

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**25.06.2015 № 382**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/10829/01/01**

**Зміни внесено**  
**Наказ Міністерства**  
**охорони здоров'я України**  
**18.12.2018 № 2362**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/10829/01/01**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**КАРБОПЛАТИН МЕДАК**  
**(CARBOPLATIN MEDAC)**

**Склад:**

*діюча речовина:* carboplatin;

1 мл концентрату містить карбоплатину 10 мг;

*допоміжна речовина:* вода для ін'єкцій.

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

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий, безбарвний або злегка жовтуватого кольору розчин.

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Сполуки платини.

Код АТХ L01X A02.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

Карбоплатин – протипухлинний засіб, що являє собою неорганічну комплексну сполуку платини. Протипухлинна активність карбоплатину порівнянна з активністю цисплатину щодо широкого спектра пухлин незалежно від їхньої локалізації. Механізм його протипухлинної дії пов'язаний з пригніченням синтезу нуклеїнових кислот, що призводить до загибелі клітини. Здатність препарату спричиняти регресію первинних пухлин та метастазів пов'язана також з його впливом на імунну систему організму.

Дослідження аналізів зв'язування ДНК продемонстрували якісну подібність механізмів дії карбоплатину і цисплатину. Карбоплатин, як і цисплатин, спричиняє зміни в суперспіральній конформації ДНК, які асоціюються з ефектом вкорочення ДНК. Також він спричиняє утворення міжниткових і внутрішньониткових зшивок у ДНК.

*Фармакокінетика.*

Концентрації карбоплатину та вільної платини у плазмі крові після внутрішньовенного введення зменшуються відповідно до двофазної кінетики. Початковий період напіввиведення вільної платини становить приблизно 1-2 години, а термінальний період напіввиведення становить 3-6 годин; загальна платина характеризується подібним початковим періодом напіввиведення, але термінальний період напіввиведення в неї триваліший (приблизно 24 години). При повторних введеннях дози протягом чотирьох днів поспіль накопичення платини у плазмі крові не спостерігається. Приблизно 85 % платини у плазмі крові зв'язується з білками протягом 24 годин після введення.

У плазмі крові концентрації платини в складі молекули карбоплатину значно перевищують концентрації вільної платини. Карбоплатин зв'язується з білками плазми крові і повільно

виводиться з організму, в основному нирками. 30 % від введеної дози виводиться у незміненому вигляді. У пацієнтів з кліренсом креатиніну понад 60 мл/хв приблизно 60-80 % застосованої дози виводиться із сечею протягом 12 годин після введення.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Епітеліальний рак яєчників і дрібноклітинний рак легенів у вигляді монотерапії або в комбінації з іншими антинеопластичними засобами.

#### **Протипоказання.**

- Гіперчутливість до карбоплатину або до інших сполук платини.
- Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв), крім випадків, коли, на думку лікаря і пацієнта, можливі переваги лікування переважають над ризиками.
- Тяжка мієлосупресія.
- Пухлини, що кровоточать.
- Нещодавна значна крововтрата.
- Одночасне застосування з вакциною проти жовтої лихоманки.
- Період вагітності або годування груддю.
- Порушення слуху.
- Дитячий вік.

#### **Особливі заходи безпеки.**

Лікування карбоплатином слід проводити під наглядом лікаря-онколога, що має досвід роботи з хіміотерапевтичними активними речовинами, в умовах стаціонару у разі наявності засобів для адекватного моніторингу стану пацієнта. У разі виявлення порушення функції кісткового мозку і/або функцій нирок чи печінки застосування лікарського засобу слід припинити.

Під час маніпуляцій з препаратом слід дотримуватися правил роботи з цитостатиками.

При приготуванні та введенні розчину препарату, як і при роботі з іншими протипухлинними засобами, необхідно дотримуватися обережності і користуватися рукавичками. У разі потраплення розчину препарату на шкіру або слизові оболонки слід негайно ретельно змити розчин зі шкіри водою з милом, а слизові – промити водою.

#### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

При прийомі пероральних антикоагуляційних засобів необхідно посилити МНВ-моніторинг через імовірність взаємодії пероральних антикоагулянтів і карбоплатину.

Протипоказане одночасне застосування з вакциною проти жовтої лихоманки – ризик генералізованого вакцинального захворювання, що призводить до летальних наслідків.

Одночасне застосування не рекомендується

- З живими ослабленими вакцинами (крім вакцини проти жовтої лихоманки) – ризик системного захворювання, що може призвести до летальних наслідків. З інактивованою вакциною (поліомієліт).

- З фенітоїном, фосфенітоїном.

Фенітоїн, фосфенітоїн: ризик загострення судом в результаті зменшення фенітоїну при травному поглинанні цитотоксичної активної речовини або ризик токсичного підвищення або втрати ефективності цитотоксичної активної речовини через збільшення метаболізму фенітоїну в печінці.

При одночасному застосуванні з нижчезазначеними речовинами слід дотримуватися обережності.

При одночасному застосуванні з препаратами, що чинять мієлодепресивну, нефротоксичну, нейротоксичну або ототоксичну дію, можливе взаємне посилення токсичних ефектів. Цисплатин посилює нейро- та ототоксичність карбоплатину. Слід уникати одночасного призначення з аміноглікозидними антибіотиками.

- Циклоспорини (також шляхом екстраполяції такролімусу та сиролімусу) – одночасне застосування призводить до росту імуносупресії з ризиком лімфопроліферації.
  - Нефротоксичні або ототоксичні речовини – одночасний прийом з аміноглікозидними антибіотиками або з петльовими діуретиками посилює нефротоксичність та/або ототоксичність.
  - Хелатні сполуки – слід уникати одночасного прийому, оскільки це може призвести до зниження протипухлинного ефекту карбоплатину.
- Експериментально встановлено, що карбоплатин діє синергічно з етопозидом і віндесином. Не допускати контакту розчинів карбоплатину з ін'єкційними голками та іншим обладнанням, що містить алюміній (при контакті карбоплатину з алюмінієм може випадати осад).

### ***Особливості застосування.***

При застосуванні карбоплатину слід дотримуватися інструкцій щодо застосування цитотоксичних препаратів.

У випадку екстравазації інфузію треба негайно припинити і розпочати місцеве симптоматичне лікування.

### ***Гематологічна токсичність***

Лейкопенія, нейтропенія та тромбоцитопенія є дозозалежними та дозообмежуваними. Необхідно проводити частий моніторинг стану периферичної крові під час лікування карбоплатином до відновлення показників. У пацієнтів, які отримують монотерапію карбоплатином, максимальне зниження показників у середньому відбувається на 21-у добу, а у складі комбінованої терапії – на 15-ту добу. Курс лікування карбоплатином не повинен повторюватися до нормалізації показників лейкоцитів та тромбоцитів (тобто рівнів 2000 лейкоцитів/мм<sup>3</sup> та 100000 тромбоцитів/мм<sup>3</sup>). Тривалість інтервалів між курсами карбоплатину має бути не менше 4 тижнів.

Анемія, що виникає, є частою та кумулятивною, в деяких випадках може знадобитися переливання крові.

Тяжкість мієлосупресії зростає у пацієнтів, які вже проходили лікування, зокрема цисплатином, і/або мають порушення функції нирок. Початкові дози карбоплатину для цих груп пацієнтів повинні бути відповідним чином зменшені. Комбінована терапія ін'єкціями карбоплатину з іншими мієлосупресивними видами лікування має бути дуже ретельно спланована щодо доз і термінів, щоб звести до мінімуму небажані адитивні ефекти.

Постійний контроль за можливими токсичними ефектами при лікуванні карбоплатином обов'язковий. Перед початком кожного циклу терапії карбоплатином слід проводити неврологічне обстеження з метою виявлення ознак нейротоксичності.

### ***Гемолітико-уремічний синдром (HUS)***

Гемолітико-уремічний синдром (HUS) є небезпечним для життя побічним ефектом. Введення карбоплатину слід припинити за перших будь-яких ознак мікроангіопатичної гемолітичної анемії, таких як швидко падаючий гемоглобін з супутньою тромбоцитопенією, підвищення рівня білірубіну в сироватці крові, сироваткового креатиніну, азоту сечовини або ЛДГ. Ушкодження нирок може бути оборотним при припиненні терапії. Може знадобитися діаліз.

### ***Алергічні реакції***

Хворих з алергічними реакціями на інші сполуки платини в анамнезі варто контролювати на наявність алергічних симптомів. Подальше застосування карбоплатину у випадку розвитку алергічних реакцій протипоказано.

Алергічні реакції потребують негайного припинення інфузій карбоплатину і відповідного симптоматичного лікування. Були зареєстровані перехресні реакції з усіма сполуками платини, іноді з летальними наслідками.

### ***Ниркова токсичність***

Дозу препарату, що залишилась, ввести в іншу вену. 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.

У пацієнтів з порушеннями функції нирок дія карбоплатину на систему кровотворення є більш вираженою і довготривалою, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок, тому для цієї групи ризику терапію карбоплатином слід проводити з особливою обережністю.

#### *Неврологічна токсичність*

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.

Частота проявів периферичної неврологічної токсичності підвищується у пацієнтів віком від 65 років і/або у пацієнтів, які раніше отримували цисплатин. Моніторинг і неврологічне обстеження слід проводити регулярно.

Порушення зору, в тому числі втрата зору, були зареєстровані після застосування ін'єкцій карбоплатину у дозах вищих, ніж рекомендується, у пацієнтів з нирковою недостатністю. Зір відновлюється повністю або значною мірою після припинення терапії.

#### *Синдром зворотної задньої лейкоенцефалопатії (RPLS)*

Випадки виникнення синдрому зворотної задньої лейкоенцефалопатії (RPLS) було зареєстровано у пацієнтів, які отримували карбоплатин в комбінованій хіміотерапії. RPLS є рідкісним, оборотним після припинення лікування, неврологічним захворюванням, що швидко розвивається, і може включати в себе виникнення судом, гіпертонії, головного болю, сплутаності свідомості, сліпоту та інші зорові та неврологічні порушення. Діагноз RPLS підтверджується результатами обстеження головного мозку, переважно з використанням МРТ (магнітно-резонансної томографії).

#### *Застосування пацієнтам літнього віку*

Під час застосування комбінованої терапії карбоплатином і циклофосфамідом пацієнти літнього віку були більш схильні до розвитку тяжкої тромбоцитопенії, ніж молодші пацієнти. Призначаючи дозу, слід враховувати показники функції нирок, оскільки в літньому віці функція нирок часто знижується.

#### *Інше*

Ототоксичність може бути більш вираженою у дітей. Рекомендується в цій групі проводити довгострокові аудіометричні спостереження.

Слід уникати вакцинації живою вакциною пацієнтів, які отримували карбоплатин. Убиті або інактивовані вакцини можна вводити, однак ефективність таких вакцин може бути зменшеною.

Премедикація антиеметиками може допомогти зменшити частоту і тяжкість нудоти та блювання, спричинених карбоплатином.

При лікуванні дуже високими дозами карбоплатину відзначалися випадки гепатотоксичних уражень, асоційованих з нефротоксичними ураженнями.

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

##### *Вагітність*

Карбоплатин не слід приймати вагітним жінкам. Якщо виникає необхідність застосування у період вагітності, пацієнтку необхідно поінформувати про ризик для плода. Жінки репродуктивного віку повинні застосовувати контрацептивні засоби під час лікування препаратом.

##### *Період годування груддю*

Невідомо, чи проникає карбоплатин у грудне молоко, тому слід припинити грудне годування при лікуванні препаратом.

##### *Вплив на фертильність*

Карбоплатин є генотоксичним, тому пацієнтам репродуктивного віку (жінкам і чоловікам) та їхнім партнерам необхідно користуватися ефективними контрацептивними засобами в період лікування і щонайменше протягом 6 місяців після закінчення терапії препаратом

Карбоплатин. Чоловікам до початку лікуванням карбоплатином рекомендується криоконсервація сперми через імовірність настання необоротного безпліддя.

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

Карбоплатин може спричинити нудоту, блювання, порушення зору та ототоксичність, тому у період лікування препаратом не рекомендується керувати транспортними засобами та механізмами. Залежно від індивідуальної чутливості, карбоплатин може порушувати здатність керувати транспортними засобами та механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

Карбоплатин призначений тільки для внутрішньовенного застосування.

Дорослим пацієнтам, які раніше не лікувалися, за умови нормальної функції нирок, ін'єкції карбоплатину вводити у дозі 400 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла шляхом коротких внутрішньовенних інфузій (тривалістю 15-60 хв).

Дози також можна розрахувати за допомогою формули Кальверта, виходячи зі швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) хворого і бажаної площі під фармакокінетичною кривою концентрація-час (AUC). Необхідно звернути увагу на те, що дози за формулою Кальверта розраховуються у міліграмах, а не в мг/м<sup>2</sup>.

**Доза (мг) = бажана ППК (мг/мл × хв) × [ШКФ (мл/хв) + 25]**

<b>Бажана ППК</b>	<b>Хіміотерапія</b>	<b>Статус пацієнтів</b>
5-7 мг/мл × хв	Монотерапія карбоплатином	Раніше не лікувалися
4-6 мг/мл × хв	Монотерапія карбоплатином	Раніше лікувалися
4-6 мг/мл × хв	Карбоплатин + циклофосфамід	Раніше не лікувалися

Не застосовувати формулу Кальверта для розрахунку доз для пацієнтів, які отримували обширну попередню терапію такими засобами:

- мітоміцин С;
- нітросечовина;
- комбінована терапія з доксорубіцином/циклофосфамідом/цисплатином;
- комбінована терапія з 5 або більше агентами;
- променева терапія  $\geq 4500$  рад, зосереджена на ділянці розміром 20x20 см, або більше ніж на одній ділянці.

Необхідно припинити терапію карбоплатином у випадку нереагуючої пухлини, прогресування захворювання та/або появи неприпустимих побічних реакцій.

Курси терапії можна повторювати з інтервалами не менше 4 тижнів при показниках крові: нейтрофілів не менше 2000/мм<sup>3</sup> і тромбоцитів не менше 100000/мм<sup>3</sup>.

Зменшення початкової дози на 20-25 % рекомендується для пацієнтів з такими факторами ризику як попереднє проведення мієлосупресивної терапії або низький функціональний статус (ECOG-Zubrod 2-4 або показник за Карновським нижче 80 %).

Усі наведені вище рекомендації щодо дозування стосуються початкового курсу лікування, наступні дози необхідно змінювати відповідно до результатів щотижневого аналізу крові.

### *Порушення функції нирок*

Якщо у пацієнтів кліренс креатиніну <60 мл/хв, виникає підвищений ризик виникнення мієлосупресії.

Оптимальне застосування ін'єкцій карбоплатину пацієнтам з порушенням функції нирок вимагає відповідного коригування доз та постійного спостереження за гематологічними показниками і функцією нирок. Якщо швидкість клубочкової фільтрації  $\leq 20$  мл/хв, застосування карбоплатину слід припинити взагалі.

### *Комбінована терапія*

Застосування карбоплатину у комбінації з іншими протипухлинними засобами в кожному випадку потребує коригування і має бути ухваленим відповідно до режиму і графіка.

### *Педіатрична популяція*

Досвіду застосування карбоплатину дітям недостатньо, тому особливих рекомендацій щодо дозування немає.

#### *Пацієнти літнього віку*

Дози карбоплатину протягом першого та наступних терапевтичних курсів необхідно коригувати залежно від загального стану здоров'я пацієнтів.

#### *Розведення.*

Перед введенням препарат розводити 5 % розчином глюкози чи 0,9 % розчином натрію хлориду до концентрації 0,5 мг/мл.

**Розведений розчин стабільний протягом 24 годин при зберіганні в холодильнику (4 °С). З мікробіологічної точки зору розведений розчин слід вводити негайно.**

Карбоплатин не можна вводити через інфузійні системи з алюмінієвими частинами або через голки, що містять алюміній (може випадати осад).

Набирати розчин з флакона слід безпосередньо перед застосуванням.

Дозволяється набирати препарат з флакона лише один раз.

При маніпуляціях з препаратом слід дотримуватись правил роботи з цитостатиками.

#### *Діти.*

Недостатньо інформації про застосування препарату в педіатричній популяції, тому препарат не слід застосовувати дітям.

#### ***Передозування.***

При передозуванні можна очікувати тяжке пригнічення функції кісткового мозку, порушення функцій печінки та нирок, а також втрату зору. Терапія – симптоматична і підтримувальна. Специфічний антидот ін'єкцій карбоплатину невідомий. Гемотрансфузії та пересадка кісткового мозку можуть допомогти зменшити інтенсивність побічних ефектів з боку системи крові.

#### ***Побічні реакції.***

##### *Інфекції та інвазії.*

Часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) – інфекційні ускладнення\*.

Невідомо – пневмонія.

*Доброякісні новоутворення, злоякісні і невизначені (включаючи кісти та поліпи).*

Рідкісні ( $< 1/10000$ ) – гостра промієлоцитна лейкемія.

Частота невідома – вторинні злоякісні пухлини, пов'язані з лікуванням.

*З боку крові і лімфатичної системи.*

Дуже часто ( $\geq 1/10$ ) – тромбоцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, анемія.

Часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) – кровотеча\*.

Частота невідома – недостатність кісткового мозку, фебрильна нейтропенія, гемолітико-уремічний синдром.

Пригнічення функції кісткового мозку може бути більш тяжким і тривалим у пацієнтів віком від 65 років.

Мієлосупресія є дозозалімітуючим фактором при лікуванні карбоплатином. При монотерапії карбоплатином у максимально переносимих дозах тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів  $< 50000/\text{мм}^3$ ) спостерігається у 25 % пацієнтів. Нейтропенія (кількість гранулоцитів  $< 1000/\text{мм}^3$ ) спостерігається у 18 % пацієнтів. Лейкопенія (кількість лейкоцитів  $< 2000/\text{мм}^3$ ) спостерігається у 14 % пацієнтів. Максимально низький рівень тромбоцитів, гранулоцитів, лейкоцитів зазвичай фіксується на 21-й день від початку прийому препарату. Мієлосупресія може посилюватися при комбінованій терапії карбоплатину з іншими мієлосупресивними препаратами.

Мієлотоксичність є більш тяжкою для пацієнтів, які раніше отримували цисплатин, для пацієнтів з порушеною функцією нирок, а також для пацієнтів з більш тяжким соматичним статусом. Ці ефекти, хоча зазвичай оборотні, призвели до інфекційних і геморагічних ускладнень у 4 % та 5 % пацієнтів, які отримували ін'єкції карбоплатину відповідно. Зазначені ускладнення призвели до летального наслідку менш ніж 1 % пацієнтів.

Анемія (рівень гемоглобіну <8 г/дл) спостерігається у 15 % пацієнтів з початковими показниками у нормі, інтенсивність якої зростає залежно від сумарної дози карбоплатину.

У разі монотерапії карбоплатином у рекомендованих дозах з рекомендованою періодичністю введення мієлосупресія зазвичай є оборотною і некумулятивною.

Кількість тромбоцитів у крові зазвичай відновлюється протягом 35 днів після введення препарату.

Відновлення кількості лейкоцитів зазвичай відбувається дещо повільніше порівняно з тромбоцитами – протягом 42 днів після введення препарату.

Лікування карбоплатином може бути продовжено лише тоді, коли кількість тромбоцитів становить не менше 100000 в 1 мкл, а лейкоцитів – не менше 4000 в 1 мкл. Якщо ж кількість клітин менше цих рівнів, необхідно припинити терапію до відновлення нормальних значень показників (зазвичай через 5-6 тижнів). У тяжких випадках може бути необхідною підтримувальна трансфузійна терапія, переливання крові.

*З боку імунної системи.*

Часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) – реакції гіперчутливості (включаючи шкірні висипання, кропив'янку, еритему, гарячку без видимих причин або свербіж), анафілактоїдні реакції, часом з летальними випадками, особливо в перші хвилини після введення препарату (ангіоневротичний набряк, задишка, бронхоспазм, кропив'янка, анафілактичний шок, зниження артеріального тиску, тахікардія).

Анафілактичні реакції.

Алергічні реакції на карбоплатин зареєстровано менш ніж у 2 % пацієнтів.

Лікування симптоматичне.

*З боку метаболізму та порушення харчування.*

Частота невідома – дегідратація, анорексія, гіпонатріємія.

*З боку нервової системи.*

Часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) – периферична нейропатія, парестезія, зниження сухожильних рефлексів, сенсорні порушення, порушення смакових відчуттів.

Нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) – симптоми порушення функції центральної нервової системи.

Частота невідома – цереброваскулярні розлади\*, синдром зворотної задньої лейкоенцефалопатії (RPLS).

Галюцинації, жахливі сновидіння, інсульт, судомний синдром; зниження сухожильних рефлексів, сенсорні порушення, порушення функції центральної нервової системи.

Випадки периферичної нейропатії (в основному парестезії та зниження сухожильних рефлексів) траплялися у 4 % пацієнтів, які лікувалися карбоплатином. До групи підвищеного ризику належать пацієнти віком від 65 років і пацієнти, які раніше отримували цисплатину, а також ті, хто тривалий час отримували ін'єкції карбоплатину. Парестезія, наявна до початку терапії карбоплатином, особливо якщо вона пов'язана з попереднім прийомом цисплатину, може посилюватися під час лікування карбоплатином.

Випадки клінічно значущих сенсорних порушень (наприклад порушення зору та смакових відчуттів) траплялися у 1 % пацієнтів.

Симптоми порушення функцій центральної нервової системи трапляються нечасто, проте вони можуть супроводжувати протиблювальну терапію.

Загальна частота неврологічних побічних ефектів збільшувалася у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію з карбоплатином. Це може бути пов'язане з більшим кумулятивним впливом.

*З боку органів зору.*

Часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) – порушення функції зору. Поодинокі випадки втрати зору.

Тимчасове погіршення зору, в тому числі іноді тимчасова втрата зору, були зареєстровані під час платинової терапії. Ця побічна реакція зазвичай пов'язана із застосуванням високих доз карбоплатину пацієнтам з порушенням функції нирок.

*З боку органів слуху.*

Часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) – ототоксичність.

Зниження гостроти слуху було виявлено в діапазоні високих частот (4000-8000 Гц) у 15 % пацієнтів. Дуже рідко реєстрували випадки гіпоакузії. В 1 % пацієнтів відзначалися клінічні симптоми, переважно шум у вухах.

При лікуванні карбоплатином пацієнтів зі зниженою гостротою слуху внаслідок лікування цисплатином їхній слух може ще погіршитися.

При застосуванні у педіатричній практиці більш високих, ніж рекомендовано, доз карбоплатину у комбінації з іншими ототоксичними препаратами виникають клінічно значущі втрати слуху.

*З боку серця.*

Часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) – серцево-судинні розлади\*.

Частота невідома – серцева недостатність\*.

Аритмія.

*З боку судин.*

Частота невідома – емболія\*, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія.

Можуть бути геморагічні ускладнення.

*З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння.*

Часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) – респіраторні розлади, інтерстиціальні захворювання легенів, бронхоспазм.

Кашель.

*З боку шлунково-кишкового тракту.*

Дуже часто ( $\geq 1/10$ ) – блювання, нудота, біль у животі.

Часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) – діарея, запор, запалення слизової оболонки рота.

Частота невідома – стоматит, панкреатит.

Блювання виникає у 65 % пацієнтів, у третини з яких протікає тяжко. Крім цього, у 15 % пацієнтів виникає нудота. Пацієнти, які раніше отримували цисплатин, більш схильні до блювання. Ці симптоми зазвичай зникають протягом 24 годин після введення карбоплатину і, як правило, можуть бути послаблені за допомогою антиеметиків. Блювання є більш імовірним при комбінованій терапії карбоплатином з іншими еметогенними препаратами.

Абдомінальний біль, мукозити, запалення стравоходу, шлунково-кишкові кровотечі.

*З боку печінки.*

Частота невідома – тяжке порушення функції печінки (включаючи гострий некроз печінки).

Може спостерігатися легке і, як правило, тимчасове підвищення рівня загального білірубіну (у 5 % пацієнтів), підвищення концентрації аспартатамінотрансферази (у 15 % пацієнтів) і лужної фосфатази (у 24 % пацієнтів). Ці порушення в основному були помірними і оборотними приблизно у половини пацієнтів.

В обмеженій частини пацієнтів, яких лікували дуже високими дозами ін'єкцій карбоплатину при аутологічній трансплантації кісткового мозку, спостерігалися значні порушення функції печінки.

Траплялися випадки гострого, блискавичного некрозу клітин печінки після застосування карбоплатину у дуже високих дозах.

*Дерматологічні побічні ефекти.*

Часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) – алопеція, захворювання шкіри.

Частота невідома – кропив'янка, висипання, почервоніння, свербіж.

*З боку кістково-м'язової системи і сполучної тканини.*

Часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) – опорно-рухові порушення.

Частота невідома – астенія.

*З боку нирок і сечовидільної системи.*

Дуже часто ( $\geq 1/10$ ) – ниркова токсичність.

Часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) – уrogenітальні порушення.

Нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) – недостатність ниркової функції.

Болісне, утруднене сечовипускання, уrogenітальні порушення.

Ниркова токсичність, як правило, не вимагає обмеження дози для пацієнтів, які отримують карбоплатин, і не вимагає запобіжних заходів, таких як гідратація за допомогою великого



об'єму рідини або форсований діурез. Однак може збільшуватися рівень сечовини у крові і рівень креатиніну сироватки.

Може спостерігатися недостатність функції нирок, що визначається як зниження кліренсу креатиніну нижче 60 мл/хв. Імовірність виникнення і ступінь тяжкості нефротоксичності може зростати у пацієнтів, які мали порушення функції нирок до початку лікування карбоплатином. Невідомо, чи можна подолати цей побічний ефект за допомогою відповідної програми гідратації, але при наявності відхилень результатів ниркових тестів (кліренс креатиніну 30-59 мл/хв) необхідно зменшити дозу або припинити терапію карбоплатином. Карбоплатин протипоказаний пацієнтам з кліренсом креатиніну <30 мл/хв.

Під час прийому звичайних доз препарату аномальна функція нирок розвивалася рідко, незважаючи на те, що ін'єкції карбоплатину вводили без застосування гідратації за допомогою великого об'єму рідини і/або форсованого діурезу. Було зафіксоване підвищення рівня креатиніну в сироватці крові у 6 % хворих, підвищення азоту сечовини крові – у 14 %, а сечової кислоти – у 5 % пацієнтів. Ці порушення, як правило, були помірними і оборотними приблизно у половини пацієнтів. Визначення кліренсу креатиніну виявилось найбільш точним тестом ниркової функції у пацієнтів, які отримували ін'єкції карбоплатину. 27 % пацієнтів, які мали базове значення 60 мл/хв або вище, мали зниження кліренсу креатиніну під час терапії ін'єкціями карбоплатину.

Гіперурикемія спостерігається приблизно у 25 % пацієнтів. Для зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці крові можна застосовувати алопуринол.

Гемолітико-уремічний синдром. Були зафіксовані випадки гематурії і появи набряків.

*З боку репродуктивної системи.*

Частота невідома – азоспермія та аменорея.

*Побічні ефекти загального характеру та місцеві реакції.*

Часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) – астенія.

Нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) – лихоманка і озноб без явних ознак інфекції, головний біль.

Частота невідома – нездужання, у місці ін'єкції можуть виникати реакції, некроз через крововилив, еритема, екстравазація.

*Реакції у місці введення:* реакції у місці ін'єкції, включаючи печіння, біль, почервоніння, набряк, кропив'янка.

Некроз внаслідок екстравазації.

*Зміни лабораторних показників.*

Дуже часто ( $\geq 1/10$ ) – зниження кліренсу креатиніну нирок, підвищення рівня сечовини в крові, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення рівня АСТ, зміни печінкових проб, зниження рівня натрію, калію, кальцію і/або магнію у крові.

Часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) – підвищення рівня білірубину в крові, підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечової кислоти в крові.

Зниження в сироватці крові рівня натрію, калію, кальцію і магнію відбувається у 29 %, 20 %, 22 % та 29 % пацієнтів відповідно. Траплялися випадки ранньої гіпонатріємії. Втрати електроліту незначні і проходять без будь-яких клінічних симптомів.

Підвищується рівень аланінамінотрансамінази.

*Інші побічні ефекти.*

Вторинні гострі злоякісні новоутворення після цитостатичної комбінованої з карбоплатином терапії.

Гостра промієлоцитарна лейкемія через 6 років після монотерапії карбоплатином і попередньої променевої терапії.

Алопеція, пропасниця, запалення слизової оболонки, астенія, нездужання, спотворення смаку, тривожний стан, зменшення маси тіла, тахікардія.

В окремих випадках – гемолітично-уремічний синдром.

Поодинокі випадки серцево-судинних захворювань (серцева недостатність, емболія) і цереброваскулярних розладів.

Випадки підвищення артеріального тиску.

\*Летальні наслідки < 1 %, летальні серцево-судинні наслідки < 1 %, включаючи серцеву недостатність, емболію і цереброваскулярні розлади, разом узяті.

**Термін придатності.** 18 місяців.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Несумісність.**

Не змішувати в одній ємності з іншими препаратами.

**Упаковка.**

Концентрат для розчину для інфузій 10 мг/мл у флаконах по 5 мл, 15 мл, 45 мл, 60 мл, 100 мл. По 1 флакону в картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Медак Гезельшафт фюр клініше Шпеціальпрепарате мбХ/  
Medac Gesellschaft fur klinische Spezialpraparate m.b.H.

Онкотек Фарма Продакшн ГмбХ/  
Oncotec Pharma Produktion GmbH.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Театерштрассе, 6, 22880 Ведель, Німеччина/  
Theaterstrasse, 6, 22880 Wedel, Germany.

Ем Фармапарк, 06861 Дессау-Росслау, Німеччина/  
Am Pharmapark, 06861 Dessau-Rosslau, Germany.

**Дата останнього перегляду. 18.12.2018**