

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Цисплатин-РОНЦ, 0,5 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Цисплатин-РОНЦ, 1,0 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цисплатин.

Цисплатин-РОНЦ, 0,5 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Каждый флакон концентрата 20 мл содержит 10 мг цисплатина.

Каждый флакон концентрата 50 мл содержит 25 мг цисплатина.

Каждый флакон концентрата 100 мл содержит 50 мг цисплатина.

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 0,5 мг цисплатина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Цисплатин-РОНЦ, 1,0 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Каждый флакон концентрата 10 мл содержит 10 мг цисплатина.

Каждый флакон концентрата 20 мл содержит 20 мг цисплатина.

Каждый флакон концентрата 50 мл содержит 50 мг цисплатина.

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 1,0 мг цисплатина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный от бесцветного до светло-желтого раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Цисплатин широко применяется в монотерапии или в составе комбинированной химиотерапии при лечении следующих солидных опухолей:

- герминогенные опухоли женщин и мужчин;
- рак яичников и яичка;
- рак мочевого пузыря;
- плоскоклеточный рак головы и шеи.
- рак легкого;
- рак шейки матки (в том числе в комбинации с лучевой терапией)

Кроме того, цисплатин обладает противоопухолевой активностью при следующих видах опухолей:

- остеосаркомы;
- меланома;
- нейробластома;
- рак пищевода.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат Цисплатин-РОНЦ может при меняться в виде монотерапии и в комбинации с другими цитостатиками в различных дозах в зависимости от схемы терапии. При индивидуальном подборе дозы следует руководствоваться данными специальной литературы.

Препарат Цисплатин-РОНЦ в монотерапии обычно вводится в дозе 50–120 мг/м² в виде внутривенной инфузии каждые 3–4 недели или 15–20 мг/м² внутривенно ежедневно в течение 5 дней каждые 3–4 недели.

При применении препарата Цисплатин-РОНЦ в сочетании с другими химиопрепаратами его доза должна быть уменьшена. Обычной дозой является 20 мг/м² или более внутривенно каждые 3–4 недели, кроме комбинированной терапии мелкоклеточного или немелкоклеточного рака легкого, при которой обычно вводится доза 80 мг/м².

Повторно препарат не следует применять до тех пор, пока концентрация креатинина сыворотки крови не снизится до ≤ 130 мкмоль/л, мочевины - < 250 мг/л; содержание тромбоцитов в крови не станет $> 100 \times 10^9$ /л, лейкоцитов - $> 4,0 \times 10^9$ /л; результаты аудиограммы не будут в пределах нормы. Самое низкое содержание лейкоцитов и тромбоцитов в крови, как правило, наблюдается с 18-го по 23-й день после введения препарата Цисплатин-РОНЦ. У большинства пациентов эти показатели восстанавливаются к 39-му дню. В редких случаях при лечении

цисплатином и наличии других лейкомогенных факторов развивается острый лейкоз.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек или депрессией костного мозга

Пациентам с нарушением функции почек (уровень креатинина в сыворотке более 115 мкмоль/л) препарат противопоказан.

Доза должна быть уменьшена у пациентов с угнетением функции костного мозга или при развитии нарушений функции почек.

У пациентов с умеренно выраженным нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин) рекомендуется снижение стандартной дозы на 50%.

Дети

Режим дозирования у взрослых и детей совпадает.

Способ применения

Препарат Цисплатин-РОНЦ вводится внутривенно капельно со скоростью не более 1 мг/минуту.

Длительные инфузии в высоких дозах препарата Цисплатин-РОНЦ проводятся в течение 6-8-24 часов при условии достаточного диуреза до введения и во время введения препарата. Необходимая доза препарата Цисплатин-РОНЦ должна быть разведена в 1–2 литрах 0,9 % раствора натрия хлорида. Инструкции по разведению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Инструкции по приготовлению раствора для инфузий приведены в разделе 6.6.

С целью стимуляции диуреза и для максимального уменьшения нефротоксического действия препарата проводят гидратацию. За 2–12 часов (желательно за 2–3 часа) перед введением препарата Цисплатин-РОНЦ необходимо ввести пациенту внутривенно капельно 0,5–1,5(-2,0) л/м² 0,9 % раствора натрия хлорида.

В течение 6–24 часов после введения препарата необходима достаточная поддержка жидкостью (2–3 л/м² раствора 0,9% натрия хлорида с 5% раствором декстрозы в соотношении 1:1,5). Диурез должен составлять 100–200 мл в час. При необходимости можно применить маннитол. «Петлевые» диуретики применять не рекомендуется.

При применении препарата Цисплатин-РОНЦ при задержке жидкости в организме более 1 л в дозе менее 60 мг/м², при условии нормальной

функции почек возможно применение маннитола под контролем веса и жидкостного баланса.

При применении препарата Цисплатин-РОНЦ в дозе более 60 мг/м^2 необходимо обязательно применить маннитол в дозе 8 г/м^2 непосредственно перед введением препарата Цисплатин-РОНЦ. Препарат Цисплатин-РОНЦ можно применять только при минимальном диурезе в 250 мл за 30 минут.

Уровень диуреза 100 мл/ч и выше способствует снижению нефротоксичности при лечении цисплатином. Рекомендуется регидратация (коллоидные растворы, 2 л внутривенно) с последующей гидратацией 2500 мл/м^2 в течение 24 ч. Если интенсивной гидратации недостаточно для поддержания адекватного диуреза, могут быть назначены осмотические диуретики (например, маннитол).

После введения цисплатина часто возникают тошнота, рвота, диарея, которые у большинства пациентов проходят через 24 ч. Несильная тошнота и отсутствие аппетита могут продолжаться в течение 7 дней после лечения. Профилактическое применение противорвотных препаратов может уменьшить или предотвратить нежелательные реакции. При интенсивной тошноте и рвоте требуется противорвотная терапия и, если необходимо, восполнение потерь жидкости.

При развитии аллергических реакций в виде отека лица, бронхоспазма, тахикардии и снижения артериального давления следует применить эпинефрин, глюкокортикостероиды и антигистаминные препараты.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к цисплатину и другим соединениям, содержащим платину, а также к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 60 мл/л).
- Выраженное угнетение костномозгового кроветворения.
- Нарушения слуха.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).
- Дегидратация.
- Одновременное применение фенитоина в целях профилактики судорог (см. раздел 4.5).
- Вакцинация живыми противовирусными вакцинами, в том числе вакциной от желтой лихорадки (см. раздел 4.5).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Острые инфекционные заболевания вирусной (в том числе опоясывающий лишай, ветряная оспа), грибковой и бактериальной этиологии; гиперурикемия (в том числе проявляющаяся подагрой и/или уратным

нефролитиазом); нефроуролитиаз, угнетение костномозгового кроветворения (в том числе на фоне лучевой и химиотерапии); полиневрит.

Особые указания

Применение препарата Цисплатин-РОНЦ должно осуществляться под наблюдением квалифицированного врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми химиотерапевтическими препаратами.

Доза и схема приема препарата подбирается индивидуально.

Данный цитостатический препарат имеет более выраженную токсичность по сравнению с обычной антинеопластической химиотерапией. Доказано, что применение цисплатина оказывает кумулятивный, ототоксический, нефротоксический и нейротоксический эффекты.

При работе с препаратом Цисплатин-РОНЦ необходимо соблюдать осторожность. Разводить препарат следует в асептических условиях в специально отведенном помещении. Этим должен заниматься подготовленный персонал. Необходимо принимать все меры для предотвращения попадания раствора препарата Цисплатин-РОНЦ на кожу и слизистые оболочки, в частности пользоваться защитной одеждой (халат, шапочка, маска, очки и одноразовые перчатки). При попадании препарата на кожу или слизистые оболочки необходимо тщательно промыть мылом и водой либо (глаза) большим количеством воды.

Цисплатин следует вводить внутривенно. При экстравазации необходимо тщательно следить за местом введения. Специфического лечения при попадании препарата в окружающие ткани в настоящее время не существует.

Цисплатин химически взаимодействует с алюминием, образуя черные преципитаты платины, поэтому все приборы, в составе которых есть алюминий, а также катетеры, шприцы не рекомендуются к применению у данных пациентов.

Мужчины и женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время и в течение 6 месяцев после окончания терапии препаратом Цисплатин-РОНЦ. Поскольку в процессе лечения возможно развитие необратимого бесплодия, мужчинам следует рассмотреть возможность криосохранения спермы в банке перед началом лечения.

Сообщалось о случаях развития тяжелой нейропатии. Нейропатия может быть необратимой и манифестировать в виде парестезии, арефлексии, нарушений проприоцепции и ощущений вибрации. Также сообщалось о потере двигательной функции.

Пациенты на фоне лечения препаратом Цисплатин-РОНЦ периодически должны осматриваться неврологом. При явных симптомах токсического действия на центральную нервную систему терапию препаратом Цисплатин-РОНЦ следует прекратить.

Ототоксичность наблюдалась у 31 % пациентов после применения единичной дозы цисплатина 50 мг/м² и проявлялась в виде шума и/или потери слуха, особенно в диапазоне высоких частот (от 4000 до 8000 Гц). Возможно периодическое снижение способности разговорной речи. Ототоксичность может быть более выражена у детей. Потеря слуха может быть односторонней или двусторонней и становится более частой и выраженной с введением новых доз; однако о глухоте после введения начальной дозы сообщалось редко. Проявления ототоксичности могут быть усилены предшествующим единовременным краниальным облучением и могут быть связаны с пиковой плазменной концентрацией цисплатина. Неизвестно, является ли ототоксичность, вызванная цисплатином, обратимой. Перед началом терапии и введением каждой дозы цисплатина следует проводить аудиометрию. При клинически значимых нарушениях слуха может потребоваться коррекция дозы или отмена терапии. Также сообщалось о развитии вестибулярной токсичности.

Как и с другими препаратами платины, при применении препарата Цисплатин-РОНЦ возможно развитие реакций гиперчувствительности, главным образом во время введения препарата, требующих прекращения введения и назначения соответствующего симптоматического лечения. Также сообщалось о перекрестных реакциях, иногда с летальным исходом, со всеми компонентами, содержащими платину.

До начала, в процессе и после лечения препаратом Цисплатин-РОНЦ необходим еженедельный контроль функции гемопоэза (количественное содержание эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов), функции почек и печени, а также концентрации электролитов в сыворотке крови (кальция, натрия, калия, магния).

Препарат Цисплатин-РОНЦ содержит натрий в количестве 9,0 мг в 1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий. Содержание натрия составляет более 1 ммоль (23 мг) натрия на обычные дозы 50–120 мг/м², что необходимо учитывать для пациентов, которым требуется ограничение потребления натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременное или последовательное применение цисплатина с нефротоксическими препаратами (например, цефалоспорины, аминогликозиды, амфотерицин В, контрастные вещества) или ототоксическими (например, аминогликозиды) препаратами может потенцировать его нефротоксическое действие. Во время и после лечения выводящихся преимущественно почками (например, цитостатиков, таких как блеомицин и метотрексат, из-за потенциального снижения почечной экскреции). При одновременном применении цисплатина и ифосфамида

возможно увеличение нефротоксичности последнего и повышение белковой экскреции.

Нефротоксическое действие цисплатина может усиливаться при сопутствующем лечении такими антигипертензивными препаратами, как фуросемид, гидралазин, диазоксид и пропранолол. Цисплатин может нарушать выведение через почки блеомицина и метотрексата, возможно вследствие вызванного цисплатином нефротоксического действия, и усиливать токсичность этих препаратов. Петлевые диуретики (фуросемид, клопамид, этакриновая кислота), аминогликозиды, ифосфамид могут усиливать ототоксичность цисплатина. За исключением пациентов, принимающих цисплатин в дозах, превышающих 60 мг/м², у которых суточный диурез составляет менее 1000 мл, не следует назначать форсированный диурез с применением петлевых диуретиков по причине возможного повреждения мочевыделительной системы и ототоксичности.

При одновременном применении цисплатина, гексаметилмеламина и пиридоксина при лечении рака яичников отмечено сокращение продолжительности ремиссии.

При одновременном применении пероральных антикоагулянтов требуется тщательный контроль МНО.

У пациентов, получающих цисплатин и противосудорожные препараты, концентрация последних в сыворотке крови может снижаться до субтерапевтических значений.

Цисплатин может снижать абсорбцию фенитоина и таким образом уменьшать эффективность противоэпилептической терапии. В период применения цисплатина начинать лечение фенитоинами впервые противопоказано.

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 дозы этих препаратов, чтобы контролировать гиперурикемию и приступы подагры.

При взаимодействии цисплатина с алюминием образуется осадок.

В случае введения паклитаксела после цисплатина клиренс паклитаксела может снижаться до 33 % и нейротоксичность — усиливаться.

В клинических исследованиях показано, что у пациентов с поздней стадией рака или метастазами доцетаксел в комбинации с цисплатином вызывает более выраженные проявления нейротоксического действия (дозозависимый эффект), чем эти препараты при применении по отдельности в идентичных дозах. Одновременное применение цисплатина и других препаратов, угнетающих функцию красного костного мозга, или лучевой терапии усиливает миелосупрессивный эффект. Взаимодействие цисплатина и циклоспорина усиливает иммуносупрессивный эффект и может вести к развитию лимфопролиферативных заболеваний.

Цисплатин в комбинации с блеомицином и винбластином может способствовать развитию синдрома Рейно.

При комбинированной терапии цисплатином, блеомицином и этопозидом в нескольких случаях было зафиксировано снижение концентрации лития в плазме крови. Поэтому в процессе лечения рекомендуется контролировать концентрацию лития.

Хелатирующие вещества, в частности пеницилламин, могут снижать эффективность лечения цисплатином. Одновременное применение антигистаминных препаратов буклизина, циклизина, локсапина, меклозина, фенотиазин, тиоксантен или триметобензамидов может маскировать симптомы ототоксичности (такие как головокружение, звон (шум) в ушах).

Живая аттенуированная вакцина строго противопоказана для введения в связи с возможным риском развития летальных системных реакций на вакцину. При необходимости следует использовать инактивированную вакцину. Живые вирусные вакцины рекомендуется использовать не ранее, чем через 3 месяца после окончания лечения.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Мужчины и женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время и в течение 6 месяцев после окончания терапии препаратом Цисплатин-РОНЦ.

Беременность

Применение цисплатина противопоказано при беременности, поскольку цисплатин может быть токсичен для плода.

Лактация

Цисплатин выделяется с грудным молоком. Следует прекратить грудное вскармливание при применении препарата.

Фертильность

Поскольку в процессе лечения возможно развитие необратимого бесплодия, мужчинам следует рассмотреть возможность криосохранения спермы в банке перед началом лечения.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Учитывая, что при применении препарата Цисплатин-РОНЦ у больных могут возникнуть головокружение, нарушения зрения и цветовосприятия, на время введения препарата следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами и выполнения других работ, требующих концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

При применении цисплатина наиболее часто (>10%) сообщалось о нежелательных реакциях гематологического профиля (лейкопения, тромбоцитопения и анемия), нежелательных реакциях со стороны ЖКТ (анорексия, тошнота, рвота и диарея), нарушениях со стороны органа слуха (снижение слуха), почек (почечная недостаточность, нефротоксичность, гиперурикемия) и лихорадке.

После применения одной дозы цисплатина тяжелые токсические реакции со стороны почек, костного мозга и органа слуха были отмечены у 1/3 пациентов; реакции в целом являются дозозависимыми и кумулятивными.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, о которых сообщалось при проведении клинических исследований и при пострегистрационном применении

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$; $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$; $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна — по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Инфекции и инвазии	Часто - сепсис; Частота неизвестна - инфекция (в т. Ч. С летальным исходом).
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Редко – острый лейкоз.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто - тромбоцитопения, лейкопения, анемия, миелосупрессия; Частота неизвестна - гемолитическая анемия с положительной пробой Кумбса. После применения цисплатина в высоких дозах возможно тяжелое угнетение функции костного мозга (включая агранулоцитоз и/или апластическую анемию).
Нарушения со стороны иммунной	Нечасто - анафилактикоидные реакции (покраснение и отек лица, бронхоспазм, свистящие хрипы в легких,

системы	тахикардия, снижение артериального давления); Очень редко - крапивница, пятнисто-папулезная кожная сыпь.
Эндокринные нарушения	Частота неизвестна — повышение активности амилазы в сыворотке крови, синдром неадекватной продукции антидиуретического гормона.
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто — гипонатриемия; Нечасто — гипомагниемия; Редко — гиперхолестеринемия; Очень редко — повышение содержания железа в сыворотке крови; Частота неизвестна — обезвоживание, гипокалиемия, гипофосфатемия, гиперурикемия, гипокальциемия, тетания.
Нарушения со стороны нервной системы	Редко - периферическая нейропатия, судороги, лейкоэнцефалопатия (в т.ч. Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии); Частота неизвестна — нарушение мозгового кровообращения, инсульт (геморрагический, ишемический), потеря вкуса, церебральный артериит, симптом Лермитта (пронизывающая боль, напоминающая удар электрическим током, проходящая вниз по рукам или туловищу при сгибании шеи), миелопатия, вегетативная нейропатия.
Нарушения со стороны органа зрения	Частота неизвестна - нечеткость зрения, приобретенный дальтонизм (особенно в желто-голубой части спектра), корковая слепота, неврит зрительного нерва, отек диска зрительного нерва, пигментация сетчатки.
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Нечасто — снижение слуха, особенно в диапазоне высоких частот (4000–8000 Гц) (ототоксичность носит дозозависимый и кумулятивный характер, но неизвестно, является ли она обратимой); Частота неизвестна - шум в ушах, глухота.
Нарушения со стороны сердца	Часто - аритмия, брадикардия, тахикардия; Редко - инфаркт миокарда; Очень редко - остановка сердца; Частота неизвестна — нарушения со стороны сердца.
Нарушения со стороны сосудов	Часто - тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия, венозная тромбоэмболия; Частота неизвестна - тромботическая микроангиопатия (гемолитико-уремический

	синдром), церебральный артериит, синдром Рейно, легочная эмболия.
Желудочно-кишечные нарушения	Редко — воспаление слизистой оболочки полости рта; Частота неизвестна - тошнота, рвота, анорексия, икота, диарея.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Частота неизвестна - повышение активности «печеночных» ферментов, повышение концентрации билирубина в плазме крови.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Частота неизвестна — кожная сыпь, алопеция.
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Частота неизвестна - мышечные судороги.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Частота неизвестна - острая почечная недостаточность, токсическое повреждение почек (в т.ч. тубулярное), проявляющееся повышением концентрации мочевины, мочевой кислоты, креатинина в плазме крови и/или снижением клиренса креатинина.
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нечасто - нарушение сперматогенеза.
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто — лихорадка; Частота неизвестна — астения, недомогание, десневая линия платины, экстравазация в месте инъекции (сопровождается местным токсическим повреждением мягких тканей: покраснение, отек, боль, целлюлит, фиброз, некроз).

Дети

Ототоксичность может проявляться более тяжело у детей.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга

соотношения «польза - риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д.4, строение1.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Телефон +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Факс +7(495)611-53-44

pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9 Передозировка

Основными ожидаемыми осложнениями передозировки являются нарушения функции почек, печени, нарушения зрения (включая отслойку сетчатки) и слуха (глухота), выраженная миелосупрессия, неукротимая рвота и/или тяжелый неврит. При передозировке возможен летальный исход.

Антидот к цисплатину не известен. Лечение симптоматическое. Частичный эффект может быть достигнут с помощью гемодиализа, проведенного в течение первых трех часов после передозировки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; другие противоопухолевые средства; соединения платины.

Код АТХ: L01XA01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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.

5.2 Фармакокинетические свойства

Распределение

После быстрой внутривенной (в/в) инъекции (1–5 мин) или после быстрой в/в инфузии (15–60 мин) максимальная концентрация ($C_{\max}$) цисплатина в плазме крови определяется немедленно после введения. При медленной в/в инфузии (в течение 6–24 часов) $C_{\max}$ в плазме возрастает постепенно, достигая максимального значения в конце введения. В случаях, когда равные дозы цисплатина вводились пациентам с нормальной функцией почек и печени (как путем быстрой в/в инфузии, так и посредством медленной в/в инфузии, длящейся 2–3 или 24 часа) площади под кривыми “концентрация-время” платины с небелковыми связями в плазме крови (AUC) выглядят аналогичными.

Цисплатин характеризуется экстенсивным распределением в биологических жидкостях организма и тканях; при этом наиболее высокие концентрации достигаются в почках, печени и в предстательной железе. Меньшие концентрации цисплатина обнаруживаются в мочевом пузыре, мышечной ткани, яичках, поджелудочной железе, селезенке. Самые низкие концентрации наблюдаются в толстом и тонком кишечнике, надпочечниках, сердце, легких, головном мозге. Плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, хотя уровень накопления его в неповрежденной ткани мозга минимальный, в интрацеребральных опухолях определяются значительные концентрации цисплатина.

Платина, высвободившаяся из цисплатина, быстро и в значительной степени связывается с белками тканей и плазмы, включая альбумин, гамма-глобулины и трансферрин. Через 3 часа после в/в болюсного введения и через 2 часа после окончания трехчасовой в/в инфузии 90 % платины в плазме оказывается в связанном с белками состоянии. Связывание с белками тканей и плазмы оценивается главным образом как необратимый процесс. При повторных курсах терапии происходит накопление платины в организме, и платина обнаруживается в некоторых тканях еще в течение 6 месяцев после введения последней дозы цисплатина.

Биотрансформация

Биотрансформация цисплатина осуществляется путем быстрого неферментного превращения с образованием неактивных метаболитов. Цитотоксическим действием обладает лишь цисплатин, не связанный с белками, или его платиносодержащие метаболиты.

Элиминация

Концентрация цисплатина в плазме снижается в два этапа. Начальный период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 25–49 минут, на втором этапе $T_{1/2}$ составляет 58–73 часа.

Цисплатин выводится преимущественно почками. Экстенсивные связи с белками приводят к длительной или неполной его экскреции, составляющей от 27 % до 43 % от дозы в первые 5 дней. У пациентов с

нарушениями функции почек и печени клиренс свободной платины зависит от дозы препарата и резервных возможностей организма. При выраженной почечной недостаточности $T_{1/2}$ может колебаться в пределах 1–240 часов. Имеются также некоторые свидетельства того, что у пациентов с нарушениями функции печени может наблюдаться повышение в плазме концентраций платины, не связанной с белками. Цисплатин может выводиться из системного кровотока путем диализа, но только в течение первых 3 часов после в/в введения цисплатина.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

натрия хлорид;
кислота хлористоводородная (для коррекции pH);
вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Этот лекарственный препарат не должен смешиваться с другими лекарственными препаратами, за исключением указанных в разделе 6.6. Цисплатин химически взаимодействует с алюминием, образуя черные преципитаты платины, поэтому все приборы, в составе которых есть алюминий, а также катетеры, шприцы не рекомендуются к применению у данных пациентов.

6.3 Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

При температуре от 15 до 25 °C в защищенном от света месте.
Не замораживать.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Цисплатин-РОНЦ, 0,5 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий

По 20 мл, 50 мл или 100 мл во флаконе светозащищенного стекла I гидролитического класса, укупоренном пробкой из резиновой смеси под обкатку алюминиевым колпачком комбинированным с пластмассовой крышкой.

1 флакон с препаратом с инструкцией по применению в картонную пачку.

Цисплатин-РОНЦ, 1,0 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий

По 10 мл, 20 мл или 50 мл во флаконе светозащищенного стекла I гидролитического класса, укупоренном пробкой из резиновой смеси под обкатку алюминиевым колпачком комбинированным с пластмассовой крышкой.

1 флакон с препаратом с инструкцией по применению в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом.

Препарат Цисплатин-РОНЦ разбавляют 0,9% раствором натрия хлорида до концентрации 1 мг/мл. Не применять для разбавления растворы декстрозы. Так как алюминий реагирует с цисплатином и инактивирует его, а также вызывает образование осадка, очень важно при приготовлении и при введении препарата Цисплатин-РОНЦ не применять иглы и другое оборудование, содержащее алюминий.

Начинать введение раствора следует сразу после его приготовления.

Раствор препарата Цисплатин-РОНЦ не следует смешивать с другими растворами и лекарственными препаратами.

Инфузию следует завершить в течение 24 ч после приготовления раствора.

Беременные женщины не должны работать с препаратом Цисплатин-РОНЦ.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России,

115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

тел./факс: (499) 324-14-34

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России

115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 18, филиал

"Научпрофи" ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России

тел./факс: (499) 324-14-34

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Цисплатин-РОНЦ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>