

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Ириноплат

Торговое наименование препарата: Ириноплат

Международное непатентованное наименование (МНН): карбоплатин

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав:

1 мл препарата содержит:

Действующее вещество: карбоплатин (в пересчете на 100% вещество) 10,0 мг

Вспомогательное вещество: вода для инъекций до 1,0 мл.

Описание: Прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, алкилирующее соединение.

Код АТХ: L01XA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Карбоплатин представляет собой комплексное соединение, содержащее тяжелый металл платину. Основным механизмом действия данного препарата обусловлен образованием сшивок между соседними парами оснований гуанина в ДНК, что приводит к подавлению синтеза нуклеиновых кислот и гибели клеток. Гидратация карбоплатина, в результате которой образуется активная форма (формы) препарата, происходит медленнее, чем гидратация цисплатина. В отличие от цисплатина обладает меньшей нефротоксичностью и ототоксичностью, сильнее угнетает гемопоэз. Вызывает остановку роста и обратное развитие многих видов опухолей. В экспериментальных исследованиях *in vivo* и *in vitro* проявляет мутагенные, эмбриотоксические и тератогенные свойства.

Фармакокинетика.

Слабо связывается с белками крови. $T_{1/2}$ в начальной фазе - 1,1-2 ч, в конечной фазе - 2,6-5,9 ч; объем распределения – 16 л. Выводится почками (при КК 60 мл/мин и более в течение 12 ч выводится 65 % дозы, за 24 ч - 71 %). Метаболизируется путем гидролиза с образованием активных соединений, которые взаимодействуют с ДНК. Связь с белками плазмы - очень низкая. Платина, высвобождающаяся из карбоплатина, необратимо связывается с белками плазмы и медленно выводится с минимальным $T_{1/2}$ – 5 суток.

Показания для применения:

- рак яичника (первичное лечение в составе комбинированной химиотерапии и вторичное - паллиатив на поздних стадиях),
- герминогенные опухоли мужчин и женщин,
- злокачественные опухоли головы и шеи,
- рак легкого,
- рак шейки и тела матки,
- переходно-клеточный рак мочевого пузыря.

Противопоказания

- гиперчувствительность к карбоплатину и другим платиносодержащим соединениям,
- выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина равен или ниже 15 мл/мин),
- обильные кровотечения,
- выраженная миелосупрессия,
- беременность и период лактации,
- детский возраст (безопасность и эффективность изучена недостаточно).

С осторожностью

Карбоплатин следует применять с осторожностью при:

- острых инфекционных заболеваний вирусной, грибковой или бактериальной природы (в т.ч. ветряная оспа, опоясывающий лишай);
- нарушениях слуха;
- угнетение костномозгового кроветворения (в т.ч. на фоне сопутствующей лучевой или химиотерапии);
- предшествующей терапии нефротоксическими препаратами, например, цисплатином;
- поствакцинальном периоде.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Карбоплатин может нанести вред плоду в случае применения у беременной женщины. В экспериментах на крысах карбоплатин проявлял эмбриотоксическое и тератогенное действие при применении в период органогенеза. Клинических исследований по применению препарата у беременных женщин не проводилось.

Безопасность применения карбоплатина при беременности не установлена. Мужчины и женщины, принимающие карбоплатин, должны быть предупреждены о потенциальном риске развития нежелательных явлений со стороны репродуктивной системы. Женщины репродуктивного возраста должны быть предупреждены о потенциальном риске развития

нежелательных явлений со стороны репродуктивной системы. Женщины репродуктивного возраста должны быть тщательным образом проинформированы о потенциальном вреде для плода в случае возникновения беременности во время терапии карбоплатином.

Назначение карбоплатина во время беременности противопоказано.

Применение при грудном вскармливании

Неизвестно, проникает ли карбоплатин в грудное молоко. Во избежание потенциального вреда для ребенка рекомендуется прекратить грудное вскармливание во время терапии карбоплатином.

Фертильность

При применении антинеопластических препаратов возможно развитие гонадосупрессии с последующими аменореей или азооспермией. Эти нежелательные эффекты зависят от дозы и продолжительности приема препарата и могут быть необратимыми. Так как антинеопластические препараты чаще всего применяются в комбинации, затруднительно оценить гонадосупрессивный эффект отдельно взятого препарата.

Мужчинам репродуктивного возраста рекомендуется применять эффективные методы контрацепции во время терапии карбоплатином, а также в течение 6 месяцев после прекращения лечения. Мужчины должны быть проконсультированы по вопросу криоконсервации спермы до начала лечения карбоплатином из-за возможного развития необратимого бесплодия.

Способ применения и дозы

Ириноплат может применяться как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами. Препарат вводится внутривенно в следующих дозовых режимах:

- 300 - 400 мг/м² в/в капельно в течение 15-60 мин или в виде 24-часовой инфузии;
- 100 мг/м² в/в капельно в течение 15-60 мин ежедневно в течение 5 дней.

Введения карбоплатина 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 на момент следующего введения.

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

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

- для пациентов, у которых наблюдаются симптомы умеренной или тяжелой гематологической токсичности (т.е. количество тромбоцитов и нейтрофильных лейкоцитов меньше 50000 и 500/мкл соответственно), следует рассмотреть возможность

снижения дозы - как в случаях монотерапии, так и в комбинированных схемах лечения - на 25%;

— у пациентов с симптомами нарушения функции почек (КК < 60 мл/мин) возрастает риск развития токсических эффектов карбоплатина, поэтому дозу карбоплатина следует снизить следующим образом:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемая доза карбоплатина (мг/м²)
41-59	250
16-40	200

При наличии факторов риска, таких как, например, проводимые ранее курсы миелосупрессивной терапии и/или возраст более 65 лет, рекомендуется снижение дозы на 20-25 %; осторожное применение карбоплатина рекомендуется так же в случае если пациент ранее проходил лечение нефротоксическими препаратами, такими как цисплатин.

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 карбоплатина от времени (AUC в мг/мл × мин):

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

Желательное значение AUC	Режим химиотерапии препаратом Иринолат	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

Содержимое флакона следует растворять непосредственно перед употреблением в стерильной воде для инъекций, 5 % растворе декстрозы или 0,9 % растворе натрия хлорида до конечной концентрации 1,0-0,5 мг/мл. Приготовленный раствор необходимо использовать в течение 8 часов.

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, продолжающейся до 24 часов или дольше. Риск рвотного эффекта может быть снижен при проведении профилактической терапии противорвотными средствами. В ряде случаев могут наблюдаться и другие виды нежелательных воздействий на желудочно-кишечный тракт, такие как воспаление слизистой оболочки рта, диарея, запор 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 почек:

может наблюдаться временное повышение концентраций креатинина и мочевины в сыворотке крови. Могут наблюдаться острые поражения почек. 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 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.

Со стороны органа 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. 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 гепатобилиарной системы:

может наблюдаться временное повышение активности аспартатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы, концентрации билирубина в сыворотке крови. У пациентов, получавших высокие дозы карбоплатина с аутологической трансплантацией костного мозга, наблюдались значительные нарушения функции печени.

Местные реакции:

Боль в месте введения, аллергические реакции.

Прочие побочные эффекты:

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

Передозировка

Специальные антидоты, применяемые в случае передозировки карбоплатина, не известны.

При передозировке возможно усиление дозозависимых побочных реакций.

Лечение симптоматическое.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами.

Не рекомендуется назначать одновременно с другими препаратами, оказывающими миелосупрессивное, нефротоксическое или нейротоксическое действие.

Усиливает (взаимно) нефротоксичность аминогликозидов и других нефротоксичных препаратов.

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 препарата, основного заболевания и др. факторов).

Особые указания

- Введение Ириноплата 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 Ириноплат 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 Ириноплата должны соблюдаться все обычные инструкции, принятые для применения цитотоксических препаратов.
- При наличии сопутствующего асцита или экссудативного плеврита повышается токсичность карбоплатина.
- Последующие дозы Ириноплата не рекомендуется вводить до тех пор, пока содержание тромбоцитов не достигнет 100 тыс./мкл, а нейтрофилов - 2 тыс./мкл.
- У больных с развившейся тромбоцитопенией на фоне приема карбоплатина необходимо соблюдать особые меры предосторожности для предотвращения кровотечений и кровоизлияний: осторожность при выполнении инвазивных процедур; регулярный осмотр мест в/в введения препарата, кожи и слизистых оболочек на предмет кровотечений и кровоизлияний; ограничение частоты венопункций и отказ от в/м инъекций; анализ мочи, рвотных масс, кала и секретов на скрытую кровь; осторожность при применении зубных щеток и нитей, зубочисток, безопасных бритв и ножниц; профилактика запора; предотвращение падений или др. травм; избегать приема этанола и АСК.

- Необходимо избегать контактов с больными бактериальными инфекциями, особенно на фоне развившейся лейкопении.
- При повышении температуры тела или появлении озноба, кашля или охриплости голоса, болей в нижней части спины или боку, болезненного или затрудненного мочеиспускания следует немедленно обратиться к врачу.
- Во время лечения не рекомендуют проводить вакцинацию пациентов или членов их семей, а также необходимо избегать контактов с людьми, получавшими вакцину против полиомиелита, или носить защитную маску.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Учитывая, что при применении Ириноплата у больных могут возникнуть периферическая нейропатия, нарушения зрения и цветовосприятия, на время введения препарата следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами и выполнения других работ, требующих концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл.

Первичная упаковка лекарственного препарата.

По 5 мл, 15 мл, 25 мл, 45 мл или 60 мл препарата в стеклянные флаконы типа I, герметично укупоренные бромбутиловыми пробками, и закрытые алюминиевыми колпачками типа «flip-off». На каждый флакон наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата. По 1 флакону с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку.

От 2 до 100 флаконов с препаратом и с равным количеством инструкций помещают в коробку из картона для потребительской тары (для стационаров). На коробку из картона наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеящиеся. Коробки из картона помещают в групповую упаковку.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре от 15 до 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Не замораживать!

Срок годности

2 года.

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

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

Акционерное общество «Фармасинтез-Норд», Россия

г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А

Организация, принимающая претензии потребителей

Акционерное общество «Фармасинтез-Норд», Россия

194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н