



Информация для медицинских специалистов !

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата
КАРБОПЛАТИН-ЭБЕВЕ
(CARBOPLATIN-EBEWE)

Регистрационный номер:
П №015198/01-2003

Торговое название препарата:
Карбоплатин-Эбеве



Международное непатентованное название:
Карбоплатин (Carboplatin)

Лекарственная форма:
раствор для инфузий концентрированный

СОСТАВ

1 мл раствора для инфузий содержит:

Активное вещество: карбоплатин 10 мг

Вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфат безводный, гидроксид натрия, вода для инъекций.



ОПИСАНИЕ

Прозрачная бесцветная или почти бесцветная жидкость, свободная от посторонних частиц.



Фармакотерапевтическая группа:
противоопухолевое средство, алкилирующее соединение.

Код АТХ: L01XA2

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика.

Карбоплатин представляет собой неорганическое комплексное соединение, содержащее тяжелый металл - платину. Предполагают, что основным механизмом 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.

Концентрация карбоплатина в плазме крови после внутривенного введения уменьшаются в соответствии с двухфазной кинетикой. При введении дозы 300-500 мг/м² больным с клиренсом креатинина не менее 60 мл/мин концентрации в плазме крови в альфа-фазе и бета-фазе достигаются через 1,6 и 3,0 часа соответственно.

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. Карбоплатин связывается с белками плазмы крови и медленно выводится из организма в основном через почки. Период полувыведения составляет не менее 5 дней. У больных с клиренсом креатинина не менее 60 мл/мин около 70% введенной дозы выводится с мочой через 12-16 часов. В суточной моче платина присутствует в составе карбоплатина, и только от 3 до 5% введенной дозы выводится с мочой через 24 - 96 часов.

При снижении клиренса креатинина снижается и почечный клиренс карбоплатина. Поэтому больным при клиренсе креатинина менее 60 мл/мин дозы препарата должны быть уменьшены.

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

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Карбоплатин может применяться как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами. При выборе дозы и режима в каждом

индивидуальном случае следует пользоваться специальной литературой. Препарат вводится внутривенно в следующих дозовых режимах: 300 – 400 мг/м² внутривенно капельно в течение 15-60 минут или в виде 24-часовой инфузии; 100 мг/м² внутривенно капельно в течение 15-60 минут ежедневно в течение 5 дней

Введение Карбоплатина повторяют с интервалом не менее 4-х недель при показателях тромбоцитов не менее 100000 клеток/мм³ крови и нейтрофилов не менее 2000 клеток/мм³ крови. Введения жидкости до или после применения Карбоплатина, а также форсированного диуреза не требуется.

В зависимости от состояния костного мозга или функции почек терапевтическая доза Карбоплатина может корректироваться следующим образом: Больным с факторами риска, например, после проведения миелосупрессивной терапии или при низком функциональном статусе (ECOG-Zubrod 2-4 или показатель по Карновскому ниже 80%) исходная доза должна быть снижена на 20-25%. Больным старше 65 лет 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/мм³ соответственно), следует рассмотреть возможность снижения дозы – как в случаях монотерапии, так и в комбинированных схемах лечения – на 25%. (Читайте продолжение)

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



Исходный клиренс креатинина

Рекомендуемая доза Карбоплатина

41-59 мл/мин

250 мг/м²

16-40 мл/мин

200 мг/м²

Все приведенные выше рекомендации по дозированию относятся к исходному курсу лечения. Последующие дозы следует корректировать в зависимости от переносимости препарата больными и развития миелосупрессии.

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 препарата от времени (AUC в мг/мл x мин):

$$\text{Общая Доза (мг)} = \text{AUC} \times (\text{СКФ} + 25)$$

Желательное значение AUC*

Планируемая химиотерапия препаратом Карбоплатин

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 нелеченный

Подготовка к внутривенному введению

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 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), 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 клинических осложнений, таких как лихорадка, инфекционные заболевания, сепсис/септический шок и кровотечение.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

в первые 6-12 часов после приема препарата существует вероятность появления тошноты и/или рвоты (от легкой до умеренной), продолжающейся до 24 часов или дольше. Риск рвотного эффекта может быть снижен при проведении профилактической терапии противорвотными средствами, непрерывной в/в инфузии Карбоплатина в течение 24 часов или дробного введения дозы в течение 5 дней подряд. В ряде случаев могут наблюдаться и другие виды нежелательных воздействий на желудочно-кишечный тракт, такие как воспаление слизистой оболочки рта, диарея, запоры и абдоминальные боли.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы:

существует вероятность возникновения периферических нейропатий, в основном в форме парестезии и снижения глубоких сухожильных рефлексов, что более вероятно для пациентов старше 65 лет при длительном или предшествующем лечении цисплатином. Возможно также появление симптомов нарушения функции ЦНС. Длительная терапия препаратом может привести к кумулятивной нейротоксичности.

Со стороны системы слуха:

ототоксичность проявляется в виде шума в ушах и ухудшения слуха.

Со стороны зрительной системы:

существует вероятность временного ухудшения или полной потери зрения (возможна потеря способности различать цвета и видеть свет), а также другие нарушения зрительной функции. (Читайте продолжение)

Улучшение и/или полное восстановление зрения, как правило, происходит в течение нескольких недель после прекращения приёма препарата. У пациентов с нарушением функции почек, проходивших лечение высокими дозами Карбоплатина, наблюдалась корковая слепота.

Со стороны почек:

может наблюдаться легкое и временное повышение концентраций креатинина и мочевины в сыворотке крови. Острые поражения почек наблюдаются редко. Риск появления нефротоксичности на фоне приема Карбоплатина (снижение клиренса креатинина) повышается при увеличении дозы Карбоплатина, а также у пациентов, которые ранее проходили лечение цисплатином.

Со стороны печени:

может наблюдаться легкое и, как правило, временное повышение концентраций АСТ, билирубина и щелочной фосфатазы в сыворотке крови. У пациентов, подвергавшихся лечению высокими дозами Карбоплатина с аутологической трансплантацией костного мозга, наблюдались значительные нарушения функции печени.

Со стороны электролитного баланса:

возможны гипокалиемия, гипокальциемия, гипонатриемия и/или гипомагниемия.

Аллергические реакции:

эритематозная сыпь, лихорадка, зуд, крапивница, бронхоспазм, артериальная гипотензия и анафилактические реакции. Эти реакции могут проявляться уже через несколько минут после введения Карбоплатина. В редких случаях может наблюдаться эксфолиативный дерматит.

Прочие побочные эффекты:

изменения вкуса, алопеция, астения, гриппоподобные симптомы (повышение температуры, лихорадка), гемолитический-уремический синдром, миалгия/артралгия, сердечная недостаточность, цереброваскулярные нарушения и аллергические реакции непосредственно в месте введения препарата.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Специальные антидоты, применяемых 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.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Введение Карбоплатина следует осуществлять под контролем врача, имеющего опыт применения цитотоксических препаратов. Постоянный контроль за возможными токсическими эффектами при лечении Карбоплатином 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 за форменными элементами периферической крови и показателями 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 Карбоплатин 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 Карбоплатином следует использовать надежные способы контрацепции. При применении Карбоплатина должны соблюдаться все обычные инструкции, принятые для применения цитотоксических препаратов.

ФОРМЫ ВЫПУСКА

Раствор для инфузий концентрированный во флаконах коричневого стекла по 50 мг/5 мл, 150 мг/15 мл и 450 мг/45 мл.

По одному флакону в картонной коробке с инструкцией по применению

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 25°С в сухом, защищенном от света и недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года

Не применять препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

ОТПУСК ИЗ АПТЕК

По рецепту.

Производитель;

Эбеве Фарма Гес.м.б.Х.Нфг.КГ