

Кратка характеристика на продукта

12.09.2001 г.

ЦИКЛОПЛАТИН® 50
прах за инфузионен разтвор

1 Търговско име на лекарствения продукт

ЦИКЛОПЛАТИН 50
Cycloplatin 50

2 Качествен и количествен състав

Лекарствено вещество:

Всеки флакон съдържа 50 mg carboplatin.

3 Лекарствена форма

Прах за инфузионен разтвор

4 Клинични данни

4.1 Показания

Лекарственият продукт се прилага при малигнени тумори на яйчиците, тестисите, главата и шията, дребноклетъчен и недребноклетъчен карцином на белия дроб или карцином на пикочния мехур. Може да се прилага и в комбинация с цисплатина и/или когато цисплатината е противопоказана, включително и при случаи на бъбречна недостатъчност.

4.2 Дозировка и начин на употреба

ЦИКЛОПЛАТИН® се прилага изключително венозно, под формата на интравенозна инфузия.

При праха за инфузионен разтвор, съдържанието на флакона трябва да се разтвори непосредствено преди употреба, както следва:

ЦИКЛОПЛАТИН® 50 се разтваря в 5 ml вода за инжекции. Получава се разтвор, съдържащ 10mg лекарствено вещество в 1ml, който може да се доведе до обем по избор, за да се получи необходимата дозировка.

ЦИКЛОПЛАТИН® е препоръчително да се прилага, разтворен в 500 ml 5% разтвор на глюкоза за 20 до 60 min като краткосрочна интравенозна инфузия, без необходимост от хидратиране на пациентите. Обичайната доза при възрастни с нормални бъбречни функции е 350 mg/m² телесната повърхност, като единична доза или като 5 дози прилагани в пет последователни дни, като моно- и полихимиотерапия с четири седмичен интервал на прилагане. Общата доза и времето за прилагане трябва да се променят при пациенти с повишени рискови фактори (когато терапията е предложена от приемане на миеломосупресивни лекарствени продукти, лъчетерапия; пациентите са в напреднала възраст или имат влошено здравословно състояние).

Комбинирането с лекарствени продукти, повишаващи миеломотоксичността, нефротоксичността и ототоксичността изисква промяна в режима на прилагане. Препоръчително е да се определи максималното ниво на спад на хематологичните показатели при първите курсове на лечение с ЦИКЛОПЛАТИН®, като се имат предвид резултатите от едноседмично проследяване на кръвните и бъбречни показатели. Препоръчителни са и периодични неврологични прегледи.

Дозировка при пациенти с нарушени бъбречни функции

Дозировката на карбоплатината трябва да се редуцира и съобрази с гломерулната филтрация при пациенти с нарушени бъбречни функции (креатининов клирънс под 60ml/min). От изключителна важност са пълните изследвания на бъбречните функции, хематологичните показатели (кръвни клетки и тромбоцити). В случай на гломерулната филтрация от 30 до 60 ml/min, карбоплатината трябва да се прилага в зависимост от началните стойности на тромбоцитите:

Начални стойности на тромбоцитите

> 200 000/ml

ЦИКЛОПЛАТИН®

обща дозировка 450 mg

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложено към
разрешение за употреба № 11-898 0/14.05.04

652/09.03.04 *Maid*



Кратка характеристика на продукта

ЦИКЛОПЛАТИН® 50
прах за инфузионен разтвор

12.09. 2001 г.

< 100 000 - 200 000/μl

обща дозировка 300 mg

В случаи на гломерулна филтрация под 15 ml/min ЦИКЛОПЛАТИН® не трябва да се прилага.

Индивидуално адаптиране на дозировката може да се постигне като се използва формулата на Calvert:

$$\text{Dose (mg)} = \text{AUC} \times (\text{GFR} + 25)$$

- където GFR в ml/min е дебита на гломерулната филтрация, а AUC в mg/ml x min площ под кривите на концентрациите във времето;
- формулата на Calvert изчислява тоталната доза в mg, а не в mg/m²;
- референтния метод за определяне на дебита на гломерулната филтрация (GFR) се състои в измерване на клирънса на EDTA, маркирана с Cr⁵¹ (включва манипулация с радиоактивни продукти);
- с помощта на предсказващия метода на Jelliffe, се отчита възрастта, пола, плазмената креатинемия (Pcr) и се определя креатининовия клирънс (Clcr):

$$\text{GFR (мъже) Clcr} = \frac{98 - 16(\text{възраст} - 20) / 20}{\text{Pcr (mg / 100ml)}}$$

$$\text{GFR (жени)} = 0,9 \times \text{GFR (мъже)}$$

- AUC е функция на евентуално предшествващо лечение и на самата терапевтична схема, в която карбоплатината се използва самостоятелно или в комбинация;
- AUC е 5 - 7 mg/ml/min при нелекувани болни и 4 - 6 mg/ml/min при лекувани болни;

4.3 Противопоказания

ЦИКЛОПЛАТИН® е противопоказан при:

- пациенти с повишена чувствителност към цисплатина или други съставки, съдържащи платина;
- пациенти с тежка миелосупресия и/или изразена кръвозагуба;
- пациенти с вече проявени бъбречни нарушения (клирънс под 15 ml/min).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки

Специални предупреждения

Карбоплатина трябва да бъде прилаган само под ръководството на лекар, който има опит при използването на противоракови химиотерапевтични лекарствени продукти, съдържащи платина.

Дозировката при пациенти с нарушени бъбречни функции трябва да бъде сериозно променена (виж по-горе: *Дозировка при пациенти с нарушени бъбречни функции*).

Вече приготвеният разтвор за инфузия трябва да е защитен от светлина по време на прилагането му. Поради опасност от преципитация, трябва да се избягва приложението на консумативи, съдържащи алуминий.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Едновременното прилагане на карбоплатината в други миелосупресивни терапевтични схеми, може да усилва миелосупресивния ефект.

Карбоплатината засилва проявите на невротоксичност или ототоксичност при пациенти, вече лекувани с цисплатина.

Едновременното лечение с нефротоксични лекарствени продукти може да засили токсичния ефект на карбоплатината върху бъбречния клирънс.



Кратка характеристика на продукта

ЦИКЛОПЛАТИН® 50
прах за инфузионен разтвор

12.09. 2001 г.

Като се има предвид, че карбоплатината подтиска нормалните защитни механизми, имунния отговор към ваксини от убити вируси може да бъде слаб.

Едновременното прилагане на ваксини, съдържащи живи вируси може да доведе до репликация на вирусната ваксина и засилване на нежеланите реакции към нея или намаляване на имунния отговор към ваксината. Имунизациите трябва да се провеждат внимателно, въз основа на хематологични изследвания и под контрол на опитен онколог.

4.6 Бременност и кърмене

ЦИКЛОПЛАТИН® е противопоказан при бременност. При предклиничните изпитвания с животни е установен тератогенен и ембриотоксичен ефект на карбоплатината.

Лечението с ЦИКЛОПЛАТИН® също е противопоказно при кърмене и лактация, поради опасност от преминаване на лекарственото вещество в кърмата.

Жените в репродуктивна възраст трябва да бъдат информирани да предприемат ефективни противозачатъчни мерки.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Способността за шофиране и работа с машини може да бъде повлияна от нежелани лекарствени реакции (виж по-долу). Пациентите, които не са хоспитализирани трябва да работят с машини само след консултация с лекуващия ги лекар.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Хематологични

Основната нежелана реакция е миелосупресията, която е най-често обратима, но ограничава прилаганата дозировка. Максималната доза на поносимост е в граници от 320 до 500 mg/m². Миелосупресията е тясно свързана с бъбречния клирънс на карбоплатината. При пациенти с нарушени бъбречни функции или лекувани едновременно и с други потенциално нефротоксични лекарствени продукти се проявява по-честа и по-продължителна миелотоксичност. Следователно бъбречните функции трябва да се следят внимателно преди и по време на терапията.

Максималните прояви на тромбоцитопения, левкопения и/или анемия са от 14-ия до 25-ия ден след приемане на карбоплатината. Хематологичните изследвания по време и след края на терапията са задължителни. Комбинираното прилагане на карбоплатина с други миелосупресори трябва да се осъществява внимателно, като се прецизират дозировката и продължителността на терапията.

Гастроинтестинални

При някои пациенти карбоплатината предизвиква гадене и повръщане, които отзвучават след около 24 часа. Честотата и интензивността на нежеланите реакции може да се редуцира успешно чрез предварителното приемане на антиеметици от типа на 5-НТ₃-блокери, наричани сетрони (setron), в това число лекарствените продукти ondansetron, granisetron или tropisetron. Други често наблюдавани стомашно-чревни реакции са диария и запек.

Бъбречни

Нефротоксичността на карбоплатината е значително по-ниска, сравнена с цисплатината, следователно не са необходими специални предпазни мерки като хидратация с големи количества течност или засилена диуреза. Възможно е инцидентно подтискане на бъбречни функции, изразено в увеличаване на серумните нива на уреата и креатинина. Честотата и степента на нефротоксичност могат да се засилят при пациенти, страдащи от бъбречна недостатъчност преди началото на терапията.

Хиперурекемия се наблюдава при 20% от пациентите. Могат да се използват някои антиуратни агенти, например Allopurinol, като профилактично средство или при лечение на нежеланите реакции.

Сетивни органи



Кратка характеристика на продукта

ЦИКЛОПЛАТИН® 50
прах за инфузионен разтвор

12.09. 2001 г.

Възможни са преходни визуални нарушения, понякога включително преходна загуба на зрението, това обикновено е свързано с лечение с високи дози карбоплатина при пациенти с увредена бъбречна функция. Ототоксичността с клинични прояви се наблюдава най-често като шум в ушите при около 1% от пациентите. Слухът при пациенти, провеждали преди това терапия с цитостатици може дори да се влоши. Аудиологичните прегледи са препоръчителни преди започването на терапията и/или по време на провеждането и.

Неврологични

Невротоксичност се наблюдава при около 5% от пациентите и се ограничава най-често с парестезия и ограничаване на рефлекторните функции на сухожилията. Честотата и степента на тези нежелани реакции се увеличава при пациенти, лекувани преди това с цисплатина.

Серумни електролити

След лечение с карбоплатина се наблюдава намаляване на серумните натрий, калий, калций и магнезий, но не са докладвани достатъчно тежки изменения, които да причинят появата на клинични белези или симптоми.

Други

Отклонения в чернодробните показатели се наблюдават при около 30% от пациентите с нормални начални нива, тези отклонения обикновено отшумяват сами в курса на лечението.

Редки нежелани реакции като алоpecia, треска, промяна на вкуса и студени вълни са наблюдавани без доказани инфекции или алергични реакции, подобно, както след приемане на други лекарствени продукти, съдържащи платина.

Алергични реакции са наблюдавани след приемане на карбоплатина, подобно както и при други платина-съдържащи продукти. Наблюдават се няколко минути след приемането и могат да се преодолеят, чрез съответна поддържаща терапия. Симптоматиката може да се ограничи, чрез приемането на адреналин, кортикостероиди и антихистаминови лекарствени продукти.

4.9 Предозиране

Предозирането с карбоплатина може да се изрази с ограничена костно-мозъчна или чернодробна токсичност. Карбоплатината няма специфичен антидот. Кръвопреливането или трансплантация на костен мозък при специални случаи може да бъде ефективна мярка за преодоляване на нежелани хематологични реакции.

5 Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: цитостатик
АТС код: L01XA 02

Лекарственото вещество на ЦИКЛОПЛАТИН® е cis-diamine-cyclobutandicarboxylplatinum комплекс (Carboplatin, CBDCA).

Макар че механизмът на действие не е окончателно изяснен, предполага се, че действа подобно на бифункционалните алкилиращи агенти чрез възможно кръстосано свързване и нарушаване функцията на ДНК.

5.2 Фармакокинетични свойства

Циклоплатин® се прилага интравенозно, при което се наблюдава бързо биоразпределение на карбоплатината извън сърдечно-съдовата система с двуфазен спад на плазмените концентрации и бавна фаза на елиминиране. Афинитетът на карбоплатината към плазмените белтъци се развива бавно. Основната част от свободната платина е под формата на неметаболизирана карбоплатина. В началната



Кратка характеристика на продукта

ЦИКЛОПЛАТИН® 50
прах за инфузионен разтвор

12.09. 2001 г.

фаза от курса на лечението (от 0 до 6-ия час) около 20 до 25% от карбоплатината се е свързала с пазмените белтъци, а след около 24 часа - 30 до 50% от карбоплатината. Карбоплатината се отделя основно чрез урищата (гломерулна филтрация). В течение на първите 24 часа от 60 до 80% от приетата платина се отделя, като основната част се отделя през първите 6 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Острата токсичност на ЦИКЛОПЛАТИН® е изследвана при мишки и плъхове. Получените резултати са сравними с литературните.

Изследванията за хронична токсичност са извършени на кучета, а органовата токсичност - на мишки и плъхове. Сходни прояви на хематотоксичност със симптоми на тромбоцитопения и левкопения са установени и при трите животински вида. След прилагането на карбоплатината не се наблюдават съществени промени в кръвната картина. Нефротоксичността като една от най-сериозните органотоксичности, наблюдавани след приемане на платина-съдържащи цитостатици, не е потвърдена от предклиничните *in vitro* и *in vivo* проучвания.

6 Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

ЦИКЛОПЛАТИН® 50 съдържа citric acid, anhydrous, 25mg и sodium hydroxide до pH 5.7-5.9

6.2 Физико-химични несъвместимости

ЦИКЛОПЛАТИН® трябва да се пази от светлина. Лекарственото вещество е светлочувствително. Цитостатиците, съдържащи платина не трябва да са в контакт с алуминий или сяра.

6.3 Срок на годност

3 години в опаковки с ненарушена цялост.

Лекарственият продукт е химически и физически стабилен след разтваряне в 5% разтвор на глюкоза за 24 часа при температура до 25°C, защитен от светлина.

От микробиологична гледна точка разтворът трябва да се използва непосредствено след приготвяне, ако не може да се използва веднага, то потребителят е отговорен за времето и условията на съхранение на лекарствения продукт след разтваряне и разреждането му преди употреба, като времето за съхранение не трябва да превишава 24 часа при 2-8°C, защитен от светлина. Разреждането трябва да се извършва при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25°C и да се пази от светлина!

6.5 Данни за опаковката

Единична опаковка

Пломбиран флакон от тъмно стъкло (20ml за 50mg концентрация и 50ml за 200mg концентрация), гумена запушалка, алуминиева капачка или алуминиева капачка с полипропиленова защитна капачка, листовка, картонена кутия.

Групова опаковка

Пломбиран флакон от тъмно стъкло (20ml за 50mg концентрация, и 50ml за 200mg концентрация), гумена запушалка, алуминиева капачка или алуминиева капачка с полипропиленова защитна капачка, фиксатор, листовка, картонена кутия.

Големина на опаковката:

ЦИКЛОПЛАТИН® 50: 1 или 10 флакона



Кратка характеристика на продукта

Цеклоплатин® 50
прах за инфузионен разтвор

12.09.2001 г.

7 Име и адрес на производителя и притежателя на разрешението за употреба

PLIVA - Lachema a.s.

Karásek 1

621 33 Brno

Czech Republic

8 Регистрационен № в регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ

9800296/13.10.1998 г.

9 Дата на първото разрешаване за употреба на лекарствения продукт

13.10.1998 г.

10 Дата на последна актуализация на текста

12.09.2001 г.

