Дата введения 11 августа 2006г.
Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития
от 11.08.06 № 02изм-Пр-рег/06

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
КЕМОПЛАТ
(Kemoplat)

Регистрационный номер: П № 015898/01
Торговое название препарата: Кемоплат
Международное непатентованное название: цисплатин (cisplatin).
Лекарственная форма: Концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав
1 мл раствора для инфузий содержит
Активное вещество: цисплатин 0,5 мг.
Вспомогательные вещества: натрия хлорид, кислота хлористоводородная, вода для инъекций.

Описание
Прозрачный раствор от бесцветного до бледно-жёлтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, алкилирующее соединение. Код АТХ: L01XA01

Фармакологические свойства
Фармакодинамика. Цисплатин (цис-диаминдихлорплатина), представляет собой противоопухолевый препарат, содержащий тяжелый металл платину. Цисплатин обладает свойствами, сходными со свойствами бифункциональных алкилирующих агентов, образующих межтяжевые и внутритяжевые сшивки в ДНК тем самым нарушая ее функции, что приводит к гибели клеток; при этом препарат не обладает циклической и фазовой специфичностью. Обладает иммуносупрессивными и радиосенсибилизирующими свойствами.
Фармакокинетика. После быстрой внутривенной инфузии (15 мин – 1 час) появление цисплатина в плазме крови и пик его концентрации определяется немедленно после введения. При внутривенной инфузии в течение 6-24 часов концентрация препарата в плазме возрастает постепенно в течение инфузии, достигая максимума к концу введения.
Цисплатин характеризуется экстенсивным распределением в биологических жидкостях организма и в тканях; при этом наиболее высокие концентрации достигаются в почках, печени и в предстательной железе. Биотрансформация цисплатина осуществляется путем быстрого неферментного превращения с образованием неактивных метаболитов. Цитотоксическим действием обладает лишь цисплатин не связанный с белками, или его платино-содержащие метаболиты.
После струйной инъекции или внутривенного вливания продолжительностью от 2 до 7 часов в интервале доз от 50 до 100 мг/м^2 период полувыведения цисплатина из плазмы крови составляет приблизительно 30 минут. После введения дозы 100 мг/м^2 соотношение между цисплатином и общей свободной (ультрафильтрующейся) платиной в плазме крови составляет от 0,5 до 1,1. Через три часа после болюсного введения и через два часа после

Fresenius Kabi
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
D-61352 Bad Homburg v.d.H.

окончания трехчасовой инфузии 90% общей свободной платины в плазме оказывается в связанном с белками состоянии. При повторных курсах терапии происходит накопление платины в тканях организма, и платина обнаруживается в некоторых тканях еще в течение шести месяцев после введения последней дозы лекарственного средства.
Период полувыведения общей платины носит очень широкую индивидуальную вариабельность и колеблется в пределах 2-72 часа у здоровых людей, и 1-240 часов при выраженной почечной недостаточности. Через 1 час после введения препарата большая часть цисплатина выводится через почки в неизмененном виде.
Почечный клиренс свободной (ультрафильтрующейся) платины также превышает клиренс креатинина, является нелинейным и зависит от дозы, скорости оттока мочи и индивидуальных особенностей канальцевой секреции и реабсорбции у больного. Строгой корреляции между почечным клиренсом свободной (ультрафильтрующейся) платины или цисплатина и клиренсом креатинина не установлено. При ежедневном введении препарата существует опасность накопления свободной (ультрафильтрующейся) платины в плазме крови. При других режимах введения такого риска нет. После введения препарата небольшие концентрации платины обнаруживаются в желчи и толстом кишечнике, но путь выведения платины через пищеварительный тракт незначителен.
Цисплатин может выводиться из системного кровотока путем диализа, но только в течение первых 3 часов после введения препарата.

Показания к применению
Цисплатин, обычно в составе комбинированной химиотерапии, широко применяется при лечении следующих солидных опухолей:
- *Герминогенные опухоли женщин и мужчин*
- *Рак яичников и яичка*
- *Мелкоклеточный и немелкоклеточный рак легкого*
- *Плоскоклеточный рак головы и шеи*
- *Рак мочевого пузыря*

Кроме того, цисплатин обладает противоопухолевой активностью при следующих видах опухолей:
- *Рак шейки матки*
- *Остеосаркома*
- *Меланома*
- *Нейробластома*
- *Рак пищевода*

Противопоказания
- Индивидуальная непереносимость цисплатина или других соединений, содержащих платину;
- Нарушение функции почек (уровень креатинина в сыворотке более 115 мкмоль/литр);
- Угнетение костномозгового кроветворения;
- Беременность и период кормления грудью.

С осторожностью – снижение слуха, полиневрит, острые инфекционные заболевания, ветряная оспа (в т.ч. недавно перенесенная или недавний контакт с больным), опоясывающий лишай, подагра в анамнезе, нефролитиаз, лучевая или химиотерапия в анамнезе.

Fresenius Kabi
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
D-61352 Bad Homburg v.d.H.

Способ применения и дозы

Кемоплат может применяться как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими цитостатиками в различных дозах в зависимости от схемы терапии. При индивидуальном подборе дозы следует руководствоваться данными специальной литературы.

Кемоплат вводится внутривенно или при показаниях (интраперитонеальные опухоли) в брюшную полость.

Кемоплат в монотерапии и в сочетании с другими химиопрепаратами обычно вводится в дозе 50-100 мг/м^2 в виде внутривенной инфузии каждые 3-4 недели или 15-20 мг/м^2 внутривенно капельно ежедневно в течение 5 дней каждые 3-4 недели.

Рекомендации по приготовлению и введению растворов для внутривенных инфузий

С целью стимуляции диуреза (до 100 мл/час) и для максимального уменьшения нефротоксического действия препарата проводят гидратацию. Перед введением цисплатина внутривенно капельно вводится до 2-х литров жидкости. Обильное потребление жидкости и поддержание диуреза необходимо соблюдать в течение 24 часов. Если интенсивная гидратация для поддержания адекватного диуреза окажется недостаточной, можно ввести осмотический диуретик (например, маннит).

Цисплатин вводится внутривенно капельно со скоростью не более 1 мг/мин. Длительные инфузии проводятся в течение 6-8-24 часов при условии достаточного диуреза до введения и во время введения препарата.

Цисплатин разбавляют в одном из следующих инфузионных растворов: 0,9% раствор натрия хлорида; 0,9%, 0,45% или 0,3% раствор натрия хлорида в 5% растворе глюкозы. Разбавленные растворы препарата стабильны в течение 6-8 часов при температуре не выше 25^{0}С в защищенном от света месте.

Примечание: Так как алюминий реагирует с цисплатином и инактивирует его, а также вызывает образование осадка, очень важно при приготовлении и при введении цисплатина не использовать иглы и другое оборудование, содержащие алюминий.

Побочное действие

Со стороны мочевыделительной системы: Нефротоксичность носит кумулятивный характер и является основным токсическим фактором, ограничивающим дозу цисплатина. Поражения почек, которые сопровождаются повреждением почечных канальцев, могут впервые выявляться на второй неделе после введения дозы и проявляться повышением уровня креатинина, мочевины, мочевой кислоты в сыворотке крови и/или снижением клиренса креатинина. Почечная токсичность, как правило, бывает незначительной или умеренно выраженной и носит обратимый характер при обычных дозах Цисплатина.

Со стороны электролитного баланса: гипомагниемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипокалиемия и гипофосфатемия. Гипомагниемия и/или гипокальциемия могут проявляться клинически повышенной мышечной чувствительностью или судорогами, тремором, карпопедальным спазмом (судороги в кистях и стопах) и/или тетанией. Гипонатриемия обычно обусловлена синдромом неадекватной продукции антидиуретического гормона.

Со стороны желудочно-кишечного тракта. Тошнота и рвота, которые обычно начинаются в течение первого часа терапии и продолжаются в течение 24 часов и более, встречаются почти у всех больных. Эти побочные эффекты лишь частично устраняются при применении стандартных противорвотных препаратов. Тяжесть этих симптомов может быть уменьшена путем разделения общей дозы, рассчитанной на цикл терапии, на меньшие дозы, которые вводятся один раз в сутки в течение пяти дней.

Fresenius Kabi
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
D-61352 Bad Homburg v.d.H.

Из других часто наблюдаемых нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта отмечены боль в области живота, диарея и запор.

Со стороны системы кроветворения. На фоне терапии цисплатином часто развивается миелосупрессия, однако в большинстве случаев она выражена незначительно или умеренно, и при применении обычных доз носит обратимый характер. Самые низкие уровни лейкоцитов и тромбоцитов, как правило, наблюдаются с 18-го по 23-й день после введения; у большинства пациентов эти показатели восстанавливается к 39-ому дню. Также может наблюдаться анемия.

Со стороны системы слуха. Односторонний или двусторонний шум в ушах, с потерей слуха или без потери, отмечается примерно у 10% пациентов, получавших цисплатин, обычно этот побочный эффект носит обратимый характер. Установлено, что поражение органа слуха носит дозозависимый и кумулятивный характер, и этот побочный эффект более часто наблюдается у пациентов очень молодого или старческого возраста. Имеются сообщения о токсическом действии препарата на вестибулярный аппарат.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы. Периферические нейропатии возникают нечасто. Обычно они имеют сенсорную природу (например, парестезии верхних и нижних конечностей), но также могут возникать моторные нарушения (снижение рефлексов и слабость в нижних конечностях). Также могут отмечаться вегетативная нейропатия, судороги, невнятная речь, потеря вкуса и потеря памяти. Сообщалось о развитии симптома Лермитта, миелопатия позвоночного столба и автономная нейропатия. Лечение препаратом следует прекратить при первом появлении таких симптомов.

Повышенная чувствительность. Иногда отмечаются аллергические реакции, проявляющиеся в виде покраснения и отека лица, свистящих хрипов в легких, тахикардии и артериальной гипотензии. Эти реакции могут возникать в течение нескольких минут после начала введения цисплатина. В редких случаях могут наблюдаться крапивница и пятнисто-папулезная кожная сыпь.

Со стороны системы зрения. В редких случаях отмечаются неврит зрительного нерва, отек соска зрительного нерва, корковая слепота. Также могут наблюдаться изменение восприятия цветов, особенно в желто-голубой части спектра. Единственным изменением глазного дна может быть нерегулярная пигментация сетчатки в области желтого пятна.

Эти побочные эффекты обычно носят обратимый характер и исчезают после отмены препарата.

Токсическое действие на печень. Изредка могут отмечаться незначительные и транзиторные повышения уровня АСТ, АЛТ и билирубина в сыворотке крови.

Прочие побочные эффекты. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт, застойная сердечная недостаточность, аритмии, ортостатическая гипотензия, тромботическая микроангиопатия, церебральные артериты), гиперурикемия, повышение уровня амилазы в сыворотке крови, незначительная алопеция, миалгия, лихорадка, икота и десневая линия платины.

При попадании препарата под кожу возможно развитие флебита, воспаления подкожно-жировой клетчатки и некроза кожи.

Отмечены случаи нарушения сперматогенеза и азооспермии.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Одновременное или последовательное применение цисплатина с антибиотиками-аминогликозидами (гентамицин, канамицин, стрептомицин) или с другими потенциально

Fresenius Kabi
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
D-61352 Bad Homburg v.d.H.

нефротоксичными препаратами (например, амфотерицин В) может потенцировать его нефротоксическое и ототоксическое действие.
"Петлевые" диуретики (фуросемид, клопамид, этакриновая кислота) могут усиливать ототоксичность цисплатина.
Известно, что цисплатин может нарушать выведение через почки блеомицина и метотрексата (возможно, вследствие вызванного цисплатином нефротоксического действия) и усиливать токсичность этих препаратов.
При одновременном применении цисплатина, гексаметилмеламина и пиридоксина при лечении рака яичников отмечено сокращение продолжительности ремиссии.
У пациентов, получающих цисплатин и противосудорожные препараты, концентрация последних в сыворотке крови может снижаться до субтерапевтических значений.
Цисплатин может вызывать повышение концентрации мочевой кислоты в крови. Поэтому у пациентов, которые одновременно принимают лекарственные средства для лечения подагры, такие как аллопуринол, колхицин, пробенецид или сульфинпиразон, может возникнуть необходимость коррекции дозировки этих препаратов, чтобы контролировать гиперурикемию и приступы подагры.
При взаимодействии цисплатина с алюминием образуется осадок.

Передозировка
Основными ожидаемыми осложнениями передозировки являются нарушения функции почек, печени, нарушения зрения (включая отслойку сетчатки) и слуха (глухота), выраженная миелосупрессия, неукротимая тошнота и рвота и/или неврит. При передозировке возможен летальный исход.
Антидот в случае передозировки препарата Кемоплат неизвестен. Эффект, хотя бы частичный, достигается только с помощью гемодиализа, если он применяется в течение первых трех часов после передозировки, поскольку платина быстро связывается с белками плазмы. Для устранения симптомов передозировки применяется симптоматическая терапия.

Особые указания
- Препарат должен применяться под контролем врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.
- Женщинам детородного возраста рекомендуется во время лечения цисплатином использовать противозачаточные средства.
- Мужчины, получающие терапию цисплатином, должны использовать барьерные методы контрацепции.
- Больные на фоне лечения цисплатином периодически должны осматриваться невропатологом. При явных симптомах токсического действия на ЦНС терапию цисплатином следует прекратить.
- Перед началом терапии следует проводить аудиометрию, и в тех случаях, когда появляются симптомы поражения органа слуха или выявляются клинические нарушения слуха, показана повторная аудиометрия. При клинически значимых нарушениях слуха может потребоваться коррекция дозировки или отмена терапии.
- В процессе лечения цисплатином необходим периодический анализ крови, определение содержания лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, форменных элементов крови, почечных и печеночных функциональных тестов, а также уровня электролитов в сыворотке крови.

Fresenius Kabi
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
D-61352 Bad Homburg v.d.H.

Повторно препарат не следует назначать до тех пор, пока содержание креатинина сыворотки крови не снизится до 1,5 мг/100 мл и менее и/или азот мочевины крови не снизится до 25 мг/100 мл и менее, содержание тромбоцитов в крови не станет 100 000/ мм^3, лейкоцитов - не менее 4000/мм^3.

- При развитии аллергических реакций в виде отека лица, бронхоспазма, тахикардии и гипотонии следует применить адреналин, кортикостероиды и антигистаминные препараты.
- При применении Цисплатина должны соблюдаться все обычные инструкции, принятые для применения цитотоксических препаратов.
- В случае попадания препарата в глаза их необходимо немедленно промыть большим количеством воды или раствора хлорида натрия. В случае попадания препарата на кожу необходимо немедленно промыть место соприкосновения с препаратом большим количеством воды. В случае вдыхания препарата или попадания его в рот необходимо немедленно обратиться к врачу.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, по 20мл/10мг и 100мл/50мг во флаконах оранжевого стекла. По 1 флакону в картонной коробке с прилагаемой инструкцией по применению.

Условия хранения

Список А. Хранить при температуре 15 ^{o} - 25 ^{o}C в защищенном от света и недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель:

«Дабур Фарма Лимитед», Индия

Адрес представительства:

Юр.: 119034 Москва, Барыковский пер. д.4, строение 2, офис 211

Факт.: 115093 Москва, 1-й Щипковский пер., 20, офис 712

Тел./факс (095) 959-7289, 959-7292, E-mail: [redacted]@mail.transit.ru

Директор ИДКЭЛС, профессор — В.В.Чельцов

Представитель фирмы — Л.А. Щербакова

DABUR PHARMA LIMITED
3, FACTORY ROAD,
ADJA. SAFDARJUNG HOSPITAL,
RING ROAD, NEW DELHI-110 029

Fresenius Kabi
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
D-61352 Bad Homburg v.d.H.