

МНН

Карбоплатин

Лекарственная форма

концентрат для приготовления раствора для инфузий

Химическое название

диамин [1, 1 - циклобутандикарбоксилат] платина

Описание

Кристаллический порошок. Растворим в воде до концентрации 14 мг/мл, рН 1% раствора 5-7, практически нерастворим в этаноле, ацетоне и диметилацетамиде.

Фармакологическое действие

Противоопухолевое средство алкилирующего действия. Относится к группе производных Pt, образует "сшивки" между соседними парами оснований гуанина в ДНК, что приводит к подавлению синтеза нуклеиновых кислот и гибели клеток. 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. Pt, высвобождающаяся из карбоплатина, необратимо связывается с белками плазмы и медленно выводится с минимальным T_{1/2} - 5 сут.

Показания к применению

Рак яичников (первичное лечение в составе комбинированной химиотерапии и вторичное - паллиатив на поздних стадиях), герминогенная опухоль яичек (семинома) и яичников, меланома, опухоли головы и шеи, рак легкого (мелкоклеточный и немелкоклеточный), рак шейки и тела матки, рак мочевого пузыря, саркома мягких тканей.

Противопоказания

Гиперчувствительность, ХПН, кровоточащие опухоли, тяжелое угнетение костномозгового кроветворения, беременность, период лактации.

С осторожностью

Острые инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы (в т.ч. ветряная оспа, опоясывающий лишай), нарушения слуха; угнетение костномозгового кроветворения (в т.ч. на фоне сопутствующей лучевой или химиотерапии), поствакцинальный период.

Режим дозирования

Вводят только в/в капельно (в течение 15-60 мин). Взрослым: 1) 300-400 мг/кв.м поверхности тела, повторно вводят не ранее чем через 4 нед. При КК 41-59 мл/мин рекомендуемая начальная доза - 250 мг/кв.м, 16-40 мл/мин - 200 кв.м; 2) 100 мг/кв.м ежедневно в течение 5 дней, с повторением курса каждые 4-5 нед; 3) 150 мг/кв.м 1 раз в неделю в течение 4 нед, затем - перерыв 6 нед. В случае предшествующего лечения миелосупрессивными ЛС дозу снижают на 20-25%.

Коррекция режима дозирования зависит от числа нейтрофилов и тромбоцитов:

нейтрофилы более 2 тыс./мкл и тромбоциты более 100 тыс./мкл вводят 125% от предыдущей дозы; нейтрофилы 0.5-2 тыс./мкл и тромбоциты 50-100 тыс./мкл - 100% от предыдущей дозы;

нейтрофилы менее 500/мкл и тромбоциты менее 50 тыс./мкл - 75% от предыдущей дозы.

При опухолях яичка и раке молочной железы - по 1200-2100 мг/кв.м в течение 1-24 ч. В случае предшествующего лечения миелосупрессивными ЛС или лучевой терапии у больных с тяжелым общим состоянием рекомендуемая начальная доза - 300-320 мг/кв.м.

У больных пожилого возраста могут потребоваться более низкие дозы.

Содержимое флакона следует растворять непосредственно перед употреблением в стерильной воде для инъекций, 5% растворе декстрозы, 0.9% растворе NaCl до конечной концентрации (10 мг/мл). Приготовленный раствор необходимо использовать в течение 8 ч.

Побочное действие

Со стороны органов кроветворения: миелосупрессия (дозозависимая, иногда требующая заместительной гемотрансфузии) - тромбоцитопения, лейкопения, анемия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота (можно предотвратить предварительным назначением противорвотных ЛС), запоры или диарея, снижение аппетита, стоматит, нарушение функции печени.

Со стороны нервной системы: астения, периферическая полиневропатия, парестезии, снижение глубоких сухожильных рефлексов, снижение остроты зрения и слуха, изменение вкуса.

Со стороны мочеполовой системы: нарушение функции почек - повышение концентрации мочевины в сыворотке крови, гиперкреатининемия, азооспермия, аменорея.

Со стороны водно-электролитного обмена: гипомагниемия, гипокалиемия, гипокальциемия.

Аллергические реакции: озноб, кожная сыпь, крапивница, зуд, анафилактоидные реакции, редко - бронхоспазм.

Местные реакции: боль в месте введения.

Прочие: повышение склонности к инфекционным заболеваниям, кровотечениям, гипертермия, алоpecia, снижение АД.

Взаимодействие

Не рекомендуется назначать одновременно с др. ЛС, оказывающими миелосупрессивное, нефротоксическое или нейротоксическое действие.

Усиливает (взаимно) нефротоксичность аминогликозидов и др. нефротоксичных ЛС.

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 карбоплатина возможно только под наблюдением врача, имеющего опыт проведения химиотерапии.

Перед началом лечения и в ходе него необходимо контролировать функцию почек, картину периферической крови, неврологический статус, проводить аудиометрию.

При наличии сопутствующего асцита или экссудативного плеврита повышается токсичность карбоплатина.

Последующие дозы карбоплатина 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.

Иглы или наборы для в/в вливания не должны содержать элементов, сделанных из Al3+. При соприкосновении карбоплатина с Al3+ образуется черный осадок Pt.

Женщины репродуктивного возраста, получающие терапию карбоплатином, должны применять надежные методы контрацепции.