метаболитов карбоплатина. В фармакокинетических исследованиях карбоплатина обычно измеряется уровень платины, поддающейся ультрафильтрации, поскольку цитотоксичными обычно являются только несвязанная с белками платина или ее метаболиты, содержащие платину.
После однократного введения карбоплатина в виде внутривенной инфузии максимальные концентрации карбоплатина, общей платины и платины, поддающейся ультрафильтрации, достигаются практически немедленно. Платина распределяется во всех тканях и жидкостях организма, причем наиболее высокие концентрации наблюдаются в тканях почек, печени, кожи и опухолевых тканях.
Начальные периоды полувыведения ($T_{1/2}$) карбоплатина, общей платины и платины, поддающейся ультрафильтрации, при внутривенном введении практически одинаковы; $T_{1/2}$ карбоплатина составляет 1-2 часа.
Собственно карбоплатин с белками не связывается, а распадается до продуктов, содержащих платину, которые очень быстро связываются с белками. В течение первых 4

46146

часов после введения карбоплатина менее 24% платины связывается с белками плазмы; через 24 часа количество связанной платины составляет 87%.
Концентрация карбоплатина и платины, поддающейся ультрафильтрации, снижается в соответствии с двухфазной моделью. Концентрация общей платины снижается в соответствии с трехфазной моделью. При нормальной функции почек периоды полувыведения карбоплатина и платины, поддающейся ультрафильтрации, составляют 2-3 часа. Конечный период полувыведения общей платины составляет 4-6 дней.
Карбоплатин и его платиносодержащие метаболиты в основном выводятся с мочой. При нормальной функции почек около 65% дозы карбоплатина выводится с мочой в течение 12 часов; через 24 часа выводится 71% дозы. Значительная часть выводится в виде неизмененного карбоплатина. Карбоплатин (в виде карбоплатина, поддающегося ультрафильтрации) эффективно выводится гемодиализом.
В моче через 24 часа вся платина присутствует в виде карбоплатина. Только 3-5% введенной платины выводится с мочой в период 24-96 часов.
Так как карбоплатин выводится почти полностью посредством клубочковой фильтрации, лишь очень малая концентрация карбоплатина присутствует в почечных канальцах, что, возможно, объясняет небольшой нефротоксический потенциал препарата по сравнению с цисплатином.

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),
- выраженная миелосупрессия,
- обильные кровотечения,
- беременность и период кормления грудью
- детский возраст (безопасность и эффективность изучена недостаточно).

С осторожностью: при угнетении костномозгового кроветворения (в т.ч. на фоне сопутствующей лучевой или химиотерапии), предшествующей терапии нефротоксическими препаратами (например цисплатином), нарушениях слуха, острых инфекционных заболеваниях вирусной, грибковой или бактериальной природы, в поствакцинальном периоде.

Способ применения и дозы

Карбоплатин 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 (в/в) в следующих дозовых режимах:

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

Введение препарата повторяют с интервалом не менее 4-х недель при показателях тромбоцитов не менее 100000 клеток/мкл крови и нейтрофилов не менее 2000 клеток/мкл

46146

крови. Введение жидкости до или после применения карбоплатина, а также достижение форсированного диуреза не требуется.

В зависимости от состояния костного мозга или функции почек терапевтическая доза карбоплатина может корригироваться следующим образом:

- При снижении количества тромбоцитов до 50000/мкл и/или нейтрофилов до 500/мкл при предыдущих курсах терапии карбоплатином корректировки 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 (клиренс креатинина менее 60 мл/мин.) возрастает риск развития токсических эффектов карбоплатина, в связи с чем рекомендуемые дозы карбоплатина составляют при клиренсе креатинина 41-59 мл/мин – 250 мг/м^2, при клиренсе креатинина 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 (ECOG-Zubrod 2-4 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 гломерулярной фильтрации (СГФ в мл/мин) и желаемую концентрацию карбоплатина в плазме крови от времени (AUC в мг/мл х мин):

Общая Доза (мг) = AUC х (СГФ + 25)

Желательное значение AUC	Планируемая химиотерапия препаратом Карботера	Статус больного в отношении лечения
5-7 мг/мл мин	Монотерапия	Ранее нелеченный
4-6 мг/мл мин	Монотерапия	Ранее леченный
4-6 мг/мл мин	В комбинации с циклофосфамидом	Ранее не леченный

Подготовка к внутривенному введению

Препарат следует растворить в воде для инъекций в концентрации 10 мг/мл. Полученный раствор перед внутривенным введением 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 4 °С.

Побочное действие

Со стороны органов кроветворения: основным токсическим фактором, ограничивающим дозу карбоплатина, является подавление функции костномозгового кроветворения. Миелосупрессия дозозависима. 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. У достаточно большого числа пациентов могут также проявляться симптомы анемии (уровень гемоглобина менее 11 г/дл), степень

46146

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 запоры, абдоминальные боли, снижение аппетита, нарушение функции печени (повышение активности АСТ, 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. Редко - 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 нефротоксическими препаратами увеличивает риск возникновения нефротоксических и/или ототоксических эффектов.

Не рекомендуется назначать одновременно с другими ЛС, оказывающими нейротоксическое действие.

Особые указания

- Лечение препаратом Карботера 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 форменных элементов периферической крови и показателей функции почек (наиболее чувствительным показателем является клиренс креатинина) и печени.
- Периодически рекомендуется проводить неврологические осмотры, особенно у пациентов, ранее проходивших терапию цисплатином и у пациентов старше 65 лет.
- Так как препарат Карботера 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 Карботера следует использовать надежные способы контрацепции.
- При применении препарата Карботера должны соблюдаться все обычные 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.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг, 150 мг и 450 мг во флаконах USP тип I, укупоренных резиновой пробкой и обжатых алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой Flip Off. По одному флакону препарата с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

При температуре не выше 30°С в защищенном от света месте.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года (для дозировки 50 мг и 450 мг)
4 года (для дозировка 150 мг)
Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

Список Б.
По рецепту.

Производитель

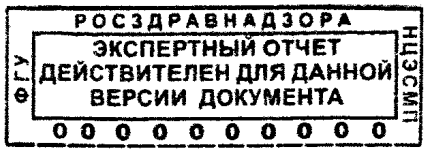
Лаборатория Тютор С.А.С.И.Ф.И.А., произведено Лаборатория ИМА С.А.И.С., Аргентина
Адрес производителя: Ав. Хуан де Гарай 842/48, г. Буэнос-Айрес, Аргентина

Упаковано: ООО «Протера», Россия
Юридический адрес: 119421, Москва, Ленинский пр., д.99
Тел. (495) 662-50-65, факс (495) 662-50-61

Претензии потребителей принимаются по адресу представительства компании Генфа Медика С.А., Швейцария:
119421, Москва, Ленинский пр., д.99
Тел. (495) 662-50-65, факс (495) 662-50-61

Представитель фирмы 

Н.Ф. Денисова



46146