

Carboplatin "Ebewe" 10 mg/ml

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Carboplatin "Ebewe" conc. inf. 10 mg/ml – 5 ml; - 15 ml; - 45 ml.

Карбоплатин "Ебеве" - концентрат за инфузионен разтвор 10 mg/ml– 5 ml; - 15 ml; - 45 ml.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Флаконите от 5 ml съдържат 50 mg Carboplatin като активна съставка.

Флаконите от 15 ml съдържат 150 mg Carboplatin като активна съставка.

Флаконите от 45 ml съдържат 450 mg Carboplatin като активна съставка.

За помощни вещества виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стерилен концентрат за инфузионен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтични показания

Carboplatin се използва самостоятелно или в комбинация с други антинеопластични лекарствени продукти за лечение на карцином на яйчниците от епителен произход и дребноклетъчен белодробен рак.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Препоръчаната доза при възрастни пациенти, при които не е провеждано лечение и е отчетена нормална бъбречна функция, е 400 mg Carboplatin/m² телесна повърхност, като еднократна доза приложена посредством краткотрайна интравенозна инфузия (15-60 минути). Дозата може да се приложи повторно най-малко след 4 седмици. При рискови пациенти (при които е била проведена терапия с миелосупресивни лекарствени продукти и/или лъчетерапия, както и при тези в незадоволително общо състояние), лечението трябва да започне с доза 300-320 mg/m².

При пациенти с функционално бъбречно увреждане е необходимо понижаване и адаптиране на дозата към скоростта на гломерулната филтрация.

Препоръчаната схема на дозиране, базирана на креатининовия клирънс, е както следва:

активна съставка.	
МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 1-10996/22.05.05	
674/10.05.05	<i>Алени</i>



Креатининов клирънс	Доза Carboplatin
40 ml/min	400 mg/m ²
20-39 ml/min	250 mg/m ²
0-19 ml/min	150 mg/m ²

За изчисляване на дозата може да се използва алтернативна формула (формула на Calvert), базирана на скоростта на гломерулната филтрация (GFR в ml/min) и карбоплатиновата целева площ под кривата концентрация-време (AUC в mg/ml x min).

Доза (mg) = целева AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]		
Целева AUC	Планирана химиотерапия	Статус на пациента
5-7 mg/ml.min	само Carboplatin	Предварително нелекуван
4-6 mg/ml.min	само Carboplatin	Предварително нелекуван
4-6 mg/ml.min	Carboplatin плюс Cyclophosphamide	Предварително нелекуван

Забележка: с формулата на Calvert, тоталната доза Carboplatin е пресметната в mg, а не в mg/m².

При затлъстяване и тежка задръжка на течности, целевата дозировка се изчислява въз основа на идеалното телесно тегло.

Все още липсват достатъчно данни за приложението на Carboplatin при деца. Не могат да се препоръчат подходящи схеми на дозиране.

Комбинирана химиотерапия

Carboplatin може да се използва в различни схеми за комбинирано приложение и в тези случаи дозировката зависи от конкретния протокол. Оптималната употреба на Carboplatin в комбинация с други миелосупресивни лекарствени продукти налага корекция на дозата и често хематологично мониториране.

Начин на приложение и разреждане

След приготвяне, разределеният разтвор се прилага чрез краткотрайна интравенозна инфузия за период от 15 до 60 минути. Лекарственият продукт може да се разреди с 5% разтвор на глюкоза до постигане на ниска концентрация от 0,4 mg/ml (400 microgram/ml). Тъй като не съдържа консерванти, така приготвеният разтвор се препоръчва да не се използва след 24 часа.

4.3. Противопоказания

- Данни са свръхчувствителност към някоя от съставките на лекарството или продукт или към други платинови съединения.



Carboplatin "Ebewe" 10 mg/ml

- Бременност и кърмене.
- Тежка миелосупресия.
- Бъбречно увреждане (скорост на гломерулната филтрация под 30 ml/min).
- Нарушения на слуха.
- Тумори, придружени от кръвоизливи.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения:

Carboplatin се прилага само под контрол на квалифициран лекар-специалист, при условия позволяващи адекватно мониториране и наблюдение.

Миелосупресията, резултат от Carboplatin, е тясно свързана с бъбречния клирънс. При пациенти с нарушена бъбречна функция или болни, едновременно лекувани с други лекарствени продукти с нефротоксичен ефект, биха могли да се очакват по-тежки и продължителни прояви на миелотоксичност. По тази причина е необходимо внимателно контролиране на бъбречните функционални параметри преди и по време на терапията. По правило, курсовете на лечение с Carboplatin трябва да се провеждат не по-често от веднъж месечно. След прилагане на Carboplatin се наблюдава тромбоцитопения, левкопения или анемия. Препоръчва се седмично определяне на броя клетки в периферната кръв по време на и след терапия с Carboplatin. Комбинацията му с други миелосупресивни лекарствени продукти трябва да се планира много внимателно по отношение дозировката и продължителността на лечение, с цел намаляване на кумулативните ефекти. При пациенти с тежка миелосупресия може да се наложи кръвопреливане. Миелосупресията е дозозависима токсичност на Carboplatin.

Carboplatin може да причини гадене и повръщане. Премедикацията с антиеметични лекарствени продукти е полезна за намаляване честотата на тези нежелани лекарствени реакции. Броят и тежестта на повръщанията могат да се намалят и чрез прилагане на Carboplatin като продължителна инфузия за 24 часа или чрез разделяне на дозата в 5 последователни дни, вместо единична инфузия.

Carboplatin може да доведе до бъбречни увреждания. Въпреки, че няма натрупани клинични данни доказващи нефротоксичния ефект на лекарствения продукт, Carboplatin се препоръчва да не се прилага в комбинирано лечение с аминокликозиди или други нефротоксични лекарствени продукти.

Съобщено е за алергични реакции към Carboplatin, подобни на тези наблюдавани след приложение на други лекарствени продукти, съдържащи платина. Те могат да се проявят до няколко минути след приложението и трябва да се овладеят чрез подходяща поддържаща терапия.



Carboplatin "Ebewe" 10 mg/ml

Както и при останалите съединения на платина, така и при прилагане на Carboplatin биха могли да се появят анафилактично-подобни реакции.

Все още липсват достатъчно данни за канцерогенния ефект на Carboplatin, но са налице данни, че лекарствени продукти с подобен механизъм на действие и мутагенност притежават канцерогенно действие.

ЦНС/ототоксичност

Препоръчително е да се прави рутинно неврологично изследване по време на терапия с Carboplatin, особено при пациенти с предхождащо лечение с Cisplatin или при пациенти над 65 годишна възраст. Carboplatin може да има кумулативна ототоксичност. Аудиограма трябва да се прави преди започване и по време на терапия с Carboplatin или ако се проявят нарушения на слуха. Клинично значими нарушения на слуховата функция може да наложат индивидуализиране на дозировката или прекратяване на терапията.

Предпазни мерки

Необходимо е редовно проследяване на броя на кръвните клетки както и редовно провеждане на бъбречни и чернодробни функционални тестове. Препоръчва се определяне броя на кръвните клетки в началото на терапията и след това ежеседмично, с цел установяване на хематологичния спад и оптимално дозиране на Carboplatin.

При използването на много високи дози Carboplatin се съобщава за чернодробна токсичност, свързана с бъбречна токсичност.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

При комбинирано лечение е възможно повишаване на миелотоксичните ефекти на Carboplatin и/или на други миелосупресивни лекарствени продукти.

Същият ефект се получава при комбинирана терапия на Carboplatin с нефротоксични лекарствени продукти. Препоръчва се лекарственият продукт да не се прилага в комбинирано лечение с аминогликозиди или други нефротоксични лекарствени продукти.

При едновременна употреба на Carboplatin и други еметогенни средства или при употребата на Carboplatin при пациенти с предхождаща еметогенна терапия, може да се увеличи броят на повръщанията.

4.6. Бременност и кърмене

Не се препоръчва употребата на Carboplatin при бременни и кърмачки. Не е установена безопасността при приложение на Carboplatin по време на бременност. Предклиничните данни за безопасност са показали ембриотоксичност и тератогенност при плъхове. Carboplatin не трябва да се прилага по време на бременност.



Carboplatin "Ebewe" 10 mg/ml

Не е известно дали Carboplatin се секретира с кърмата, но поради потенциалния риск от сериозни нежелани реакции у кърмачето, ако Carboplatin премине в майчиното мляко, кърменето трябва да бъде преустановено по време на терапията.

Carboplatin е показал мутагенност при "in vivo" и "in vitro" проучвания. Все още липсват достатъчно данни за канцерогенния ефект на Carboplatin, но са налице данни, че лекарствени продукти с подобен механизъм на действие и мутагенност, притежават канцерогенно действие.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Carboplatin може да влоши концентрацията и способността за шофиране и работа с машини.

4.8 . Нежелани лекарствени реакции

Данните за нежеланите лекарствени реакции са обобщени в резултат на проведени проучвания при голям брой пациенти, чието заболяване е било в различен стадий на развитие и с различна прогноза, преди започване на лечението.

Инфекции и паразитози

Нечесто: инфекциозни усложнения.

Кръв и лимфна система

Много често: миелосупресия. Миелосупресията е дозолIMITИРАЩА токсичност на Carboplatin. При прилагане на максимално допустими дози, при приблизително 25% от пациентите се наблюдава тромбоцитопения с понижение на броя на тромбоцитите под $50 \times 10^9/L$. Понижаването обикновено се наблюдава между 14 и 21 ден, като нормалните нива се възстановяват до 35-я ден от началото на терапията. Тежка и продължителна миелосупресия може да се наблюдава при пациенти третирани вече с химиотерапевтични лекарствени продукти, при пациенти над 65 години или при пациенти с нарушена бъбречна функция. При самостоятелно приложение на Carboplatin в препоръчаните дозировки и честота на приложение, миелосупресията обикновено е обратима и не е кумулираща. Клиничните прояви на миелосупресия включват: фебрилитет, инфекциозни усложнения, сепсис/септичен шок, хеморагии.

Левкопения, с най-ниски стойности между 14-28-я ден, се наблюдава при приблизително 14% от пациентите, като възстановяването до нормалните стойности протича по-бавно – до 42 дни от началото на терапията.

При някои пациенти може да се наблюдава понижение в стойностите на хемоглобина.

При приблизително 1/5 от пациентите се наблюдава неутропения, гранулоцити под $1 \times 10^9/L$.



Анемия, с хемоглобинови стойности под 11 g/dl, се наблюдава при над 2/3 от пациентите с измерени нормални стойности преди началото на лечението.

Имунна система

Често са докладвани алергични реакции към Carboplatin, подобни на тези, наблюдавани след приложението на други лекарствени продукти, съдържащи платина, а именно – еритематозен обрив, треска без явна причина, пруритус, уртикария, бронхоспазъм, хипотензия, анафилаксия/анафилактоидни реакции. Те могат да се проявят до няколко минути след приложението и трябва да се овладеят чрез подходяща поддържаща терапия.

В редки случаи е докладвано за ексфолиативен дерматит.

Метаболизъм и електролитни нарушения

Много често: промени във функционалните чернодробни тестове (обикновено от леки до умерени) при около 1/3 от пациентите с измерени нормални стойности преди започване на лечение с Carboplatin. По-често се наблюдават увеличени стойностите на алкалната фосфатаза, отколкото на SGOT, SGPT или общ билирубин. Повечето от тези промени отзвучават спонтанно в хода на лечението.

Необичайно: докладвано е за понижение на серумни електролити (натрий, магнезий, калий и калций) след лечението с Carboplatin, но без клинично значение.

Рядко: случаи на хипонатриемия.

Нервна система

Често: периферни невропатии (4%) след лечение с Carboplatin. В повечето случаи, невротоксичността се ограничава до парестезии и отслабени дълбоки сухожилни рефлексии. Честотата и интензитета на тези нежелани лекарствени реакции е увеличена при възрастни пациенти и при пациенти, предварително лекувани с Cisplatin.

Съществуващата преди лечението с лекарствения продукт парестезия, особено ако е настъпила в резултат на лечение с Cisplatin, може да персистира или да се влоши по време на лечението с Carboplatin.

Препоръчително е да се прави рутинно неврологично изследване по време на терапия с Carboplatin, особено при пациенти с предхождащо лечение Cisplatin или при пациенти над 65 годишна възраст. Carboplatin може да има кумулативна ототоксичност. Аудиограма трябва да се прави преди започване и по време на терапия с Carboplatin или ако се проявят нарушения на слуха. Клинично значими нарушения на слуховата функция може да наложат индивидуализиране на дозировката или прекратяване на терапията.



Carboplatin "Ebewe" 10 mg/ml

Промяна на вкуса.

Рядко: зрителни нарушения (включително временна загуба на зрението). При приложение на високи дози Carboplatin са описани случаи на кортикална слепота при пациенти с увредена бъбречна функция.

Слухови смущения

Много често се наблюдава субклинично намаление на слуха във високочестотния диапазон (4000 – 8000 Hz), установено чрез аудиограма при 15% от пациентите, лекувани с Carboplatin. Само при 1% от болните са отбелязани клинични прояви, изразяващи се най-често с тинитус. При пациенти с предхождащо лечение с Cisplatin и развили загуба на слуха в резултат на лечението, може да се очаква персистиране или влошаване на това явление.

Съдови смущения

Нетипично: кръвоизливи, които обикновено не са с масивен характер.

Гастроинтестинални смущения

При около 15% от пациентите, лекувани с Carboplatin, се наблюдава гадене без повръщане; при половината – повръщане, като при 1/5 от тях повръщането е било обилно. Обичайното гадене и повръщане отзвучават до 24 часа и обикновено се повлияват от антиеметични лекарствени продукти. При 1/5 от пациентите не са били отчетени прояви на гадене и повръщане. При прилагане на Carboplatin са описани още мукозит, диария, обстипация и коремна болка.

Кожни и субкутантни тъканни нарушения

Често: алопеция.

Мускулноскелетни, съединителнотъканни и костни нарушения

Често: астения.

Бъбречни нарушения

Нефротоксичността не е дозлимитираща токсичност и не се изискват превантивни мерки, като хидратиране с голям обем течности или форсирана диуреза. Въпреки това, може да се отчете повишена концентрация на кръвна урея или серумен креатинин. Може да се наблюдава бъбречна функционална недостатъчност с понижаване на креатининовия клирънс под 60 ml/min. При пациенти, които са с прекарано бъбречно функционално заболяване преди началото на терапията с Carboplatin, се наблюдава по-честа и по-тежка нефротоксичност. Не е изяснена ползата от евентуалното хидратиране спрямо този ефект, но при отчитане на значителни промени в бъбречните функционални тестове се налага понижаване на дозировката и преустановяване на лечението.



Carboplatin "Ebewe" 10 mg/ml

Рядко: хемолитично-уремичен синдром.

Рядко: остра бъбречна недостатъчност.

Общи нарушения и увреждания на мястото на приложение

Често: наблюдава се втрисане и тръпки.

Описани са случаи на миалгия/артралгия, сърдечна недостатъчност, мозъчно-съдови нарушения и реакции на мястото на приложение.

4.9. Предозиране

Предозиране може да доведе до развитие на бъбречно и чернодробно увреждане или миелосупресия. При предозиране е необходимо прилагане на симптоматично и поддържащо лечение. Не е известен специфичен антидот срещу Carboplatin. Хемодиализа, направена до 3 часа след предозирането, е единственото ефикасно средство, макар и с частичен ефект, поради бързото и лесно свързване на платината с плазмените протеини.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: L01X A 02

Carboplatin е антинеопластичен лекарствен продукт и действа цитотоксично. Неговата активност е доказана в клинични проучвания при миши и човешки клетъчни култури. Carboplatin проявява подобна на платината активност по отношение на широк спектър тумори. Клиничните проучвания показват качествено подобни начини на действие на Carboplatin и Cisplatin. Carboplatin, подобно на Cisplatin, индуцира промени в суперспираловидната конформационна структура на ДНК. Carboplatin притежава биохимични свойства подобни на тези на Cisplatin, като преимуществено предизвиква образуване на единични и двойни връзки между ДНК-веригите.

5.2. Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение, максималната плазмена концентрация и AUC-стойността на непроменената карбоплатина, ултрафилтрираната платина и общото съдържание на платина са пропорционални на приложената доза.

4-дневно последователно прилагане на Carboplatin не предизвиква акумулиране на платина в плазмата. След интравенозно приложение, отчетените стойности на $t_{1/2}$ на ултрафилтрираната непроменена платина и Carboplatin са приблизително 6 и 1,5 часа. По време на първоначалната фаза, по-голяма част от ултрафилтрираната непроменена платина е представена като Carboplatin. $t_{1/2}$ на тоталната плазмена платина е 24 часа. Приблизително 87% от плазмената платина се свързва с плазмените протеини до 24-ия час след приложението.



Carboplatin "Ebewe" 10 mg/ml

Carboplatin се елиминира главно чрез бъбреците. 70% от приложената доза се открива в урината до 24 часа. По-голяма част от лекарствения продукт се елиминира през първите 6 часа.

Общият клирънс и бъбречният клирънс на ултрафилтрираната платина в урината, корелира със степента на гломерулната филтрация. Елиминирането на Carboplatin зависи главно от гломерулната филтрация.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Carboplatin притежава ембриотоксичен и тератогенен ефект по отношение на плъхове. (Виж раздел 4.6. "Бременност и кърмене"). Carboplatin е показал мутагенност при "in vivo" и "in vitro" изследвания. Все още липсват достатъчно данни за канцерогенния ефект на Carboplatin, но са налице данни, че лекарствени продукти с подобен механизъм на действие и мутагенност, притежават канцерогенно действие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Списък на помощните вещества

Вода за инжекции.

6.2. Несъвместимости

Алуминий реагира с Carboplatin като предизвиква формиране на преципитати и загуба на биологичната му активност. Поради това за приготвяне и приложение на Carboplatin не трябва да се употребяват игли, спринцовки, катетри и други изделия за интравенозна апликация, които съдържат алуминий. Преди приложение разтворът трябва да се провери визуално за наличие на частици или промяна в оцветяването.

6.3. Срок на годност

18 месеца

6.4. Специални условия на съхранение

Съхранява се при температура под 25°C, на защитено от светлина място. След разреждане с 5% разтвор на глюкоза доказаната химична и физична стабилност при употреба е 24 часа при температура 2-8°C. От микробиологична гледна точка, лекарственият продукт трябва да се използва незабавно. В случай, че лекарственият продукт не се използва незабавно, ползвателят е отговорен за времето и условията на съхранението му преди употреба, които нормално не трябва да превишават 24 часа, при температура между 2-8°C, освен в случай, че разтварянето/разреждането е осъществено в контролирани и валидирани асептични условия.



Carboplatin "Ebewe" 10 mg/ml

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Стъклени флакони клас I (Ph. Eur) със запушалки от хлорбутил.
Съдържание: 5 ml (50 mg), 15 ml (150 mg) и 45 ml (450 mg)

6.6. Инструкции за употреба

Да се следват указанията на работа с цитотоксични лекарствени продукти!

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach
Austria

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

R-9900409/29.12.1999

9. ДАТА НА ПЪРВОТО/ПОДНОВЕНОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНО) РЕВИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Септември, 2004 г.

