

09/10/03
1

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ	
МИНИСТЕРСТВОТО НА ЗДРАВЕТО	
ИДЕНТИФИКАЦИОНЕН № П-8164/04.11.07	
673/23.09.03	<i>Мичур</i>

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

PARAPLATIN®

1. **Търговско име на лекарствения продукт**
Paraplatin®
Параплатин

2. **Количествен и качествен състав**

Флакони, съдържащи 10 mg/1 ml x 5ml, x 15ml carboplatin.

3. **Лекарствена форма**

Стерилен от безцветен до жълт воден разтвор за инжектиране.

4. **Клинични данни**

4.1 **Показания**

Параплатин е показан за лечението на напреднал карцином на яйчника от епителен произход.

Параплатин е показан за лечение на дребноклетъчен и недребноклетъчен карцином на белия дроб и сквамозноклетъчен карцином на главата и шията.

Параплатин е показан също в комбинация с други агенти при пациенти с напреднал преходно-клетъчен карцином на пикочния мехур. Значими резултати са наблюдавани при лечение с Параплатин на карцином на цервикса на матката.

4.2 **Дозировка и начин на приложение**

Параплатин трябва да се въвежда единствено интравенозно. Препоръчителната доза Параплатин при предварително нелекувани възрастни пациенти с нормална бъбречна функция е 400mg./кв.м., като единична интравенозна доза, въведена чрез 15-60мин. инфузии.



Терапията с Параплатин не трябва да се повтаря четири седмици след предишния параплатинов курс на лечение и/или когато броя на неутрофилните клетки е под 2000/куб.мм, а броя на тромбоцитите е под 100000.

Препоръчва се редуциране на дозата с 20-25%, при пациенти с рискови фактори като предварителна миелосупресивна терапия и увредено общо състояние (теста ECOG - Zubrod 2-4 или Карновски под 80). При пациенти над 65г дозировката зависи от общото състояние. Препоръчва се седмично определяне на хематологичния статус при началния курс на терапия с цел определяне на дозата при последващи курсове.

УВРЕДЕНА БЪБРЕЧНА ФУНКЦИЯ

Пациенти с креатининов клирънс под 60мл./мин са с увеличен риск от остра миелосупресия. Честота от остра левкопения, неутропения или тромбоцитопения се поддържа около 25% със следните дозировки:

Параплатин 250мг/кв.м интравенозно - първи ден, при пациенти с креатининов клирънс между 41 и 59мл/мин.

Параплатин 200мг/кв.м интравенозно - първи ден, при пациенти с креатининов клирънс между 16 и 40мл/мин.

Недостатъчни са данните при използването на Параплатин при лечението на пациенти с креатининов клирънс 15мл/мин и по-малко.

Гореспоменатите дози се отнасят за началния курс на лечение. Последващите дозировки трябва да се определят според толерантността на пациентите и желаня миелосупресивен ефект.

КОМБИНИРАНА ТЕРАПИЯ

Оптималното използване на Параплатина в комбинация с други миелосупресивни агенти изисква адаптиране на дозата според възприетата схема на лечение.



ФОРМУЛА ЗА ДОЗИРАНЕ

Друг подход за определяне на началната доза Параплатин е използване на математическа формула, базирана на бъбречната функция на пациента или бъбречната функция и очакваната тромбоцитопения. Използването на формула за дозиране, сравнена с емпирично определената доза, базираща се на кв.м. телесна повърхност, позволява компенсация на вариациите на бъбречните функции на пациентите преди лечението, което в противен случай може да доведе до недостатъчна дозировка (при пациенти с над средната бъбречна функция) или до предозиране на препарата (при пациенти с увредена бъбречна функция).

Други методи за определяне на дозировката

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

- Формулата на Calvert отчита дебита на гломерулната филтрация (GFR в ml/min) и площта под кривите на концентрациите във времето (AUC в mg/ml x min):

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

(Формулата на Calvert изчислява тоталната доза в mg, а не в mg/m²)

Референтният метод за определяне на дебита на гломерулната филтрация (GFR) се състои в измерване на клирънса на EDTA, маркирана с Cr⁵¹, което включва манипулация с радиоактивни продукти. На практика, въз основа на оценката, че дебитът е правилно оценен чрез креатининовия клирънс (ClCr), този същият оценен чрез предсказващия метод на Jelliffe, който отчита възрастта, пола и плазмената креатининемия (Pcr):

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

$$\text{GFR (жени)} = 0.9 \times \text{GFR (мъже)}$$

AUC е функция на евентуално предшестващо лечение и на самата терапевтична схема, в която карбоплатин се използва самостоятелно или в комбинация с:



AUC	Разглеждана химиотерапия	Прецишно лечение
6-8 mg/ml x min	Carboplatin като монотерапия	Пациент без предшестващо лечение
4-6 mg/ml x min	Carboplatin като монотерапия	Пациент с предшестващо лечение
4-6 mg/ml x min	Carboplatin в състава на комбинирано лечение	Пациент без предшестващо лечение

Забележка: Стойностите на AUC са валидни за карбоплатин в комбинация с циклофосфамид при пациенти без предшестващо лечение и с етопозид при пациенти с и без предшестващо лечение.

4.3. Противопоказания

Параплатин е противопоказан при пациенти с тежки бъбречни увреждания. Не трябва да се назначава при пациенти с тежка миелосупресия и/или с кървящи тумори. Противопоказан е при алергия към Параплатина и други платинасъдържащи вещества.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Предупреждения

Параплатин (карбоплатин) трябва да се прилага от лекари с опит в лечението с антинеопластични средства. Трябва редовно да се следи: кръвна картина, бъбречна и чернодробна функция. Лечението трябва да се прекрати, ако се забележи абнормно потискане на костния мозък или нарушение в бъбречната и чернодробна функция.

Миелосупресията (левкопения, неутропения и тромбоцитопения) е дозозависима и ограничава дозата. Кръвната картина трябва да се следи често по време на терапията с Параплатина, а в случаите на наблюдавана токсичност - докато се



възстановяване. Най-ниско ниво на левкоцити, неутрофили и тромбоцити е средно на 21-ия ден при пациенти, получаващи единствено Параплатина, и на 15-ия ден при пациенти на комбинирана химиотерапия. Единичният интермитентен курс Параплатин не трябва да се повтаря до достигане броя на кръвни клетки в референтните стойности. Често са необходими трансфузии по време на лечението с Параплатин, особено при пациенти с продължителна терапия, тъй като анемията е кумулативна.

Миелосупресията е по-честа при пациенти с повторни курсове на лечение (особено при предишни курсове, включващи цисплатина) и/или при такива с увредена бъбречна функция. Началните дози параплатин трябва да бъдат подходящо намалени и ефектите внимателно да се проследяват чрез кръвни картини между курсовете.

Комбинацията на параплатин с други миелосупресивни форми на лечение трябва да бъде планирана много внимателно по отношение на дозата и времетраенето, за да се намалят адитивните ефекти.

Въпреки, че Параплатин има ограничен нефротоксичен потенциал, съпътстващото лечение с аминоглюкозиди увеличава ото- и нефротоксичността. Параплатин може да причини гадене и повръщане, по-тежки при предишно лекувани пациенти (в частност пациенти, приемали цисплатина при предишни курсове). Предварително лечение с антиеметици и удължаване на времето на въвеждане е спомогнало за намаляване на интензивността на тези странични ефекти.

Въпреки, че периферната невротоксичност е рядка и умерена по протичане, тя се наблюдава по-често при пациенти над 65 г. и такива, лекувани преди това с цисплатин. Стабилизирането на съществуващата предварително цисплатин-индуцирана невротоксичност се наблюдава в половината от пациентите, получаващи Параплатин като вторична терапия. Съобщават се алергични реакции към Параплатин и платиносъдържащи вещества. Реакциите могат да започнат минути след въвеждане на лекарството и трябва да се лекуват с подходяща поддържаща терапия.

Зрителни смущения, в това число загуба на зрение в резултат на терапия с Параплатин в дози по-високи от препоръчаните при бъбречна недостатъчност, са съобщавани, макар и рядко. Пълно, или в значителна степен възстановяване на зрението, се наблюдава във



рамките на седмици след спирането на тези високи дози. Много високи дози (повече от пет пъти) водят до остри аномалии в чернодробната и бъбречната функция.

ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ

Карциногенеза, мутагенеза, нарушение във фертилитета

Няма данни за карциногенен ефект на карбоплатин, но вещества с подобен механизъм на действие и мутагенност са обикновено карциногенни. Карбоплатин показва мутагенен ефект ин витро и ин vivo. Карбоплатин е ембриотоксичен и тератогенен при плъхове, получаващи лекарството по време на органогенеза. Параплатин може да причини увреждане на плода, когато се дава на бременни жени (виж ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ)

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Използването на Параплатин едновременно с нефротоксични вещества не се препоръчва.

4.6. Бременност и кърмене

Параплатин може да причини увреждане на плода, когато се употребява от бременни жени. Параплатин показва ембриотоксичен и тератогенен ефект при плъхове. Не са провеждани изследвания при бременни жени. Ако лекарството се употребява по време на бременност или пациентката забременее по време на терапията, тя трябва да бъде уведомена за потенциалния риск за плода. Жени в детеродна възраст трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване по време на лечението.

КЪРМЕЩИ МАЙКИ

Не е известно дали Параплатин се екскретира в човешкото мляко. Тъй като много лекарства се екскретират в млякото и поради потенциалния риск от нежелани ефекти при кърмачетата, трябва да се вземе решение дали да се прекрати кърменето или лекарството, като се има предвид важността на лечението за майката.

ИЗПОЛЗВАНЕ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ

Няма данни за безопасност и ефективност.



4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Хематологични

Супресията на костния мозък ограничава дозата на Параплатин. При пациенти с референтни изходни стойности на кръвните клетки тромбоцитопения под 50,000/куб.мм. се наблюдава при 25% от пациентите, неутропения с гранулоцити под 1,000 /куб.мм. - в 18%, и левкопения с левкоцити под 2,000/куб.мм. - в 14% от пациентите. Най-ниско ниво в броя на гореспоменатите клетки се наблюдава на 21-ия ден (15-ия ден при комбинирана терапия с други химиотерапевтични агенти). До 28-ия ден възстановяване броя на тромбоцитите над 100,000/куб.мм. се наблюдава в 90% от пациентите, на неутрофилите над 2,000/куб.мм. - в 74% и на левкоцитите над 4,000/куб.мм. - в 67% от пациентите.

Тромбоцитопенията, неутропенията и левкопенията протичат по-остро при пациенти, получавали Параплатин при предишни курсове на лечение (особено такива, получавали цисплатин) и такива с увредена бъбречна функция. При пациенти с увредено общо състояние, тромбоцитопенията и левкопенията са често наблюдавани. Тези странични ефекти, макар обикновено обратими, са причина за инфекции и хеморагични усложнения съответно при 4 и 5% от пациентите, получаващи параплатин. Тези усложнения водят до смърт в по-малко от 1%.

Анемия със стойности на хемоглобина под 11 г/дл са наблюдавани при 71% от пациентите с нормални изходни стойности на хемоглобина. При по-дълго лечение с параплатин инцидентите от анемия се увеличават. 26% от пациентите, лекувани с Параплатин, са получавали трансфузии. Миелосупресията може да се влоши при комбинация на Параплатин с други миелосупресивни вещества или форми на лечение.

Гастроинтестинални

Повръщане се наблюдава в 65%, а гадене - в 50% от пациентите. По-голяма склонност към повръщане имат пациенти, получавали Параплатин в продължителни



курсове. Гаденето и/или повръщането изчезват 24 ч. след спиране на лечението и обикновено се повлияват (предотвратяват) от антиеметични медикаменти. Оказва се, че увеличаването на времето на въвеждане на Параплатин (чрез допълнителни инфузии или дневни дози, давани повече от пет последователни дни), причинява по-малко повръщане, отколкото когато Параплатин се дава като единични дози. Повръщането се усилва, когато Параплатин се дава в комбинация с други еметогенни вещества. Други гастроинтестинални странични ефекти са: болка - 17%, диария - 6% и запек - 6%. Действителното значение на Параплатина за тези находки е неясно.

Неврологични

Периферна невропатия, изразяваща се основно в парестезии, се наблюдава в 4% от пациентите. Увеличен е рискът от развитие на периферна невропатия при пациенти над 65 г., такива, получавали цисплатин в предишни курсове, а така също и тези, получавали продължително време Параплатин. При половината от пациентите, със съществуваща цисплатин-индуцирана периферна невропатия, не се наблюдава влошаване на симптомите по време на лечение с параплатин. Само в 1% от пациентите са описани ототоксичност и сетивни смущения (включително зрителни смущения и промяна на вкуса). Симптомите от страна на централната нервна система са у 5% и са свързани често с използваните антиеметици.

Макар, че общата честота на неврологични странични ефекти изглежда се увеличава при пациенти, лекувани в комбинация с Параплатин, това може да е свързано с кумулативни ефекти.

Бъбречни

Когато Параплатин се дава в обичайни дози, бъбречната функция не се уврежда често, въпреки че не са назначавани предварително хидратация и/или форсирана диуреза. Наблюдават се повишение на серумния креатинин - 6%, кръвната урея - 14% и пикочната киселина - в 5%. Те са обикновена влека и обратими в половината от пациентите. Креатининовият клирънс има свойството да бъде най-



чувствителният параметър за бъбречната функция на пациенти, получаващи параплатин и е полезен за съпоставянето клирънса на лекарството и миелосупресията. 27% от пациентите, имащи креатининов клирънс от 60 мл/мин. или повече, по време на лечението с параплатин редуцират стойностите на креатининовия си клирънс.

Серумни електролити

Намаляване на стойностите на серумния натрий, калий, калций и магнезий се наблюдава съответно в 29%, 20%, 22% и 29%. Комбинираната химиотерапия не увеличава честотата на тези електролитни промени.

Описани са случаи на ранна хипонатриемия. Докато ролята на Параплатин не е ясна в сравнение с други допринасящи фактори (диуреза, белодробни нарушения, злокачественост), възможността от хипонатриемия трябва да се има предвид специално за пациенти с други рискови фактори като съпътстваща диуретична терапия например. Хипонатриемията обикновено е обратима чрез натриево заместване или ограничаване на свободната вода.

Черен дроб

Наблюдават се отклонения от нормалната чернодробна функция, включващи повишения на общия билирубин - в 5%, SGOT - в 15% и алкалната фосфатаза - в 24% от пациентите. Тези отклонения обикновено са леки и обратими при много от пациентите. Ролята на туморната прогресия в черния дроб на тези пациенти не е ясна. В ограничен брой пациенти, получаващи големи дози Параплатин и автоложна костномозъчна трансплантация, се наблюдава силно повишение на чернодробните показатели.

Алергия

Свърхчувствителност към Параплатин е наблюдавана в 2%. Тези алергични реакции са сравними по характеристика и изход с такива, наблюдавани при други платиносъдържащи вещества (обрив, уртикария, еритема, сърбеж, рядко бронхоспазъм и и хипотензия). Анафилактоиден тип реакции могат да се наблюдават в рамките на минути след въвеждане на препаратите.



Реакциите на свръхчувствителност успешно се третират с адреналин, кортикостероиди и антихистаминова терапия.

Други

Дихателни, сърдечносъдови, лигавични, генито-уринарни, кожни и мускулно-скелетни странични ефекти са описани в по-малко от 5% от пациентите. По-малко от 1% умират от сърдечносъдови инциденти (сърдечна недостатъчност, емболия, мозъчно-съдови инциденти). Няма достатъчно доказателства за връзката на тези инциденти с химиотерапията. Сред разнородните странични ефекти, астения (8%) и алоpecia (3%) са на-чести. Тяхната честота значително се увеличава при пациенти, лекувани с Параплатин в комбинация. Рядко се съобщава за хемолитично-уремичен синдром.

4.9. Предозиране

Няма известен антидот на Параплатина. Очакваните усложнения от предозирането биха били свързани с миелосупресията, така както и с чернодробното и бъбречно увреждане. Загубата на зрение се свързва с използването на Параплатин в дози по-високи от препоръчваните (виж Предупреждения).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Параплатин е платинакоординиран комплекс с противотуморно действие. Параплатин има биохимични свойства подобни на цисплатин, да образува кръстосани връзки между двете вериги ДНК.

5.2. Фармакокинетични свойства

При пациенти с креатининов клирънс 60 мл/мин или по-висок, и получавали дози Параплатин 300 -500 мг/кв.м., плазмената концентрация на карбоплатиновия разпад е от двуфазен тип с полуживот, съответно 1.6 часа и 3 часа. Общият телесен клирънс, обемът на разпределение и средното време на преминаване съответно 73 мл/мин, 16 л. и 3.5 часа респективно.



Стойностите на C_{max} и площта под кривата на плазмената концентрация срещу кривата на времето от 0 до безкрайност се увеличава линейно с дозата. Следователно карбоплатин показва линейна, дозозависима кинетика при пациенти с креатининов клирънс 60 мл/мин. Значими количества от свободни ултрафилтриращи се платинасъдържащи вещества, различни от карбоплатин, не се откриват в плазмата. Платината от карбоплатина, обаче, се свързва с плазмените протеини и бавно се елиминира с полуживот най-малко 5 дни. Основният път на елиминиране на карбоплатин е бъбречната екскреция. Пациенти с креатининов клирънс 60 мл/мин или повече екскретират 70% от дозата карбоплатин 12-16 часа след получаване на лекарството. Цялата платина в 24 ч. урина е във вид на карбоплатина, и само 3 до 5% от дозата се екскретира между 24 и 96 ч.

При пациенти с креатининов клирънс по-малко от 60 мл/мин бъбречният и общият телесен клирънс на Параплатин намаляват с намаляване на креатининовия клирънс. Дозите Параплатин трябва да се редуцират при пациенти с креатининов клирънс под 60 мл/мин. Данните за билиарна или интестинална екскреция са недостатъчни.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Не е изследван канцерогенния потенциал на карбоплатин, но вещества с подобен механизъм на действие и мутагенност имат канцерогенен потенциал.

Показва мутагенност ин витро и ин vivo. Наблюдавани са ембриотоксичност и тератогенност при плъхове, получаващи лекарството по време на органогенеза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Разтвор Параплатин RTU
Вода за инжекции EP

6.2. Физико-химични несъвместимости



Иглите или консулативите за интравенозна апликация, съдържащи алуминий, които влизат в контакт с Параплатин, не трябва да се използват за приготвяне или въвеждане на разтвора. Алуминият, реагирайки с Параплатин, води до образуване на преципитати и/или до загуба на силата.

6.3. Срок на годност

Карбоплатин готов за инжектиране разтвор

Срок на годност: 18 месеца

Може да се разрежи с 5% декстроза и 0.9% натриев хлорид в подходящи обеми до концентрация 0.5 мг/мл. Разрежените разтвори са стабилни 8 часа на стайна температура /25 градуса С/ и 24 часа в хладилник /4 градуса С/.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.
Да се пази от светлина.

6.5. Данни за опаковката

Стъклен флакон тип 1

6.6. Препоръки при употреба

Да се използват процедури за правилно боравене и изхвърляне на противоракови препарати. По този въпрос са публикувани основни насоки.

7.0 Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Bristol-Myers Squibb Company
345 Park Avenue, New York/ USA

8. Регистрационен номер в регистъра по чл.28
ЗЛАХМ

9. Дата на първо разрешение за употреба на
лекарствения продукт (подновяване на
разрешението)

10. Дата на (частична) актуализация на текста
май 2003 г.

