



## ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА КАРБОНАЛ

**Препаратнинг савдо номи:** Карбонал

**Таъсир этувчи модда (ХПН):** карбоплатин

**Дори шакли:** инфузия учун эритма тайёрлаш учун концентрат

**Таркиби:**

Хар бир мл қуйидагиларни сақлайди:

*фаол модда:* карбоплатин Б.Ф. – 10 мг;

*ёрдамчи модда:* инъекция учун сув Б.Ф.

**Таърифи:** рангсиздан оч-сарик ранггача бўлган тиниқ эритма.

**Фармакотерапевтик гуруҳи:** Ўсмаларга қарши восита, алкилловчи бирикма.

**АТХ коди:** L01XA02

### Фармакологик хусусиятлари

#### Фармакодинамикаси

Карбоплатин оғир металл платинани ўз ичига олган, комплекс бирикма ҳисобланади. Ушбу препаратнинг асосий таъсир механизми ДНК билан боғланиш билан боғлиқ деб ҳисобланади, натижада ДНК тузилишини ўзгартирадиган ва унинг синтезини ингибиция қилувчи асосан ички спирал ўзаро боғланишлар ҳосил бўлади. Бу самара хужайра цикли фазасидан қатъий назар намоён бўлади. Карбоплатин гидратацияси, натижада препаратнинг фаол шакли (шакллари) ҳосил бўлади, цисплатин гидратациясига қараганда секинроқ содир бўлади.

#### Фармакокинетикаси

Карбоплатиннинг фармакокинетикаси мураккаб жараён бўлиб, ультрафилтрацияга мос келадиган дастлабки карбоплатин, умумий платина ва платинанинг ўзгаришини ўз ичига олади. Умумий платина оқсил билан боғланган ва оқсил билан боғланмаган платинадан, ультрафилтрация платина эса карбоплатин ва оқсил билан боғланмаган карбоплатин метаболитларидан иборат. Плазма концентрациясининг умумий платина учун вақтга нисбатан эгри чизиғи остидаги майдон ҳам креатинин клиренсидаги  $\geq 60$  мл/минут дозага пропорционал боғлиқдир. Кетма-кет тўрт кун давомида такрорий юбориш плазмадаги платинанинг тўпланишига олиб келмади. 1-соатлик инфузиондан сўнг (20-520 мг/м<sup>2</sup>) плазмадаги умумий платина ва эркин (ультрафилтрацияланадиган) платина даражаси биринчи даражали кинетикага мувофиқ икки фазали пасаяди. Эркин платина учун дастлабки босқич (t-альфа) ярим чиқарилиш даври тахминан 90 минутни, кейинги босқич (t бета) ярим чиқарилиш даври тахминан 6 соатни ташкил қилади. Барча эркин платина юборилгандан кейинги дастлабки 4 соат ичида карбоплатин шаклида бўлади. Карбоплатин асосан сийдикдаги калавалар филтрацияси орқали чиқарилади, 24 соат давомида дозанинг 65% тикланади. Препаратнинг катта қисми организмдан дастлабки 6 соат ичида чиқарилади. Карбоплатин дозасининг тахминан 32% ўзгармаган ҳолда чиқарилади. Карбоплатиннинг оқсиллар билан боғланиши юборилгандан кейин 24 соат ичида 85-89% га етади, гарчи дастлабки 4 соат ичида дозанинг атиги 29% гача оқсиллар билан боғланади. Буйрак функцияси бузилган пациентларда карбоплатиннинг фармакокинетикасидаги ўзгаришлар туфайли дозага тузатиш киритиш талаб қилиши мумкин. Болаларда карбоплатиннинг клиренси 3-4 марта ўзгариб туриши ҳақида хабар берилган. Катта ёшли пациентларга келсак, адабиёт маълумотлари буйрак функцияси карбоплатин клиренсининг ўзгаришига ёрдам бериши мумкинлигини кўрсатади.

### Қўлланилиши

1. эпителиал келиб чиқиши тарқалган тухумдон раки:

- биринчи қатор даволаш

- даволашнинг бошқа усуллари самарасизлигидан кейин иккинчи даражали даволаш.

2. Майда хужайрали ўпка ракида қўлланилади.

### Қўллаш усули ва дозалари

Карбонат препаратини фақат вена ичига юборилиши керак. Буйрак функцияси нормал бўлган (креатинин клиренси > 60 мл/минут) илгари даволанмаган катта ёшли пациентларда карбоплатиннинг тавсия этилган дозаси 400 мг/м<sup>2</sup> ни ташкил қилади.

Препаратни қисқа муддатли вена ичига инфузия кўринишида (15-60 минут давомийликда) юборилади. Препаратнинг миллиграм бошланғич дозасини Кальверта формуласи билан аниқлаш мумкин, бу гломеруляр фильтрация тезлиги (мл/миндаги ГФТ) ва препаратнинг керакли концентрацияси қийматларининг ўз вақтида (AUC в мг/мл × мин ) боғлиқлигини тавсифлайди. Умумий дозаси (мг) = (зарур бўлган AUC) × (ГФТ+ 25).

Исталган AUC қиймати	Режалаштирилган кимётерапия	Даволанишга нисбатан пациентларнинг статуси
5-7 мг/мл×минут	Монотерапия	Илгари даволанмаган
4-6 мг/мл×минут	Монотерапия	Илгари даволанмаган
4-6 мг/мл×минут	Циклофосфамид билан комбинацияда	Илгари даволанмаган

Эслатма: Кальверта формуласидан фойдаланганда карбоплатиннинг умумий дозаси мг / м<sup>2</sup> да эмас, мг да ҳисобланади.

Карбоплатинни юбориш тромбоцитлар сони камида 100 000 хужайра/мм<sup>3</sup> қон ва нейтрофиллар сони камида 2 000 хужайра /мм<sup>3</sup> қон бўлган ҳолда камида 4 ҳафталик оралиғида такоррланади.

Хавф омиллари бўлган пациентларда, масалан, миелосупрессив терапиядан сўнг ёки функционал ҳолати паст бўлган (ECOG- Zubrod 2-4 ёки Карновский кўрсаткичи бўйича 80% дан паст), бошланғич дозани 20-25% га камайтириш керак.

Карбоплатиннинг дозаси ва тартибини янада мослаштириш учун ҳар ҳафта гематологик кўрсаткичларни кузатиб бориш тавсия этилади. Эритмани тайёрлашда ва кейинчалик юборишда алюминий игналар сақловчи ва инфузион тизимлардан фойдаланманг. Алюминий карбоплатин билан реакцияга киришиб, чўкма ҳосил бўлишига ва/ёки препарат фаоллигининг пасайишига олиб келади.

Препарат билан ишлашда ҳимоя қўлқопларидан фойдаланиш ва препаратни тўсатдан кўзга тушишига йўл қўймаслик учун чоралар кўриш керак. Кўз ёки териға тегса, уларни сув ёки физиологик эритма билан ювиб ташланг.

*Буйрак етишмовчилиги.* Буйрак функцияси бузилган пациентларда карбоплатин дозасини камайтириш керак (Кальверта формуласига мувофиқ), шунингдек гематологик кўрсаткичлари ва буйрак функциясини назорат қилиш керак. Креатинин клиренси 60 мл/мин дан кам бўлган пациентларда оғир миелосупрессия хавфи ортиши туфайли карбоплатин дозаси қуйидаги тарзда камаяди:

Дастлабки креатинин клиренси	Карбоплатиннинг тавсия этилган бошланғич дозаси (1-куни)
41-59 мл/минут	250 мг/м <sup>2</sup>
16-40 мл/минут	200 мг/м <sup>2</sup>

Креатинин клиренси < 15 мл / минут бўлган пациентларда карбоплатинни қўллаш бўйича маълумотлар етарли эмас ва шунинг учун бундай пациентларда препаратни қўллаш тавсия этилмайди.

Дозалаш бўйича юқоридаги барча тавсиялар даволанишнинг дастлабки курсига тегишли. Кейинги дозалар пациентлар томонидан препаратнинг ўзлаштираолиши ва миелосупрессиянинг ривожланишига қараб тузатиш киритиш тавсия этилади.

*Мажмуавий даволаш.* Карбоплатинни бошқа миелосупрессив препаратлар билан биргаликда оптимал қўллаш дозани белгиланган тартибига қараб дозага тузатиш киритиш талаб қилади.

*Кекса ёшли пациентлар.* 65 ёшдан ошган пациентлар дастлабки ва кейинги дозаларга тузатиш киритиши зарур.

*Болаларда ва ўсмирларда қўлланилиши.* Ушбу тоифадаги пациентларда клиник қўллаш бўйича тажрибаси етарли эмаслиги сабабли дозалаш бўйича тавсиялар йўқ.

### **Эритмани тайёрлаш**

Юборишдан олдин препарат 5% декстроз эритмаси ёки 0,9% натрий хлорид эритмаси билан 0,5 мг/мл концентрациясида суўлтирилади. Қўллашдан олдин эритмани флакондан тўлдириб олиш керак. Тўлдиришдан олдин флакондан фақат бир марталик препаратни танлаб олишга рухсат берилади. Тайёрланган эритма тиниқ ва сузиб юрувчи заррачаларсиз бўлиши керак, акс ҳолда уни қўлламаслик тавсия этилади.

### **Ножўя таъсирлари**

Клиник тадқиқотлар вақтида ва постмаркетинг даврда карбоплатинни қабул қилиш билан боғлиқ ножўя реакциялар пайдо бўлиш учраш тез-тезликка қараб қуйидаги жадвалда келтирилган: жуда тез-тез: ( $\geq 1/10$ ); тез-тез ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); тез-тез эмас ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); кам ҳолларда ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ); тез-тезлиги номаълум (мавжуд бўлган маълумотларга кўра баҳолаш мумкин эмас).

<b>Тизим-аъзолар синфи</b>	<b>Тез-тезлиги</b>	<b>Ножўя реакциялар</b>
Хавфсиз неоплазмалар, хавфсиз ва аниқланмаган янги ўсмалар (шу жумладан кисталар ва полиплар)	Номаълум	иккиламчи хавфсиз янги ўсмалар
Инфекциялар ва инвазиялар	Тез-тез	Инфекциялар*
	Номаълум	Пневмония
Қон яратиш тизими томонидан	Жуда тез-тез	Тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, анемия
	Тез-тез	Қон кетиши*
	Номаълум	Суяк илиги етишмовчилиги, гемолитик-уремик синдроми
	Кам ҳолларда	фебрил нейтропения
Иммунитет тизими томонидан	Тез-тез	Ўта юқори сезувчанлик, анафилактоид реакциялар
Метаболик бузилишлар	Номаълум	дегидратация, анорексия, гипонатриемия
	Кам ҳолларда	гипонатриемия
Нерв тизими томонидан	Тез-тез	Периферик невропатия, парестезия, Суяк-пайлар рефлексини пасайиши, Сезувчанликни бузилиши, дисгевзия

	Номаълум	Бош мия қон айланишини бузилиши* орқага қайтариладиган лейкоэнцефалопатия синдроми
Кўриш аъзолари томонидан	Тез-тез	Кўришни бузилиши (шу жумладан кам холларда кўришни йўқотиш)
Эшитиш аъзолари томонидан	Тез-тез	Ототоксиклик
Юрак томонидан	Тез-тез	Юрак-қон томирларини бузилиши*
	Номаълум	Юрак етишмовчилиги*
Қон-томирлари тизими томонидан	Номаълум	Эмболия*, гипертензия, гипотензия
Нафас олиш аъзолари томонидан	Тез-тез	респиратор бузилишлар, интерстициал ўпка касаллиги, бронхоспазм
Меъда-ичак йўллари томонидан	Жуда тез-тез	Қусиш, кўнгил айнаши, қоринда оғриқ
	Тез-тез	Диарея, ич қотиши, шиллик мембраналарини бузилиши
	Номаълум	стоматит, панкреатит
Тери қопламлари томонидан	Тез-тез	аллопеция, тери касалликлари
	Номаълум	эшакеми, тошма, эритема, қичишиш
Суяк-мушак тизими томонидан	Тез-тез	Суяк-мушак тизимининг касалликлари
Буйрак ва сийдик-чиқариш йўллари томонидан бузилишлар	Тез-тез	Урогенитал касалликалар
Умумий ва маҳаллий реакциялар	Тез-тез	астения
	Номаълум	Инъекция жойида тўқима некрози, инъекция жойида реакция, экстравазация, эритема; холсизланиш
Бошқалар	Жуда тез-тез	Креатинин клиренсини пасайиши, Мочевина даражасини, ишқорий фосфатазани, АСТ ни ошиши, жигар намуналарини функционал кўрсаткичларини чекланиши, гипонатриемия, гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия
	Тез-тез	гипербилирубинемия, креатинин даражасини, сийдик кислотасини ошиши

\* - <1% ҳолларда ўлим билан яқунланиши, <1% ҳолларда ўлимга олиб келадиган юрак-қон томирлари томонидан ноғўя реакциялари, шу жумладан юрак етишмовчилиги, эмболия ва цереброваскуляр инсульт.

*Қон яратиш тизими томонидан:*

Миелосупрессия карбоплатинни даволашда дозани чекловчи омил ҳисобланади. Нормал бошланғич гематологик кўрсаткичлари бўлган пациентларда тромбоцитлар сони  $<50\,000/\text{мм}^3$  бўлган тромбоцитопения 25% ҳолларда кузатилади; гранулоцитлар сони  $<1,000/\text{мм}^3$  бўлган нейтропения - 18% ҳолларда; лейкоцитлар сони  $<2,000/\text{мм}^3$  бўлган лейкопения - 14% ҳолларда кузатилади.

Мумкин бўлган энг паст даража (нодир) одатда 21-куни кузатилади. Миелосупрессиянинг намоён бўлиши карбоплатин ва бошқа препаратларни ёки миелосупрессив таъсирга эга даволаш усулларини биргаликда қўллаш билан кучайиши мумкин.

Илгари даволанган пациентларда (айниқса цисплатин қабул қиладиганларда), шунингдек буйрак функцияси бузилган пациентларда миелотоксиклик янада яққолроқ бўлади. Лейкопения ва тромбоцитопения функционал ҳолати ёмон пациентларда кўпроқ сезилади. Ушбу ходисалар қайтариладиган бўлишига қарамай, улар карбоплатин олган пациентларнинг 4% ва 5% да мос равишда инфекциян ёки геморрагик асоратларни келтириб чиқаради. Бундай асоратлар  $<1\%$  ҳолларда ўлимга олиб келди.

Нормал бошланғич қийматлари бўлган пациентларнинг 15% гемоглобин даражаси 8 г/дл дан паст бўлган анемия кузатилган. Карбоплатин экспозициясининг ортиши билан анемия ҳолатлари тез-тез ортиб боради. Миелосупрессия буйрак функцияси бузилган, олдиндан даволанадиган, функционал ҳолати ёмон ва 65 ёшдан ошган беморларда оғирроқ ва узок давом этиши мумкин.

Буйрак функцияси бузилган, олдиндан кенг қўламли даволаниш, ёмон функционал ҳолати ва 65 ёшдан ошган пациентларда миелосупрессия оғирроқ ва узок давом этиши мумкин.

Монотерапия сифатида қўлланиладиган карбоплатиннинг максимал ўзлаштираолиш дозалари билан нодирли тромбоцитлар сони  $50 \times 10^9/\text{л}$  дан кам бўлган тромбоцитопения пациентларининг тахминан учдан бир қисмида учрайди. Нодир одатда 14 ва 21 кунгача давом этади ва терапия бошлангандан кейин 35 кун ичида намоён бўлади.

Лейкопения пациентларининг тахминан 20% ҳам кузатилган, аммо унинг нодир кунидан (14-28 кун) тикланиши секинроқ бўлиши мумкин ва одатда терапия бошлангандан бошлаб 42 кун ичида содир бўлади. Гранулоцитлар сони  $1 \times 10^9/\text{л}$  дан паст бўлган нейтропения пациентларнинг тахминан бешдан бирида учрайди. 9,5 мг/100 мл дан паст бўлган гемоглобин кўрсаткичлари нормал бошланғич қийматлари бўлган пациентларнинг 48% кузатилган.

*Хавфсиз неоплазмалар, хавфли ва аниқланмаган янги ўсмалар (шу жумладан кисталар ва полиплар).*

Карбоплатин терапияси фонида иккиламчи хавфли янги ўсмалар ҳолатлари ҳақида хабар берилган.

*Нафас олиш тизими томонидан:* Жуда кам ҳолларда ўпка фиброзиси ҳолатлари қайд этилган бўлиб, улар нафас олиш қийинлишуви ва нафас қисилиши билан намоён бўлади, бу ўпка ўта юқори сезувчанлигининг намоён бўлишини истисно қилганда ҳисобга олиниши керак.

*Меъда-ичак йўллари томонидан:* Қусиш пациентларнинг 65% да учрайди, уларнинг учдан бир қисмида эса оғир шаклларида кузатилади. Кўнгил айниш пациентларнинг 15% да кузатилади, кўпинча илгари даволанган пациентларда (айниқса цисплатин) қайд этилган. Кўнгил айниш ва/ёки қусиш эҳтимоли препаратни қабул қилганидан кейинги дастлабки 6-12 соат ичида энг юқори бўлади. Кўнгил айниш ва/ёки қусиш эҳтимоли препаратни қабул қилганидан кейинги дастлабки 6-12 соат ичида энг юқори бўлади. Ушбу ходисаларнинг яқоллигини антиэметоген воситаларни қўллаш билан камайтириш мумкин (24 соат ичида симптомларни текислаш) ва уларнинг пайдо бўлишининг олдини олиш қусишга қарши воситаларин профилактика қилиш орқали олдини олиш мумкин.

Қусишнинг намоён бўлиши бошқа эметоген препаратлар билан биргаликда қўлланилганда кўпроқ учрайди. Меъда-ичак йўлларида ножўя ўзаро таъсирнинг бошқа турлари ҳам

кузатилди, масалан, пациентларнинг 8% қорин оғриғи, пациентларнинг 6% диарея ва ич қотиши кузатилган. Тиришишлар ҳақида ҳам хабар қилинган.

*Нерв тизими томонидан:* Периферик нейропатия эхтимоли (пациентларнинг 4% да), асосан парестезия шаклида ва остеопайллар рефлексларининг пасайиши эхтимоли мавжуд, бу 65 ёшдан ошган пациентлар учун кўпроқ, шунингдек карбоплатин ёки олдинги цисплатин терапияси билан узок муддатли даволаниш билан кузатилади.

Клиник жиҳатдан сезиларли сенсомотор бузилишлар (кўришнинг бузилиши, таъм сезгиларининг ўзгариши – 1% беморларда) ҳам бўлиши мумкин. Неврологик ножўя самараларининг умумий тез-тезлиги комбинацияланган терапиянинг бир қисми сифатида карбоплатин олган пациентларда учрайди, бу кумулятив нейротоксиклик билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Даволашни бошланишидан олдин аниқланган парестезиялар (айниқса цисплатин туфайли келиб чиққан) карбоплатин билан даволаш фонид вақти-вақти билан авж олиши мумкин ёки уларнинг жадаллашиб бориши мумкин.

*Кўриш аъзолари томонидан:* Карбоплатинни юқори дозаларда қўллаганидан сўнг, буйрак функцияси бузилган пациентларда кўришни бузилиши, шу жумладан кўриш қобиляти йўқолиши қайд этилган.

*Эшитиш аъзолари томонидан:* *Жуда тез-тез:* аудиограмма билан аниқланган юқори частотали диапазонида (4000–8000 Гц), эшитиш кескинлигининг субклиник пасайиши пациентларнинг 15% эга бўлган. Гипоакузиянинг жуда кам учрайдиган ҳолатлари ҳақида хабарлар бор. *Тез-тез:* шуингдек кулоқларда шовқин ҳақида ҳам тез-тез хабар берилган. Цисплатин терапияси натижасида эшитиш қобилятини йўқотиш доимий ёки ёмонлашадиган симптомларга олиб келиши мумкин. Карбоплатинни тавсия этилганлардан юқори дозаларда, шунингдек бошқа ототоксик дорилар билан биргаликда қўллашда педиатрия популяциясида клиник жиҳатдан сезиларли эшитиш ёмонлашиши ҳақида хабар берилган.

*Гепатобилиар тизими томонидан:* Оддий дастлабки кўрсаткичлари бўлган пациентларда (пациентларнинг 5% да) АСТ, билирубин даражасининг (пациентларнинг 24% да) ва қон зардобиди ишқорий фосфатаза фаоллигининг енгил ва қоида тариқасида вақтинча ошиши мумкин.

Аутологик суяк илиги трансплантацияси билан карбоплатиннинг юқори дозалари билан даволанган пациентларда жигарнинг функциясининг оғир бузилиши қайд этилган. Бундан ташқари, карбоплатиннинг юқори дозаларини қўллашда ўткир жигар некрози ҳолатлари қайд этилган.

*Сийдик-чиқариш тизими томонидан:* Буйрак функциясининг бузилиши карбоплатин тавсия этилган дозаларда қўлланилганда, ҳатто карбоплатинни катта миқдордаги суяқлик ёки мажбурий диурез билан гидратациясиз юборилганда ҳам юзага келади.

Пациентларнинг 6% зардобда креатинин даражасининг ошиши, пациентларнинг 14% қонда карбамид азотининг ва 5% сийдик кислотасининг ошиши кузатилади. Улар одатда пациентларнинг тахминан ярмида юмшоқ ва қайтариладиган бўлади.

Креатинин клиренси карбоплатин билан даволанадиган пациентларда буйраклар функционал ҳолатининг энг сезгир кўрсаткичи ҳисобланади. Креатининнинг дастлабки клиренс қийматлари 60 мл/мин ёки ундан юқори бўлган пациентларнинг 27% да карбоплатин билан даволаш вақтида унинг пасайиши қайд этилди.

Цисплатин билан даволаш натижасида, илгари нефротоксикликни бошдан кечирган пациентларда буйрак функциясининг бузилиши эхтимоли кўпроқ.

*Жуда тез-тез:* буйрак токсиклиги одатда карбоплатин олган пациентларда дозани чекламайди, ва катта миқдордаги суяқлик ёки мажбурий диурез билан гидратация каби профилактика чораларини талаб қилмайди. *Тез-тез:* буйрак функциясининг бузилиши, креатинин клиренсининг 60 мл/мин дан паст бўлиши билан белгиланади.

*Иммунитет тизими томонидан:* Препаратни қўллашдан кейин бир неча минут ичида анафилактик турдаги реакциялар пайдо бўлиши мумкин: юз шишиши, хансираш, тахикардия, артериал босимнинг пасайиши, эшакеми, анафилактик шок, бронхоспазм.

Ҳам ҳеч қандай сабабсиз иситма ҳақида хабар қилинган.

*Тери қопламалари томонидан:* Эрематоз тошмалар, иситма, қичишиш кузатилади. Шунга ўхшаш реакциялар цисплатин билан даволаш фонида қайд этилади, лекин баъзи ҳолларда ҳеч кесишган реактивлик бўлмаган.

*Электролит мувозанати томонидан:* Натрий, калий, кальций ва магнийнинг зардоб даражасининг пасайиши мос равишда пациентларнинг 29%, 20%, 22% ва 29% да содир бўлади. Хусусан, эрта гипонатриемия ҳолатлари ҳақида хабар берилган. Электролитлар мувозанатининг бузилиши енгил ва қоида тариқасида клиник симптомларисиз намоён бўлади.

*Юрак-қон томирлари тизими томонидан:* Алоҳида ҳолларда юрак-қон томир бузилишлари (юрак етишмовчилиги, эмболия) ва цереброваскуляр бузилишлар мавжуд бўлган.

*Умуми ва маҳаллий реакциялар:* Инъекция жойида реакция ҳолатлари (ачишиш, оғрик, қизариш, шишиш, эшакеми, экстравазация билан боғлиқ некроз) ҳақида хабар берилган. Иситма, эт увишиши, шиллиқ пардаларнинг яллиғланиши кам ҳолларда кузатилади.

*Гепатобилиар бузилишлар:* Жуда тез-тез: ишқорий фосфатаза даражаси ЗГОТ, ЗГПТ ёки умумий билирубинга қараганда тез-тез ошади. *Кам ҳолларда:* карбоплатиннинг тавсия этилганидан юқори дозаларда юборилгандан сўнг, жигарнинг оғир дисфункцияси (шу жумладан ўткир жигар некрози) ҳақида хабар берилган.

#### **Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлари**

- таъсир этувчи модда(лар) га ёки бошқа платина сақловчи бирикмаларга юқори сезувчанлик;

- яққол миелосупрессияси бўлган пациентлар;

- буйракнинг жиддий бузилиши (креатинин клиренси 30 мл/минутдан кам), даволанишнинг мумкин бўлган фойдаси хавфдан юқори бўлган ҳолатлардан ташқари;

- қон кетиши ўсмалари бўлган беморлар;

- сариқ иситма вакцинасини билан бир вақтнинг ўзида қўллаш мумкин эмас;

Дозага тузатиш киритиш препаратни енгил бузилишларда қўллашга имкон бериши мумкин.

#### **Махсус кўрсатмалар**

##### *Миелосупрессия.*

Карбоплатиннинг миелосупрессив таъсири асосан унинг буйрак клиренси билан боғлиқ. Буйрак функцияси бузилиши бўлган пациентларда, шунингдек нефротоксик препаратлар билан биргаликда даволанадиган пациентларда миелосупрессия (айниқса тромбоцитопения) оғирроқ ва узоқ давом этиши хусусиятига эга.

Токсиклик намоён бўлишининг пайдо бўлиши эҳтимоли, оғирлиги ва давомийлиги одатда илгари интенсив терапия ёки цисплатин билан даволанган пациентларда, шунингдек кекса ёшли пациентларда ва функционал ҳолати паст бўлган пациентларда юқори бўлади, шунинг учун карбоплатин терапиясидан олдин, жараёнда ва ундан кейин буйрак фаолиятини диққат билан кузатиб бориш зарур. Бундай пациентларда препаратнинг бошланғич дозасини камайтириш ва клиник қон таҳлилининг кўрсаткичларини янада назорат қилиш керак. Карбоплатинни бошқа миелосупрессив препаратлар билан биргаликда қўллаш миелосупрессиянинг яқоллигини ошириши мумкин. Бундай пациентларда препаратнинг бошланғич дозасини камайтириш ва клиник қон таҳлили кўрсаткичи назорат қилиш тавсия этилади.

Карбоплатинни бошқа миелосупрессив препаратлар билан биргаликда қўллаш миелосупрессиянинг яққоллигини ошириши мумкин. Карбоплатин терапияси вақтида ва терапия тугаганидан сўнг клиник қон таҳлилин мунтазам равишда ўтказиш тавсия

этилади. Карбоплатинни миелосупрессив таъсирга эга бўлган бошқа препаратлар билан биргаликда қўллашда дозага ва қабул қилиш тартибига тузатиш киритиш талаб этилиши мумкин. Карбоплатинни даволаш курслари орасидаги интервалнинг давомийлиги 4 ҳафтадан кам бўлмаслиги керак. Оғир ва доимий миелосупрессияси бўлган пациентларда инфекция асоратлар, шу жумладан ўлимга олиб келадиган асоратлар хавфи юқори ("Ножўя таъсирлари" бўлимига қаранг). Агар бундай таъсирлар юзага келса, карбоплатин билан даволашни тўхтатиш ва дозага тузатиш киритиш ёки препаратни бекор қилиш зарурлигини ҳисобга олиш керак.

*Аллергик реакциялар* кўпинча карбоплатинни юбориш вақтида намоён бўлади ва инфузионни тўхтатишни талаб қилади. Пациентни диққат билан кузатиб бориш ва симптоматик даволанишни (шу жумладан антигистаминлар, эпинефрин ва ёки глюкокортикоид препаратлар) буюриш керак. Платина бирикмалари билан мажмуада, кесишган сезгирлик ҳолатлари қайд этилган, баъзида ўлимга билан биргаликда кечиши ҳақида хабар бор.

*Буйрак токсиклиги.* Буйрак функцияси бузилиши бўлган пациентларда карбоплатиннинг гемопоз тизимига аниқроқ таъсирини ҳисобга олган ҳолда, карбоплатин терапияси ушбу гуруҳдаги пациентларда махсус эҳтиёткорлик чоралари билан амалга оширилиши керак.

*Эҳтиёткорлик чоралари:* Карбоплатинни қабул қилиш фақат цитотоксик препаратларни қўллаш тажрибасига эга бўлган шифокор назорати остида амалга оширилиши керак. Диагностика ва даволаш муассасаларини даволаш ва юзага келиши мумкин бўлган асоратлар учун қулай бўлиши керак.

Периферик қон, жигар ва буйрак функцияси кўрсаткичларини диққат билан кузатиб бориш керак. Терапия бошланишидан олдин ва кейин ҳар ҳафта қон тахлилини ўтказиш керак. Оғир миелосупрессия ёки буйрак / жигар функцияси бузилишида препаратни қўллашни бекор қилиш керак.

*Гематологик токсиклик.* Лейкопения, нейтропения ва тромбоцитопения дозага боғлиқ ва дозани чекловчи омиллар ҳисобланади. Карбоплатин терапияси вақтида қон кўрсаткичларини кузатиш токсик реакцияларни аниқлашга, нодирни аниқлашга ва гематологик кўрсаткичларни тиклашга имкон беради ва кейинги дозага тузатиш киритиш учун муҳимдир.

Карбоплатин монотерапияси фонидан нодир даражага эришиш ўртача 21 кунга, бошқа кимёвий терапия препаратлари билан мажмуада – 15 кунга тўғри келади. Лейкоцитлар, нейтрофиллар ва тромбоцитлар сони нормал қийматларга қайтса, карбоплатин билан кейинги даволашнинг навбатдаги курсини бошлаш мумкин. Кўпгина ҳолларда тромбоцитларнинг минимал даражаси терапия бошлангандан 14 дан 21 кунгача бўлган даврда қайд этилади. Гематологик токсиклик миелосупрессив таъсирга эга бўлган аввалги интенсив кимёвий терапиясида пациентларда кўпроқ яққолдир.

Лейкоцитлар даражасининг максимал пасайиши терапия бошланганидан бошлаб 14 дан 28 кунгача бўлган даврда кузатилади. Агар нейтрофиллар миқдори  $<2000/\text{мм}^3$  бўлса ёки тромбоцитлар сони  $<100000 / \text{мм}^3$  бўлса, одатда 5-6 ҳафта давом этадиган суяк илиги тиклангунига қадар кейинги курсни кейинга қолдириш масаласин кўриб чиқиш керак. Бундай ҳолда, трансфузион терапиясини ўтказиш ва дозани камайтириш керак бўлиши мумкин. Карбоплатин билан даволашда кўпинча анемия кузатилади, аммо, қоида тариқасида, трансфузион терапиясига эҳтиёж қолмайди.

*Гемолитик-уремик синдром* - бу ҳаёт учун хавфли ножўя самаралари ҳисобланади. Микроангиопатик гемолитик анемиянинг дастлабки белгилари ёки симптомлари пайдо бўлганда (масалан, тромбоцитопения билан бирга гемоглобин даражасининг тез пасайиши, билирубин, креатинин, карбамид ёки зардоб лактатдегидрогеназ даражасининг ошиши билан) препаратни қўллашни тўхтатиш тавсия этилади. Буйрак етишмовчилиги қайтарилмас бўлиб қолиши мумкин, натижада терапияни бекор қилиш ва диализ ўтказиш керак.

*Вено-окклюзион жигар касаллиги.* Жигар вено-окклюзион касаллиги (синусоидал обструкцияси) ҳолатлари ҳақида хабар берилган, уларнинг айримлари ўлимга олиб билан яқунланган. Пациентларда жигар метастазлари натижаси бўлмаган жигар дисфункцияси ёки портал гипертензия белгилари ва симптомлари учун кузатув олиб бориш керак.

*Ўсмалар лизими синдроми (ЎЛС).* Пострегистрацион тажрибада пациентларда карбоплатинни яқка ўзи ёки бошқа кимёвий терапевтик препаратлар билан мажмуада қўлланилгандан кейин ўсма лизиси синдроми ҳақида хабар берилган. ЎЛС хавфи юқори бўлган пациентлар, масалан, юқори пролиферация даражаси тезликда, юқори ўсма массаси ва цитотоксик агентлар сезгирлиги юқори бўлган пациентларни диққат билан кузатиб бориш ва мувофиқ равишда эҳтиёткорлик чораларни кўришлари керак.

*Буйрак токсиклиги.* Нефротоксиклик намоён бўлишининг тез-тезлиги ва яққол буйрак функцияси бузилиши бўлган пациентларда даволаниш бошланишидан олдин содир бўлган. Агар буйраклар томонидан жиддий ўзгаришлар бўлса, сиз дозага тузатиш киритиш ёки препаратни бекор қилишни ўйлаб кўришингиз керак. Нефротоксиклик олдинги цисплатин терапиясининг фонида буйрак токсиклиги намоён бўлган пациентларда тез-тез ривожланади.

*Нейротоксиклик.*

Периферик нейротоксиклик кенг тарқалган, ва одатда энгил шаклда кечади. Шу билан бирга, 65 ёшдан ошган ва/ёки олдинги цисплатин терапияси бўлган пациентларда парестезия ва остео пайларни рефлексларининг пасайиши кузатилиши мумкин. Неврологик кўриклар мунтазам равишда ўтказилиши керак. Буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда карбоплатинни юқори дозаларда қўллаш билан кўриш бузилиши, шу жумладан кўриш қобилятини йўқотиш ҳолатлари ҳақида хабар берилган. Кўришни яхшилаш ёки тўлиқ тиклаш, қоида тариқасида, препаратнинг юқори дозаларини тўхтатгандан кейин бир неча ҳафта ичида содир бўлди.

*Қайтариладиган орқа лейкоэнцефалопати синдроми (ҚОЛС).* комбинацияланган терапиянинг таркибида карбоплатинни қўллашда ҚОЛС ривожланиши ҳолатлари ҳақида хабар берилган. ҚОЛС кам ҳолларда, қайтариладиган (даволанишни бекор қилингандан кейин), тез ривожланаётган неврологик синдром ҳисобланади, бу тиришиш, гипертония, бош оғриғи, онгни чалкашиши, кўриш қобилятини йўқотиш, бошқа кўриш ва неврологик бузилишлари билан намоён бўлиши мумкин. ҚОЛС ташхисини қўйиш учун мияни кўриш техникаси (асосан магнит-резонанс томографияси) дан фойдаланиш керак.

*Кекса ёшли пациентларда қўлланилиши.* Карбоплатин ва циклофосфамид билан комбинацияланган терапия қўлланилганда кекса ёшли пациентларда ёш пациентларга нисбатан оғир тромбоцитопения ривожланиш эҳтимоли кўпроқ бўлган. Дозани танлашда ушбу гуруҳдаги пациентларда буйракларнинг экскретор функциясининг ўзига хос хусусиятларини ҳисобга олиш керак.

*Бошқалар.* Карбоплатин терапияси вақтида эшитиш бузилиши ҳақида хабар берилган. Карбоплатинни қўлланилганда ототоксик таъсирга олиб келиши мумкин. Ототоксиклик болаларда энг кўп намоён бўлади ва кўпинча олдинги цисплатин терапиясини олган пациентларда ривожланади.

Иммунитет танқислиги бўлган пациентларга кимёвий терапия (шу жумладан карбоплатин ёрдамида) тирик ёки сусайтирилган вакциналарни юбориш жиддий инфекцияларга, шу жумладан ўлимга олиб келиши мумкин.

Карбоплатин терапиясини олган пациентларда тирик вакциналар билан эмлашдан сақланиш керак. Инактивацияланган вакциналарни қўлланилганда рухсат берилади, аммо улардан фойдаланиш самараси камайиши мумкин. Карбоплатинни тайёрлаш ва юбориш учун игналар, шприцлар, катетерлар ва алюминий сақловчи инфузион тизимлардан фойдаланмаслик керак.

***Ҳомиладорлик ва лактация даврида қўлланилиши***

*Ҳомиладорлик.* Карбоплатин ҳомиладор аёлга юборилганда ҳомилага зарар етказиши мумкин. Ҳомиладорлик вақтида карбоплатинни қўллаш хавфсизлиги аниқланмаган.

Клиника олди хайвонларда ўтказилган тадқиқотлар натижалари карбоплатиннинг эмбриотоксик ва тератоген хусусиятларини кўрсатди. Карбоплатинни ҳомиладорлик вақтида фақат жуда зарур бўлган тақдирда қўллаш керак (онага мумкин бўлган фойда ҳомила учун мумкин бўлган хавфдан устун бўлсагина).

Ҳомиладор пациентлар ҳомила учун мумкин бўлган хавф ҳақида огоҳлантирилиши керак. Карбоплатинни қабул қиладиган эркаклар ва аёлларга репродуктив функцияга салбий таъсир кўрсатиши мумкинлиги тўғрисида маълумот бериш керак.

Туғиш ёшидаги аёлларга контрацепциянинг самарали усулларидадан фойдаланган ҳолда ҳомиладорликдан сақланишни маслаҳат бериш керак ва карбоплатин билан даволаш вақтида ҳомиладорлик юзага келса, ҳомила учун мумкин бўлган хавф тўғрисида тўлиқ маълумот бериш керак.

*Лактация.* Карбоплатиннинг она сутига кириб бориш қобилияти ҳақида маълумот йўқ. Карбоплатин терапияси вақтида болада ножўя реакциялари хавфи туфайли эмизишни тўхтатиш керак.

*Фертилик.* Ўсмаларга қарши препаратлар билан даволашда гонад генезис аменорея ёки азоспермия ривожланиши мумкин. Ушбу самараларининг намоён бўлиши даволанишнинг дозаси ва давомийлигига боғлиқ бўлиши мумкин, шунингдек қайтарилмас хусусиятига эга бўлиши мумкин.

Туғиш ёшидаги аёллар даволаниш вақтида ва камида кейинги 6 ой давомида контрацепция усуллари қўллашлари керак. Терапиядан олдин ёки терапия вақтида ҳомиладор бўлган пациентлар генетик марказга мурожаат қилишлари керак. Балоғат ёшидаги эркаклар даволаниш вақтида ва камида кейинги 6 ой давомида контрацепция усуллари қўллашлари керак. Карбоплатин терапияси туфайли юзага келиши мумкин бўлган қайтариб бўлмайдиган бепуштлиқ туфайли, даволанишни бошлашдан олдин эркакларга оилани режалаштириш бўйича маслаҳат бериш керак.

#### ***Автомобилни ва мураккаб механизмларни бошқариш қобилиятига таъсири***

Автотранспорт воситаларини бошқариш ёки бошқа механизмлар билан ишлаш қобилиятига карбоплатинни таъсир этиши ўрганилмаган. Карбоплатин билан даволаш вақтида кўнгил айниш, қусиш, кўриш ва эшитиш қобилиятининг бузилиши эҳтимолини ҳисобга олган ҳолда, пациентларга ушбу ҳодисаларнинг транспорт воситалари ва механизмларини бошқариш қобилиятига таъсири тўғрисида маълумот бериш керак.

#### **Дориларнинг ўзаро таъсири**

Карбоплатин алюминий билан ўзаро таъсирлашиб, қора чўкма ҳосил қилиши мумкин, шунинг учун эритма тайёрлаш ва карбоплатинни юбориш учун алюминий ўз ичига олган игналар, шприцлар, катетерлар ва инфузион тизимлардан фойдаланмаслик керак.

Карбоплатин алюминий билан ўзаро таъсирлашиб, қора чўкма ҳосил қилиши мумкин, шунинг учун эритма тайёрлаш ва карбоплатинни юбориш учун игналар, шприцлар, катетерлар ва алюминий ўз ичига олган инфузион тизимлардан фойдаланмаслик керак.

Рак касаллигига чалинган беморларда тромбоз хавфи юқори бўлганлиги сабабли кўпинча антикоагулянт терапия қўлланилади. Касаллик пайтида ивишнинг юқори individual ўзгарувчанлиги ва оғиз антикоагулянтлари ва кимётерапевтик дорилар ўртасидаги ўзаро таъсир оғиз антикоагулянтларини қабул қиладиган беморларда халқаро нормаллаштирилган нисбатни (ИНР) кузатиш частотасини оширишни талаб қилади.

Онкологик касалликлари бўлган пациентларда тромбоз хавфи юқори бўлганлиги сабабли кўпинча антикоагулянт терапия қўлланилади.

Касаллик вақтида қон ивишнинг юқори индивидуал ўзгарувчанлиги ва перорал антикоагулянтлари ва кимётерапевтик препаратлар ўртасидаги ўзаро таъсири перорал антикоагулянтларини қабул қиладиган пациентларда халқаро нормаллаштирилган нисбатни (ХНН) назорат тез-тезлигини оширишни талаб қилади.

Бир вақтнинг ўзида қўллаш мумкин эмас:

- тизимли касалликлар хавфи туфайли, эҳтимол ўлимга олиб келадиган тирик сусайтирилган вакциналар (сарик иситма вакцинасидан ташқари). Хавфнинг ошиши иммунитетни асосий касаллик билан бостирилган пациентларга хосдир. Агар мавжуд бўлса, инактивацияланган вакциналарни (полиомиелит) қўллаш тавсия этилади.

- фенитоин, фосфенитоин цитотоксик препаратни қўллашда фенитоин сўрилишининг пасайиши натижасида тутқаноқли талвасаларни такрорланиш хавфи туфайли, шунингдек фенитоин билан жигар метаболизмининг тезлашиши туфайли цитотоксик препаратнинг токсиклиги ошиши ёки самарадорлигини йўқотиши туфайли.

Биргаликда қўлланилганда сиз қуйидагиларни ҳисобга олишингиз керак:

- циклоспорин, такролимус ва сиролимус ортикча иммуносупрессия туфайли лимфопрлиферацияни келтириб чиқариши мумкин.

- нефротоксик ва ототоксик препаратлар билан биргаликдаги терапия (масалан, аминогликозидлар, ванкомицин, капреомицин ва диуретиклар) карбоплатин туфайли буйрак клиренси ўзгариши туфайли ушбу препаратларнинг токсиклигини оширишга олиб келиши мумкин (айниқса буйрак функцияси бузилган пациентларда).

- карбоплатинни буйрак дисфункцияси ва ототоксиклиги туфайли ҳалқали диуретиклари билан биргаликда эҳтиёткорлик билан қўллаш тавсия этилади.

Миелосупрессив таъсирга эга бўлган бошқа препаратлар билан комбинацияланган терапия аддитив миелосупрессив таъсирларни минималлаштириш учун дозага тузатиш киритиш ёки қабул қилиш тартибини талаб қилиши мумкин.

### **Дозани ошириб юборилиши**

Карбоплатиннинг клиник тадқиқотлари вақтида дозани ошириб юбориш ҳолатлари қайд этилмаган.

### **Чиқарилиш шакли**

150 мг/15 мл дан кулранг резина тиқин билан герметик беркитилган усти кўтарилиб очиладиган алюминий қопқоқ билан ўралган, 20 мл хажмли тиниқ шиша қолипpli флаконларда.

450 мг/ 45 мл дан кулранг резина тиқин билан герметик беркитилган усти кўтарилиб очиладиган алюминий қопқоқ билан ўралган, 50 мл хажмли тиниқ шиша қолипpli флаконларда.

1 флакон тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан бирга картон қутиларида.

### **Сақлаш шароити**

Курук, ёруғликдан ҳимояланган жойда, 30°C дан юқори бўлмаган ҳароратда сақлансин. Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

### **Яроқлилик муддати**

2 йил. Яроқлилик муддати ўтганидан сўнг қўлланилмасин.

Суултирилгандан кейин препарат 24 соатгача 2°- 8° ҳароратда ва хона ҳароратида 8 соатгача барқарор бўлади.

### **Дорихоналардан бериш тартиби**

Рецепт бўйича.

### **Ишлаб чиқарувчи**

**Venus Remedies Limited, Ҳиндистон**

Hill Top Industrial Estate, Jharmajri, EPIP Phase-I (Extn.), Bhatoli Kalan, Baddi, Distt. Solan, Himachal Pradesh, 173205

**Ўзбекистон Республикаси худудида дори воситаларининг сифати бўйича эътирозлар  
(таклифлар) ни қабул қилувчи ташкилот номи ва манзили**

**“Chesni Pharm” МЧЖ**

Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш., Яккасарой тумани, Яккасарай кўчаси, 5 уй.

Тел.: +99895 475 30 45