

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Карбоплатин-ЛЭНС®

Торговое название препарата: Карбоплатин-ЛЭНС®

Международное непатентованное название: карбоплатин

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Состав

1 мл концентрата содержит

Активное вещество: карбоплатин в пересчете на 100 % вещество – 10,0 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидроксид 0,1 М или 1 М раствор или лимонная кислота – до рН 6,0, вода для инъекций – до 1 мл.

Описание

Прозрачная бесцветная или светло-желтая жидкость.

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. Концентрации карбоплатина и свободной платины в плазме крови после внутривенного введения уменьшаются в соответствии с двухфазной кинетикой.

Начальный период полувыведения свободной платины составляет около 1-2 часов, а терминальный период полувыведения равен 3-6 часам; общая платина характеризуется сходным начальным периодом полувыведения, но терминальный период полувыведения у нее более продолжительный (около 24 часов). При повторных введениях дозы в течение четырех дней подряд накопления платины в плазме не отмечается. Через 24 часа после введения дозы более 85 % платины в плазме находится в связанном с белками состоянии.

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.

С осторожностью: острые инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы (в т.ч. ветряная оспа, опоясывающий лишай), нарушение слуха, асцит или экссудативный плеврит; угнетение костномозгового кроветворения (в т.ч. на фоне сопутствующей лучевой или химиотерапии), поствакцинальный период.

Способ применения и дозы

Карбоплатин-ЛЭНС® 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-ЛЭНС® повторяют с интервалом не менее 4-х недель при показателях тромбоцитов не менее 100000 клеток/мкл крови и нейтрофилов не менее 2000 клеток/мкл крови.

Введение жидкости до или после применения Карбоплатина-ЛЭНС®, а также форсированного диуреза не требуется.

В зависимости от состояния костного мозга или функции почек терапевтическая доза Карбоплатина-ЛЭНС® 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 %.
- Больным с нарушенной функцией почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин) в связи с повышенным риском развития тяжелой миелосупрессии дозу Карбоплатина-ЛЭНС® снижают следующим образом:

Исходный клиренс креатинина	Рекомендуемая доза Карбоплатина
41-59 мл/мин	250 мг/м ²
16-40 мл/мин	200 мг/м ²

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 площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (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

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 4 °С.

Меры предосторожности при применении

- Лечение Карбоплатин-ЛЭНС® 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 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-ЛЭНС® 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-ЛЭНС® следует использовать надежные способы контрацепции.
- При применении Карбоплатина-ЛЭНС® должны соблюдаться все обычные инструкции, принятые для применения цитотоксических препаратов.
- При применении карбоплатина 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 рекомендуется проводить вакцинацию пациентов.

Передозировка

Специальных антидотов, применяемых в случае передозировки карбоплатина, неизвестно. При передозировке следует ожидать более выраженных нижеперечисленных дозозависимых побочных реакций. Лечение симптоматическое. В первые 3 часа после введения препарата возможно применение гемодиализа.

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 показателей, позволяющих прием следующей дозы карбоплатина, как правило, занимает не менее 4-х недель. У достаточно большого числа пациентов могут также проявляться симптомы анемии (значение 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 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 аспаргатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы, 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) и слуха, шум в ушах, изменение вкуса. Длительная терапия препаратом может привести к кумулятивной нейротоксичности.

Со стороны мочеполовой системы: повышение концентраций креатинина и мочевины в сыворотке крови, азооспермия, аменорея.

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

Аллергические реакции: эритематозная сыпь, лихорадка, зуд, крапивница, бронхоспазм, артериальная гипотензия и анафилактикоидные реакции. Редко - эксфолиативный дерматит.

Прочие: изменения вкуса, алопеция, астения, гриппоподобные симптомы (повышение температуры, лихорадка), гемолитическо-уремический синдром, миалгия/артралгия, сердечная недостаточность, цереброваскулярные нарушения.

Местные реакции: боль в месте введения, аллергические реакции.

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.

Карбоплатин снижает выработку антител на введение инактивированной вирусной вакцины и живой вирусной вакцины (кроме того, возможна интенсификация процесса репликации вакцинного вируса, усиление его побочных эффектов). Интервал между прекращением лечения карбоплатином и вакцинацией должен составлять от 3 до 12 мес. (зависит от дозы и типа).

Применение в период беременности и лактации

Противопоказан при беременности. В случае необходимости применения в период

лактации следует прекратить грудное вскармливание. Женщины детородного возраста, получающие терапию карбоплатином, должны применять надежные меры контрацепции. В экспериментальных исследованиях установлено, что карбоплатин оказывает тератогенное и эмбриотоксическое действие.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

В зависимости от индивидуальной чувствительности карбоплатин может нарушать способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл (50 мг/5 мл, 150 мг/15 мл, 250 мг/25 мл, 450 мг/45 мл, 600 мг/60 мл).

По 5 мл, 15 мл, 25 мл, 45 мл или 60 мл во флаконы светозащитного стекла, герметично закупоренные пробками резиновыми хлорбутиловыми с обкаткой колпачками алюминиевыми или алюмо-пластиковыми.

1 флакон вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

10 или 25 флаконов с равным количеством инструкций по применению в коробку из картона (для стационаров).

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С в недоступном для детей месте.

Срок годности.

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

Условия отпуска из аптек.

По рецепту.

Производитель

ООО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Адрес производства и принятия претензий: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел.: (49243) 7-17-53