

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## КАРБОПЛАТИН (CARBOPLATIN)

### Склад:

діюча речовина: carboplatin

1 мл концентрату містить карбоплатину 10 мг;

допоміжні речовини: вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій.

**Фармакотерапевтична група. Код АТС.** Антинеопластичні засоби. Сполуки платини. L01X A02.

### Клінічні характеристики

#### Показання.

У вигляді монотерапії або у комбінації з іншими антинеопластичними засобами для лікування епітеліального раку яєчників і дрібноклітинного раку легенів.

#### Протипоказання.

Карбоплатин протипоказаний хворим при:

- порушеннях функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації  $\leq 30$  мл/хв);
- гіперчутливості на карбоплатин та інші сполуки платини в анамнезі;
- тяжких формах мієлосупресії;
- порушеннях слуху;
- гострих інфекціях;
- пухлинах, що кровоточать, та інших значних крововтратах.

#### Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза препарату для раніше нелікованих дорослих з нормальною функцією нирок становить  $400 \text{ мг/м}^2$  поверхні тіла. Препарат вводити шляхом коротких внутрішньовенних інфузій (тривалістю 15-60 хвилин). Курс варто повторювати не раніше ніж через 4 тижні після попереднього введення та/або поки вміст нейтрофілів не буде становити  $2 \times 10^9/\text{л}$ , а вміст тромбоцитів —  $100 \times 10^9/\text{л}$ .

Хворим із факторами ризику, (після проведення мієлосупресивної терапії і/або променевої терапії, хворим у тяжкому загальному стані) карбоплатин призначати у початковій дозі  $300\text{-}320 \text{ мг/м}^2$  поверхні тіла. Для хворих старше 65 років, залежно від їхнього фізичного стану, може знадобитися зменшення коригування дози на початковому етапі або при подальшому лікуванні.

При проведенні початкових курсів лікування карбоплатином необхідно щотижня визначати вміст формених елементів крові для коригування дози в наступних курсах лікування

**Порушення функції нирок.** При наявності у пацієнтів порушень функції нирок дози карбоплатину необхідно зменшувати відповідно до показників швидкості клубочкової фільтрації. Відповідні рекомендації наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Кліренс креатиніну
Дози карбоплатину
40 мл/хв
$400 \text{ мг/м}^2$ поверхні тіла

20-39 мл/хв

250 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла

150 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла

---

*Комбіноване лікування.* Оптимальне застосування карбоплатину з іншими мієлосупресивними препаратами вимагає коригування доз залежно від використаного режиму і схеми лікування.

*Визначення дози за формулою.*

Дози Карбоплатину також можуть бути розраховані за допомогою формули Кальверта, виходячи з швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) хворого і бажаної площі під фармакокінетичною кривою (ППК).  
Загальна доза (мг) = бажане значення ППК × (ШКФ + 25).

При використанні формули Кальверта доза карбоплатину розраховується в міліграмах, а не в мг/м

	<b>Бажане значення ППК</b>
	<b>Планована хіміотерапія</b>
	<b>Статус хворого</b>
<b>5-7 мг/мл/хв</b>	
<b>карбоплатин, монотерапія</b>	
<b>Раніше не лікований</b>	

4-6 мг/мл/хв

карбоплатин, монотерапія

Раніше лікований

карбоплатин + циклофосфамід

Раніше не лікований

Карбоплатин вводити шляхом коротких внутрішньовенних інфузій тривалістю 15-60 хвилин після розведення 5 % розчином глюкози до концентрації карбоплатину 0,4 мг/мл.

Оскільки Карбоплатин не містить антибактеріальних консервантів, розчини для інфузій можна зберігати при температурі 2-8 °С не більше 24 годин. З мікробіологічної точки зору розведений розчин слід вводити негайно.

Карбоплатин не можна вводити через інфузійні системи, до складу яких входять алюмінієві частини, або через голки, що містять алюміній, оскільки можливе зниження його протипухлинної активності.

Набирати розчин з флакону слід безпосередньо перед використанням.

Дозволяється лише одноразовий відбір препарату з флакона.

При маніпуляціях з препаратом слід додержуватися правил роботи з цитостатиками.

### **Побічні реакції.**

Критерії оцінки частоти розвитку небажаних ефектів дуже поширені (>1/10), поширені (від >1/100 до < 1/10), непоширені (від > 1/1000 до < 1/100), рідко поширені (від > 1/10000 до < 1/1000), дуже рідко поширені (< 1/10000), частота невідома (не може бути визначена за наявними даними).

*Інфекції та інвазії:* непоширені — інфекційні ускладнення.

*Новоутворення доброякісні, злоякісні та невизначені (у тому числі кістки та поліпи):* дуже рідко поширені — вторинні новоутворення на тлі терапії.

*З боку системи кровотворення і лімфатичної системи:* дуже поширені — мієлосупресія є дозолімітуючим фактором при лікуванні карбоплатином. При монотерапії карбоплатином у максимально переносимих дозах тромбоцитопенія (мінімальна кількість тромбоцитів < 50 × 10<sup>9</sup>/л) спостерігається приблизно у 25 % пацієнтів. Кількість тромбоцитів у крові зазвичай знижується до мінімуму через 14-21 день і відновлюється протягом 35 днів після введення препарату. Пригнічення функції кісткового мозку може бути більш тяжким і тривалим у пацієнтів з порушеннями функції нирок, хворих, які раніше одержували хіміо- і/або променеви терапію, з поганим загальним станом здоров'я і віком старше 65 років. У разі монотерапії карбоплатином у рекомендованих дозах з рекомендованою періодичністю введення мієлосупресія зазвичай є оборотною і некумулятивною. Лейкопенія відзначається приблизно у 14 % пацієнтів. Відновлення кількості лейкоцитів зазвичай відбувається дещо повільніше порівняно з тромбоцитами — протягом 42 днів після введення препарату (мінімальна кількість лейкоцитів спостерігається через 14-28 днів). Нейтропенія (кількість гранулоцитів < 1 × 10<sup>9</sup>/л) відзначається приблизно у 20 % пацієнтів. Анемія з рівнями гемоглобіну < 11 г/дл розвивається більш ніж у 2/3 пацієнтів з нормальними початковими показниками.

Лікування карбоплатином може бути продовжено лише тоді, коли кількість тромбоцитів становить 100 × 10<sup>9</sup>/л, а лейкоцитів — 4 × 10<sup>9</sup>/л. Якщо ж кількість клітин менше цих рівнів, необхідно припинити терапію до відновлення нормальних показників (зазвичай через 5-6 тижнів). У тяжких випадках може бути необхідною підтримуюча трансфузійна терапія. Щоб уникнути глибокої мієлосупресії, повторні курси лікування карбоплатином не слід проводити раніше ніж через 4 тижні.

*З боку імунної системи:* поширені — як і інші препарати, що містять платину, карбоплатин може спричиняти алергічні реакції, зокрема еритематозні висипання, свербіж і пропасницю. У таких випадках призначають відповідне підтримуюче лікування; рідко поширені — анафілактичні реакції, в тому числі анафілактичний шок, бронхоспазм, тахікардія, набряк обличчя.

*Метаболічні розлади:* рідко поширені — анорексія.

*З боку нервової системи:* поширені — периферична нейропатія розвивається у 4 % пацієнтів. У більшості з цих хворих симптоми нейротоксичного ураження обмежуються парестезією і зниженням глибоких сухожильних рефлексів. Парестезія, наявна до початку терапії карбоплатином (зокрема спричинена попередньою терапією цисплатином), може посилюватися у процесі лікування карбоплатином. Можлива зміна смакових відчуттів. Можливі галюцинації, тривога і жахи; дуже рідко поширені — інсультні з боку нервової системи (5 %), астения, судомний синдром.

*З боку органів зору:* рідко поширені — випадки тимчасового порушення зору, іноді аж до транзиторної втрати зору, на тлі терапії із застосуванням препаратів платини. Найчастіше такі випадки спостерігаються на тлі терапії із застосуванням високих доз препарату, при лікуванні пацієнтів з ушкодженими функціями нирок; дуже рідко поширені — втрата зору.

*З боку органів слуху:* дуже поширені — субклінічне зниження гостроти слуху (виходячи з результатів аудіологічних обстежень) у діапазоні високих частот (4000-8000 Гц) відзначається у 15 % пацієнтів. Однак клінічні симптоми, переважно шум у вухах, спостерігаються лише в 1 % хворих. При лікуванні карбоплатином пацієнтів зі зниженою гостротою слуху внаслідок лікування цисплатином їх слух може ще погіршитися; рідко поширені — втрата слуху.

*З боку серцевої системи:* дуже рідко — серцева недостатність, аритмія. Цереброваскулярні порушення

*З боку судинної системи:* непоширені — геморагічні ускладнення (зазвичай нетяжкі);

рідко поширені — явища емболії. Гіпотензія.

*З боку дихальної системи:* кашель, задишка.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* дуже поширені — нудота без блювання спостерігається приблизно у 15 % пацієнтів. Блювання відзначається більш ніж у половини пацієнтів (приблизно у 20 % із них — тяжке блювання). Зазначені симптоми зазвичай минають протягом 24 годин після введення карбоплатину. Вони можуть бути послаблені за допомогою антиеметиків. Приблизно у 20 % хворих нудота і блювання не виникають. Абдомінальний біль, діарея, запор або зменшення маси тіла виникають у 6 % і 4 % пацієнтів відповідно; поширені — мукозити, стоматити, запалення стравоходу. Шлунково-кишкові кровотечі, порушення функції печінки (ступінь тяжкості зростає при метастатичному ураженні).

*З боку шкіри та її придатків:* поширені — алопеція; рідко поширені — еритема, висипи, свербіж, кропив'янка.

*З боку м'язово-скелетної системи і сполучної тканини:* поширені — астенія.

*З боку сечостатевої системи:* дуже поширені — нефротоксичні ефекти зазвичай не вимагають запобіжних заходів на зразок гідратації великим об'ємом рідини або форсованого діурезу. При терапії карбоплатином можливе підвищення рівнів сечовини і креатиніну в сироватці крові, а також зниження кліренсу креатиніну нижче 60 мл/хв, що свідчить про порушення функції нирок. Частота і тяжкість нефротоксичних уражень може бути більшою серед пацієнтів з наявними порушеннями функції нирок. Точно не з'ясовано, чи може відповідна гідратація запобігти таким ефектам. При значних відхиленнях результатів ниркових тестів необхідно знижувати дози або припиняти терапію карбоплатином. Гіперурикемія спостерігається приблизно у 25 % пацієнтів. Для зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці крові можна застосовувати алопуринол; рідко поширені — гемолітично-уремічний синдром. Були зафіксовані випадки гематурії і появи набряків. Блісне, утруднене сечовипускання. Аменорея, азоспермія.

*Загальні порушення:* поширені — озноб і пропасниця, головний біль, гіпертермія.

*Реакції у місці введення:* дуже поширені — больовий синдром; рідко поширені — екстравазація; дуже рідко поширені — некроз внаслідок екстравазації.

*Лабораторні показники:* дуже поширені — порушення результатів аналізів для визначення функцій нирок (як правило, від низького до середнього ступеня важкості), згідно з повідомленнями, спостерігаються у третини пацієнтів, у яких подібні порушення були відсутні до початку терапії. Рівень лужної фосфатази підвищується частіше, ніж рівень концентрації SGOT (аспартат амінотрансферази) та SGPT (аланінамінотрансфераза) або загального білірубіну. Більшість із таких порушень минає спонтанно у період проведення курсу терапії; непоширені — випадки зниження рівня електролітів у сироватці крові (натрію, магнію, калію та кальцію), які спостерігалися на тлі терапії із застосуванням карбоплатину, але відсутні повідомлення про випадки, ступінь важкості яких обумовлювала би прояви клінічних ознак чи симптомів; рідко поширені — гіпонатріємія.

### **Передозування.**

У разі передозування можна очікувати тяжкого пригнічення функції кісткового мозку, а також порушення функції печінки та нирок. Гемотранфузії та пересадка кісткового мозку можуть допомогти зменшити інтенсивність побічних ефектів з боку системи крові. У разі потреби лікар призначає симптоматичну терапію. Антidot до карбоплатину невідомий.

### **Застосування в період вагітності або годування груддю.**

Препарат протипоказаний у період вагітності або годування груддю через високу токсичність.

### **Діти.**

Специфічних рекомендацій щодо застосування препарату у дітей надати неможливо через недостатню кількість даних

### **Особливості застосування.**

Введення карбоплатину має здійснюватися під контролем лікаря, який має досвід застосування цитотоксичних препаратів. Постійний контроль за можливими токсичними ефектами при лікуванні карбоплатином обов'язковий.

Регулярно (1 раз на тиждень), а також перед кожним введенням карбоплатину варто здійснювати контроль формених елементів периферичної крові і лабораторних показників функції нирок і печінки.



Перед початком кожного циклу терапії карбоплатином слід проводити неврологічне обстеження з метою виявлення ознак нейротоксичності.

Хворих треба проінформувати про можливість стійких симптомів периферичної сенсорної нейропатії після закінчення курсу лікування. Локальні помірні парестезії з функціональними порушеннями можуть спостерігатися до 3 років після закінчення лікування за схемою ад'ювантного застосування препарату.

З появою респіраторних симптомів (сухий кашель, диспное, хрипи або виявлення легневих інфільтратів при рентгенологічному дослідженні), лікування карбоплатином потрібно призупинити до виключення наявності інтерстиціального пневмоніту.

Такі симптоми як дегідратація, паралітичний ілеус, непрохідність кишечника, гіпокаліємія, метаболічний ацидоз і ниркова недостатність можуть бути обумовлені вираженою діареєю або блюванням, особливо при застосуванні карбоплатину у комбінації з 5-фторурацилом.

Хворих з алергійними реакціями на інші сполуки платини в анамнезі варто контролювати на наявність алергійних симптомів. У випадку реакції на карбоплатин, подібної на анафілактичну, інфузію слід негайно перервати і призначити відповідне симптоматичне лікування. Подальше застосування карбоплатину у випадку розвитку алергійних реакцій протипоказано.

У випадку екстравазації інфузію треба негайно припинити і почати місцеве симптоматичне лікування. Дозу препарату, що залишилась, ввести в іншу вену.

Жінкам і чоловікам протягом лікування карбоплатином варто використовувати надійні засоби контрацепції. Мієлосупресивна дія карбоплатину значною мірою залежить від його ниркового кліренсу. Більш тяжке і тривале пригнічення функції кісткового мозку зазвичай спостерігається у пацієнтів із порушеннями функції нирок, а також у хворих, які одержують супутню терапію нефротоксичними препаратами. Тому перед початком і у процесі лікування карбоплатином необхідно ретельно оцінювати функцію нирок. Зазвичай тривалість інтервалів між курсами терапії має бути не менше 4 тижнів. Введення карбоплатину спричиняє тромбоцитопенію, лейкопенію та анемію.

Рідко карбоплатин спричиняє симптоми нейротоксичного ураження – парестезію, зниження глибоких сухожильних рефлексів, ототоксичні явища. Частота і тяжкість побічних ефектів вища у хворих старше 65 років і пацієнтів, які раніше лікувалися цисплатином.

При комбінованій терапії карбоплатином та іншими препаратами з мієлосупресивною дією необхідно ретельно підбирати дози і час введення з метою мінімізації адитивних небажаних ефектів. Пацієнти з тяжким пригніченням функції кісткового мозку можуть потребувати трансфузійної терапії. Премедикація антиеметиками може допомогти зменшити частоту і тяжкість нудоти і блювання, спричинених карбоплатином.

Карбоплатин є мутагенним *in vitro* та *in vivo*. Канцерогенний потенціал карбоплатину не досліджувався, однак інші сполуки зі схожим механізмом дії і мутагенністю є канцерогенними.

При застосуванні карбоплатину слід дотримуватись усіх звичайних інструкцій щодо застосування цитотоксичних препаратів. При попаданні карбоплатину на шкіру або слизові оболонки їх треба негайно ретельно промити водою.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Залежно від індивідуальної чутливості карбоплатин може порушувати здатність керувати транспортними засобами та механізмами, тому до з'ясування індивідуальної реакції слід утриматися від керування автотранспортом та роботи з механізмами.

### ***Взаємодія з іншими ЛЗ та інші види взаємодій.***

Карбоплатин несумісний із солями алюмінію (при взаємодії спостерігається утворення осаду, що призводить до зниження ефективності). Підсилює (взаємно) нефротоксичність пропранололу, аміноглікозидів, а також ефекти інших препаратів, які мають нефротоксичну, нейротоксичну, ототоксичну і мієлосупресивну дію. Послаблює ефективність імунізації інактивованими вакцинами; при застосуванні вакцин, що містять живі віруси, підсилює реплікацію вірусу і побічні ефекти вакцинації.

Карбоплатин підсилює спричинену раніше цисплатином нейротоксичну та ототоксичну дію (спостерігається у 30 % хворих). Інші мієлотоксичні препарати та променева терапія підсилюють депресію кісткового мозку (потенціюють нейтропенію і тромбоцитопенію). Карбоплатин не слід призначати одночасно з препаратами, які містять хелатні сполуки, оскільки вони теоретично можуть послаблювати протипухлинну дію карбоплатину. Карбоплатин діє синергічно з етопозидом і віндесином

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

Карбоплатин є антинеопластичним агентом, який являє собою неорганічну комплексну сполуку платини. Протипухлинна активність карбоплатину порівнянна з активністю цисплатину щодо широкого спектра пухлин, незалежно від їхньої локалізації. Механізм протипухлинної дії карбоплатину пов'язаний з пригніченням синтезу нуклеїнових кислот, що призводить до загибелі клітини. Препарат спричиняє регресію первинних пухлин та метастазів.

Дослідження методом лужної елюції ДНК і аналізи зв'язування ДНК продемонстрували якісну схожість механізмів дії карбоплатину і цисплатину. Карбоплатин, як і цисплатин, спричиняє зміни у суперспіральній конформації ДНК, які асоціюються з «ефектом вкорочення ДНК». Також він спричиняє утворення міжниткових і внутрішньониткових зшивок у ДНК.

#### *Фармакокінетика.*

Після внутрішньовенного введення (300-500 мг/м<sup>2</sup>) при кліренсі креатиніну близько 60 мл/хв і вище концентрація у плазмі знижується двофазно: тривалість першої фази – 1,1-2 години, другої – 2,6-5,9 години. Збільшення плазмової концентрації залежно від дози АUC (площа під кривою) описується лінійною фармакокінетикою. Кліренс, обсяг розподілу і середній час циркуляції в крові становлять відповідно 4,4 л /год, 16 л і 3,5 години. Практично не зв'язується з білками плазми, однак вивільнена з карбоплатину платина необоротно з'єднується з білками, і її період напіввиведення становить 5 діб. Піддається гідролізу з утворенням активних з'єднань, які взаємодіють з молекулами ДНК. Основним шляхом елімінації є ниркова екскреція; при значеннях кліренсу креатиніну 60 мл/хв і вище 65 % дози виводиться із сечею протягом 12 годин, а протягом 24 годин – 71 % і тільки 3-5 % платини виділяється протягом 24-96 годин. При порушеннях функції нирок і у пацієнтів літнього віку (імовірно зниження ниркової фільтрації) необхідне коригування режиму дозування та зниження дози, тому що можлива кумуляція і збільшення часу впливу на кістковий мозок (так, при АUC 4-5 мг/мл/хв тромбоцитопенія і лейкопенія становлять 16 і 13 % відповідно при АUC 6-7 мг/мл/хв – 33 і 34 %).

### **Фармацевтичні характеристики**

#### **Основні фізико-хімічні властивості:**

прозорий, безбарвний розчин – при випуску;

прозорий, безбарвний або злегка жовтуватий розчин – на термін придатності.

#### **Несумісність.**

При контакті карбоплатину з алюмінієм може випадати осад. Не змішувати в одній ємкості з іншими препаратами.

#### **Термін придатності.**

1,5 роки.

#### **Умови зберігання.**

У сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Після розведення 5 % розчином глюкози розчин для інфузій є фізично і хімічно стабільним протягом 24 годин у разі зберігання при температурі 28 °С або при кімнатній температурі (15-25 °С). З мікробіологічної точки зору, розведений розчин слід застосовувати негайно. Якщо розчин для інфузій не вводиться одразу ж, за терміном і умовами його зберігання має стежити відповідальна особа. Період зберігання розчину зазвичай не має перевищувати 24 години при температурі 2-8 °С, якщо тільки він не готувався у

контрольованих і валідованих асептичних умовах

**Упаковка.**

По 5 мл або по 15 мл, або по 45 мл, або по 60 мл у флаконі; по 1 флакону в картонній пачці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Сіндан Фарма СРЛ, Румунія.

Актавіс Італія С.п.А., Італія

**Місцезнаходження.**

Бульвар Іона Михалаче, 11, сектор 1, 011171, Бухарест, Румунія.

Віа Пастеур, 10, 20014 Нервіано (Мілан), Італія.