

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «04» апреля 2019 г.
№ N020619
от «08» апреля 2019 г.
№ N020661, N020662

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства**

КАРБОПЛАТИН-КЕЛУН-КАЗФАРМ

Торговое название

Карбоплатин-Келун-Казфарм

Международное непатентованное название

Карбоплатин

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл, 50 мг/5 мл, 150 мг/15 мл.

Состав

1 мл концентрата содержит:

Активное вещество - карбоплатин 10.0 мг,

вспомогательное вещество – вода для инъекций до 1.0 мл

Фармакотерапевтическая группа

Другие противоопухолевые средства. Платина-содержащие препараты.

Карбоплатин.

Код АТХ L01XA02

Описание

Прозрачный бесцветный или бледно-желтый раствор

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Концентрация карбоплатина в плазме крови после внутривенного введения уменьшается в соответствии с двухфазной кинетикой. Начальный период $T_{1/2}$ свободной платины составляет около 1-2 часов, а терминальный период $T_{1/2}$ равен 3-6 часам. Общая платина характеризуется сходным начальным периодом полувыведения, но

терминальный период полувыведения у нее более продолжительный (около 24 часов). При повторных введениях дозы в течении четырех дней подряд накопления платины в плазме не отмечается. Через 24 часа после введения дозы более 85% платины в плазме находятся в связанном с белками состоянии.

Карбоплатин выводится преимущественно почками, и около 30% введенной дозы выводятся в неизменном виде. У пациентов с клиренсом креатинина, равным 60 мл/мин, или более, приблизительно 65% и 70% от введенной дозы выводится соответственно в течении 12 и 24 часов после введения.

Фармакодинамика

Карбоплатин представляет собой неорганическое комплексное соединение, содержащее тяжелый металл – платину. Предполагают, что основной механизм действия данного препарата обусловлен связыванием с ДНК, в результате чего образуются преимущественно внутриспиральные сшивки, которые изменяют структуру ДНК и подавляют ее синтез.

Этот эффект проявляется вне зависимости от фазы клеточного цикла. Гидратация карбоплатина, в результате которой образуется активная форма (формы) препарата, происходит медленнее, чем гидратация цисплатина.

Показания к применению

- рак яичников
- герминогенные опухоли мужчин и женщин
- рак легкого
- рак шейки матки
- опухоли головы и шеи
- переходно-клеточный рак мочевого пузыря
- остеогенная саркома
- семинома
- злокачественная меланома

Способ применения и дозы

Карбоплатин-Келун-Казфарм 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 внутривенно капельно в течение 15-60 минут или в виде 24-часовой инфузии;
- 100 мг/м² внутривенно капельно в течение 15-60 минут ежедневно в течение 5 дней.

Введение Карбоплатина-Келун-Казфарм повторяют с интервалом не менее 4-х недель при показателях тромбоцитов не менее 100000 клеток/мм³ крови и нейтрофилов не менее 2000 клеток/мм³ крови.

Введения жидкости до или после применения Карбоплатин-Келун-Казфарм, а также форсированного диуреза не требуется.

В зависимости от состояния костного мозга или функции почек терапевтическая доза Карбоплатин-Келун-Казфарм может корректироваться следующим образом:

- Больным с факторами риска, например, после проведения миелосупрессивной терапии или при низком функциональном статусе (ECOG-Zubrod 2-4 или показатель по Карновскому ниже 80% исходная доза должна быть снижена на 20-25%.
- Больным старше 65 лет может потребоваться корректировка исходной и последующих доз.
- Для пациентов, у которых наблюдаются симптомы умеренной или тяжелой гематологической токсичности (т.е. количество тромбоцитов и нейтрофилов меньше 50000 и 500/мм³, соответственно), следует рассмотреть возможность снижения дозы – как в случаях монотерапии, так и в комбинированных схемах лечения – на 25%.
- Больным с нарушенной функцией почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин) в связи с повышенным риском развития тяжелой миелосупрессии дозу Карбоплатин-Келун-Казфарм снижают следующим образом:

Исходный клиренс креатинина	Рекомендуемая доза Карбоплатин-Келун-Казфарм
41-59 мл/мин	250 мг/м ²
16-40 мл/мин	200 мг/м ²

Все приведенные выше рекомендации по дозированию относятся к исходному курсу лечения. Последующие дозы следует корректировать в зависимости от переносимости препарата больными и развития миелосупрессии.

Определение дозы по формуле

Определить исходную дозу препарата в миллиграммах можно по формуле Кальверта, описывающей зависимость значений скорости гломерулярной фильтрации (СГФ в мл/мин) и желаемую концентрацию препарата от времени (AUC в мг/мл x мин):

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

Желательное значение AUC*	Планируемая химиотерапия препаратом Карбоплатин-Келун-Казфарм	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 циклофосфамидом	с	Ранее нелеченный
----------------	------------------------------	---	------------------

Подготовка к внутривенному введению

Перед введением препарат разбавляют до концентрации 0,5 мг/мл 5% раствором глюкозы или 0,9% раствором натрия хлорида.

Разбавленные растворы препарата стабильны в течение 8 часов при температуре 25⁰С и в течение 24 часов при хранении в холодильнике при 4⁰С.

Побочные действия

Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто (\geq от 1/100 до $< 1/10$), нечасто (\geq от 1/1000 до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$, включая отдельные случаи), частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – инфекции.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): частота неизвестна – связанное с лечением вторичное озлокачествление новообразования. Описаны редкие случаи развития острой миелогенной лейкемии и миелодиспластического синдрома у пациентов, получавших карбоплатин, преимущественно при его применении в комбинации с другими потенциально лейкозогенными препаратами.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, анемия; часто – кровотечение*; частота неизвестна – подавление функции костномозгового кроветворения, фебрильная нейтропения, гемолитико-уремический синдром.

Основным токсическим фактором, ограничивающим дозу карбоплатина, является подавление функции костномозгового кроветворения. Миелосупрессия дозозависима. Максимально низкое содержание тромбоцитов и лейкоцитов/гранулоцитов, как правило, достигается через две-три недели после начала приема препарата, при этом тромбоцитопения встречается чаще. Адекватное восстановление до значения, позволяющего прием следующей дозы карбоплатина, как правило, занимает не менее 4-х недель. У достаточно большого числа пациентов могут также проявляться симптомы анемии (содержание гемоглобина в крови менее 110 г/л), 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).

Нарушения со стороны иммунной системы: часто – гиперчувствительность, анафилактические реакции; очень редко – анафилактические реакции; частота неизвестна – аллергические реакции.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: частота неизвестна – дегидратация, анорексия, гипонатриемия.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – периферическая нейропатия, парестезии, снижение глубоких сухожильных рефлексов (более вероятно для пациентов старше 65 лет), нарушения вкуса, сенсорные нарушения; частота неизвестна – нарушение мозгового кровообращения*.

Нейротоксичность является дозолимитирующим побочным явлением. Часто симптомы сенсорной нейропатии провоцируются холодом. Длительность этих симптомов, которые обычно купируются в промежутке между курсами, увеличивается в зависимости от суммарной дозы карбоплатина. Функциональные нарушения, которые выражаются трудностью выполнения точных движений, являются возможными последствиями сенсорного повреждения. Длительная терапия препаратом может привести к кумулятивной нейротоксичности.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – временное ухудшение зрения (возможна потеря способности различать цвета и видеть свет) описаны у пациентов, получавших обычные дозы карбоплатина с циклофосфамидом; частота неизвестна – конъюнктивит. Улучшение и/или полное восстановление зрения, как правило, происходит в течение нескольких недель после прекращения применения препарата; редко – полная потеря зрения (корковая слепота описана у пациентов с нарушением функции почек, получивших препарат в высоких дозах).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – ототоксичность (шум в ушах, ухудшение слуха); очень редко – потеря слуха.

Нарушения со стороны сердца: часто – сердечно-сосудистые осложнения (в том числе инфаркт миокарда, остановка сердца, стенокардия, ишемия миокарда, боль в груди, сердцебиение)*; частота неизвестна – сердечная недостаточность*.

Нарушения со стороны сосудов: частота неизвестна – тромбоэмболия, повышение артериального давления, понижение артериального давления (гипотензия).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – нарушение дыхания, интерстициальные заболевания легких, бронхоспазм; частота неизвестна – ринит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота, рвота, боль в животе; часто – диарея, запор, воспаление слизистой оболочки рта, мукозит; частота неизвестна – стоматит, колит, включая псевдомембранозный колит.

Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей: часто – алопеция, кожные высыпания; очень редко – крапивница, покраснение кожи,

эритема, зуд кожных покровов, эритематозная сыпь, эксфолиативный дерматит.

Нарушения со стороны почек скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – артралгия, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – заболевания мочеполовой системы; редко – острая почечная недостаточность, гемолитико-уремический синдром (синдром Гассера – острая почечная недостаточность с олигурией, гемолитической анемией и тромбоцитопенией).

Нарушения со стороны половых органов и молочных желез: частота неизвестна – азооспермия, аменорея.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – астения; частота неизвестна – покраснение, боль, отек непосредственно в месте введения препарата, некроз тканей при экстравазации, недомогание, повышение температуры тела, перемежающаяся лихорадка.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: очень часто – повышение концентрации креатинина и мочевины в плазме крови, повышение активности щелочной фосфатазы и «печеночных» трансаминаз, снижение содержания натрия, калия, кальция, магния в плазме крови; часто – увеличение концентрации билирубина, мочевой кислоты в плазме крови.

**Летальный исход зарегистрирован у менее 1% пациентов с указанными осложнениями.*

Противопоказания

- повышенная чувствительность к карбоплатину или другим платиносодержащим соединениям
- выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина равен или ниже 15 мл/мин)
- выраженная миелосупрессия
- обильные кровотечения
- беременность и период кормления грудью
- детский возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Применение карбоплатина в комбинации с другими миелосупрессивными препаратами или лучевой терапией может повысить риск возникновения гематологической токсичности.

Применение карбоплатина в комбинации с аминогликозидами, а также с другими нефротоксическими препаратами увеличивает риск возникновения нефротоксических и/или ототоксических эффектов.

Противопоказано одновременное применение с вакциной желтой лихорадки вследствие возможного риска генерализации инфекции.

Не рекомендуется одновременное применение карбоплатина с живыми аттенуированными вакцинами из-за повышения риска развития системных

заболеваний с возможным летальным исходом, особенно у пациентов с иммуносупрессией. При необходимости следует применять инактивированную вакцину (например, при полиомиелите).

Следует избегать одновременного применения с фенитоином из-за повышения риска развития судорог вследствие повышения токсичности или потери эффективности цитотоксического препарата в связи с увеличением печеночного метаболизма фенитоина.

При одновременном применении карбоплатина и циклоспорина (а также такролимуса и сиролимуса) возможно развитие выраженной миелосупрессии с увеличением риска формирования лимфопролиферативных заболеваний.

Карбоплатин может взаимодействовать с алюминием с образованием черного осадка. Не следует применять для приготовления и введения препарата иглы, шприцы, катетеры и инфузионные системы, содержащие алюминий.

Особые указания

Введение Карбоплатин-Келун-Казфарм следует осуществлять под контролем врача, имеющего опыт применения цитотоксических препаратов. Постоянный контроль за возможными токсическими эффектами при лечении Карбоплатин-Келун-Казфарм обязателен, особенно при использовании высоких доз препарата.

Не следует применять для приготовления и введения 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.

Тошнота и рвота развиваются через 6-12 часов после введения препарата и продолжаются в течение 24 часов (необходимо применение противорвотных средств).

Гематологическая токсичность

Выраженность лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении дозозависима и обычно возникает на 15 или 21 день после применения карбоплатина при комбинированной терапии с другими цитотоксическими препаратами или при монотерапии, соответственно.

Лечение препаратом не следует возобновлять до тех пор, пока количество нейтрофилов будет не менее 2000 клеток/мм³, тромбоцитов – не менее 100 000 клеток/мм³.

При возникновении выраженной анемии очень редко может потребоваться переливание эритроцитарной массы крови.

При комбинированной терапии с другими цитотоксическими препаратами доза карбоплатина должна быть тщательно откорректирована (уменьшена) для того, чтобы свести к минимуму эффект суммирования.

Аллергические реакции

Как и при применении других препаратов, содержащих платину, аллергические реакции наиболее часто возникают во время инфузии препарата и иногда требуют ее прекращения.

Имеются сообщения о возникновении перекрестной реакции на препараты с соединениями платины, иногда с развитием летального исхода.

Нефротоксичность

У пациентов с нарушением функции почек влияние карбоплатина на кроветворную систему является более выраженным и длительным, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

Нейротоксичность

Нейротоксичность вследствие применения карбоплатина, как правило, легкой степени и проявляется парестезией и снижением сухожильных рефлексов. Во время лечения препаратом, особенно у пожилых пациентов (старше 65 лет) и ранее проходивших терапию препаратами, содержащими платину, следует периодически проводить неврологические осмотры.

Нарушение зрения

Нарушение зрения, включая потерю зрения, было зарегистрировано у пациентов с почечной недостаточностью после применения карбоплатина в дозах выше рекомендованных. Зрение восстанавливается практически полностью или в значительной степени в течение нескольких недель после отмены высоких доз препарата.

Ототоксические эффекты

Так как карбоплатин может вызывать ототоксические эффекты (проявляется снижением порога слышимости на верхних частотах), пациентам рекомендуется проводить аудиографические исследования до начала и в течение лечения. В случае клинически значимого нарушения функции слуха может потребоваться соответствующее изменение дозы карбоплатина или прекращение лечения.

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

При комбинированной терапии карбоплатином и циклофосфамидом у пожилых пациентов возникала более тяжелая тромбоцитопения, чем у более молодых пациентов. Поскольку функция почек часто снижена у пациентов пожилого возраста, это должно учитываться при определении дозы и режима применения препарата.

Во время лечения и как минимум в течение 3 месяцев после не рекомендуется проводить вакцинацию пациентов.

Мужчинам и женщинам во время лечения препаратом и не менее 6 месяцев после окончания лечения следует использовать надежные способы контрацепции.

В случае контакта карбоплатина с кожей или слизистыми оболочками рекомендуется тщательно промыть водой (слизистые оболочки) или водой и мылом (кожу).

Растворение, разведение и введение препарата проводится обученным медицинским персоналом с соблюдением защитных мер (перчатки, маска, одежда и др.).

Остатки препарата и все инструменты, материалы, которые использовались для приготовления растворов для инфузий карбоплатина, должны уничтожаться в соответствии со стандартной больничной процедурой утилизации отходов цитотоксических веществ с учетом действующих нормативных актов уничтожения опасных отходов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследований влияния карбоплатина на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. Однако, применение карбоплатина может приводить к развитию тошноты, рвоты, нарушений зрения и явлений ототоксичности. Следует предупреждать пациентов о потенциальном влиянии данных эффектов на способность заниматься потенциально опасными видами деятельности.

Передозировка

При передозировке следует ожидать усиление вышеперечисленных побочных реакций. Лечение симптоматическое. В первые 3 часа после введения препарата возможно применение гемодиализа.

Специальные антидоты, применяемые в случае передозировки карбоплатина неизвестны.

Формы выпуска и упаковка

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл, 50 мг/5 мл, 150 мг/15 мл.

По 1 мл (для дозировки 10 мг/мл), 5 мл (для дозировки 50 мг/5 мл) и 15 мл (для дозировки 150 мг/15 мл) концентрата во флакон из светозащитного стекла, с резиновой пробкой, закрепленной с помощью алюминиевого колпачка с пластмассовой съёмной крышкой синего цвета.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C. Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту

Производитель/упаковщик

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан

Владелец регистрационного удостоверения:

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с.о, с. Кокозек., тел/факс: 8 (727) 312-14-01
e-mail: kelun-kazpharm@mail.ru