

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

Цисплатин-Келун Казфарм, 1 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цисплатин.

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

Каждый флакон объемом 20 мл содержит 20 мг цисплатина.

Каждый флакон объемом 50 мл содержит 50 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 раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Цисплатин-Келун Казфарм показан к применению у взрослых и детей.

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:

- остеосаркоме;
- меланоме;
- нейробластоме;
- раке пищевода.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Взрослые

Препарат Цисплатин-Келун Казфарм может применяться как в качестве монотерапии, так и в качестве составной части химиотерапии при запущенных или метастазирующих опухолях. Доза и схема применения препарата подбирается индивидуально.

Препарат Цисплатин-Келун Казфарм в качестве монотерапии и в сочетании с другими химиопрепаратами в различных дозах в зависимости от схемы вводится в дозе 50–120 мг/м² в виде внутривенной инфузии каждые 3–4 недели или 15–20 мг/м² внутривенно капельно ежедневно в течение 5 дней каждые 3–4 недели.

Доза цисплатина зависит от первичного заболевания, ожидаемой реакции и от использования цисплатина в качестве монотерапии или как компонента сочетанной химиотерапии.

При использовании препарата в комбинированной химиотерапии необходимо снизить его дозу. Рекомендуемая доза составляет 20 мг/м² или более, каждые 3–4 недели.

Для лечения рака шейки цисплатин используется в сочетании с лучевой терапией. Рекомендуемая доза составляет 40 мг/м² еженедельно в течение 6 недель.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек или депрессией костного мозга

Пациентам с нарушением функции почек или депрессией костного мозга дозу препарата необходимо адекватно снижать.

Дети

Режим дозирования для детей не отличается от режима дозирования для взрослых.

Способ применения

Препарат Цисплатин-Келун Казфарм необходимо разводить перед использованием (см. раздел 6.6.). Разведенный раствор необходимо вводить путем внутривенной инфузии на протяжении 6-8 часов при условии достаточного диуреза до введения и во время введения препарата. Вводится внутривенно капельно со скоростью не более 1 мг/мин.

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

Инструкции по разведению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

При введении необходимо избегать контакта с любым предметом, содержащим алюминий,

который может войти в контакт с цисплатином (наборы для внутривенных инфузий, иглы, катетеры, шприцы) (см. раздел 6.6.).

Адекватный прием жидкости необходимо поддерживать от 2 до 12 часов перед приемом и минимум 6 часов после введения цисплатина. Восполнение потери жидкости является необходимым для поддержки достаточного диуреза во время и после лечения цисплатином. Оно осуществляется путем внутривенной инфузии одного из следующих растворов:

- Раствор хлорида натрия 0,9 %;
- Смесь раствора хлорида натрия 0,9 % и раствора глюкозы 5 % (1: 1).

Восполнение жидкости перед лечением цисплатином: внутривенная инфузия 100 до 200 мл/ч на протяжении 6-12 часов до 1 л.

Восполнение потери жидкости после прекращения введения цисплатина: внутривенная инфузия до 2-х литров со скоростью от 100 до 200 мл/ч на протяжении 6-12 часов.

Форсированный диурез необходим в том случае, если секреция мочи составляет менее 100-200 мл/час после восполнения потерь жидкости. Форсированный диурез можно проводить путем внутривенного введения 37,5 г маннитола в виде 10 % раствора (375 мл раствора маннитола 10 %), или путем приема диуретика, если функционирование почек является нормальным.

Введение маннитола или диуретика также необходимо, когда доза введенного цисплатина превышает 60 мг/м² поверхности тела.

Необходимо, чтобы на протяжении 24 часов после инфузии цисплатина, пациент выпил большое количество жидкости для обеспечения адекватной секреции мочи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к цисплатину или к другим соединениям, содержащим платину, а также к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин);
- угнетение костномозгового кроветворения;
- нарушения слуха;
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6);
- дегидратация;
- одновременное применение фенитона 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

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-Келун Казфарм необходимо соблюдать осторожность (см. раздел 6.6).

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 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 (см. раздел 6.2.).

Мужчины и женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время и в течение 6 месяцев после окончания терапии препаратом Цисплатин-Келун Казфарм (см. раздел 4.6.). Поскольку в процессе лечения возможно развитие необратимого бесплодия, мужчинам следует рассмотреть возможность криосохранения спермы в банке перед началом лечения (см. раздел 4.6.).

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-Келун Казфарм периодически должны осматриваться неврологом. При явных симптомах токсического действия на центральную нервную систему (см. раздел 4.8.) терапию препаратом Цисплатин-Келун Казфарм 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 крапильным 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-Келун Казфарм 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-Келун Казфарм необходим еженедельный контроль клинического анализа крови, почечных и печеночных функциональных тестов, а также концентрации электролитов в сыворотке крови (см. раздел 4.8.).

Повторно препарат не следует применять до тех пор, пока концентрация креатинина сыворотки крови не снизится <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. Самое низкое содержание лейкоцитов и тромбоцитов в крови, как правило, наблюдается с 18-го по 23-й день после введения препарата Цисплатин-Келун Казфарм. У большинства пациентов эти показатели восстанавливаются к 39-му дню.

После введения цисплатина часто возникают тошнота, рвота, диарея, которые у большинства пациентов проходят через 24 ч (см. раздел 4.8.). 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 (см. раздел 4.8.) следует применить эпинефрин, глюкокортикостероиды и антигистаминные препараты.

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/м² в течение 24 ч. При невозможности -форсированный диурез (с использованием, например, маннитола).

В редких случаях при лечении цисплатином и наличии других лейкемогенных факторов развивается острый лейкоз (см. раздел 4.8.).

При одновременном применении пероральных антикоагулянтов требуется тщательный контроль международного нормализованного отношения (МНО).

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит 9,0 мг натрия в 1 мл препарата, 180 мг натрия во флаконе 20 мл, 450 мг натрия во флаконе 50 мл. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете

с ограничением поступления 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 цисплатином рекомендуется соблюдать осторожность при применении препаратов, 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 воз-

никнуть необходимость коррекции дозы этих препаратов, чтобы контролировать гиперурикемию и приступы подагры.

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, фенотиазинов, тиоксантенов 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

Как мужчины, так и женщины детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции для предотвращения зачатия и/или деторождения во время и в течение как минимум 6 месяцев после окончания лечения цисплатином (см. раздел 4.4.).

Беременность

Адекватных данных по использованию цисплатина у беременных нет, но на основе своих фармакологических свойств цисплатин может вызывать тяжелые пороки развития. Изуче-

ния на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность и трансплацентарную канцерогенность.

Цисплатин противопоказан во время беременности (см. раздел 4.3.).

Лактация

Цисплатин выделяется с человеческим молоком. Кормление грудью во время лечения противопоказано.

Фертильность

Если пациент желает иметь ребенка по окончании лечения, необходимо проводить генетическую консультацию.

Поскольку лечение цисплатином может вызывать необратимое бесплодие, мужчинам, желающим иметь детей в будущем, рекомендуется криоконсервация спермы перед началом лечения (см. раздел 4.4.).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Учитывая, что при применении препарата Цисплатин-Келун Казфарм 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. Ототоксичность может проявляться более тяжело у детей.

Табличное резюме нежелательных реакций

Для оценки частоты встречаемости НР использованы следующие критерии (согласно классификации ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения)):

очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (поскольку информация о данных НР получена методом спонтанных сообщений, точно оценить частоту встречаемости и причинно-следственную связь с препаратом не всегда представляется возможным, для данных реакций указано «частота неизвестна»).

Таблица 1. Нежелательные реакции при применении цисплатина

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>					
	сепсис				инфекция (в т.ч. с летальным исходом)
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>					
			острый лейкоз		
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>					
тромбоцитопения					гемолитическая анемия с положительной пробой Кумбса
лейкопения					после применения цисплатина в высоких дозах возможно тяжелое угнетение функции костного мозга (включая агранулоцитоз и/или апластическую анемию)
анемия					
миелосупрессия					
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>					
		анафилактические реакции (покраснение и отек лица, бронхоспазм, свистящие		крапивница	

		хрипы в легких, тахикардия, снижение артериального давления)			
				пятнисто-папулезная кожная сыпь	
<i>Эндокринные нарушения</i>					
					повышение активности амилазы в сыворотке крови
					синдром неадекватной продукции антидиуретического гормона
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>					
гипонатриемия		гипомагниемия	гиперхолестеринемия	повышение содержания железа в сыворотке крови	обезвоживание
					гипокалиемия
					гипофосфатемия
					гиперурикемия
					гипокальциемия
					тетания
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>					
			периферическая нейропатия		нарушение мозгового кровообращения
			судороги		инсульт (геморрагический, ишемический)
			лейкоэнцефалопатия (в т.ч. синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии)		потеря вкуса

					церебраль- ный артери- ит
					симптом Лермитта (пронизыва- ющая боль, напоминаю- щая удар электриче- ским током, проходящая вниз по ру- кам или ту- ловищу при сгибании шеи)
					миелопатия
					вегетативная нейропатия
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>					
					нечеткость зрения
					приобретен- ный дальто- низм (осо- бенно в жел- то-голубой части спек- тра)
					корковая слепота
					неврит зри- тельного не- рва
					отек диска зрительного нерва
					пигментация сетчатки
<i>Со стороны органа слуха и лабиринта</i>					
		снижение слуха, осо- бенно в диа- пазоне высо- ких частот (4000–8000 Гц) (ототок- сичность но- сит дозоза- висимый и кумулятив-			шум в ушах

		ный харак- тер, но неиз- вестно, явля- ется ли она обратимой)			
					глухота
<i>Нарушения со стороны сердца</i>					
	аритмия		инфаркт миокарда	остановка сердца	нарушения со стороны сердца
	брадикардия				
	тахикардия				
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>					
	тромбоз глу- боких вен				тромботиче- ская микро- ангиопатия (гемолитико- уремический синдром)
	тромбоэмбо- лия				синдром Рейно
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>					
					легочная эм- болия
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>					
			воспаление слизистой оболочки полости рта		тошнота
					рвота
					анорексия
					икота
					диарея
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>					
					повышение активности «печеноч- ных» фер- ментов
					повышение концентра- ции билиру- бина в плаз- ме крови
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>					
					кожная сыпь
					алопеция
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>					
					мышечные судороги
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>					

					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
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>					
		нарушение сперматогенеза			
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>					
лихорадка					астения
					недомогание
					десневая линия платины
					экстравазация в месте инъекции (сопровождается местным токсическим повреждением мягких тканей: покраснение, отек, боль, целлюлит, фиброз, некроз)

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон.: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

4.9. Передозировка

Симптомы

Острая передозировка цисплатином может привести к нарушениям функции почек, печени, глухоте, токсическим явлениям со стороны органов зрения (включая отслойку сетчатки), значительной миелосупрессии, тошноте и рвоте, не поддающимся лечению, и/или тяжелому невриту. При передозировке возможен летальный исход.

При передозировке возможен летальный исход.

В случае передозировки (> 200 мг/м² площади тела), вследствие прохождения через гематоэнцефалический барьер, возможно поражение дыхательного центра с развитием опасных для жизни нарушений лёгочной вентиляции и кислотно-щелочного баланса.

Лечение

Определенного антидота в случае передозировки цисплатином не существует. 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. Даже если гемодиализ начат через 4 часа после передозировки, он оказывает незначительный эффект на выведение цисплатина из организма.

Лечение в случае передозировки состоит из общих поддерживающих мер. Снижению токсичности цисплатина могут способствовать эффективная гидратация и осмотический диурез, при условии проведения этих мероприятий немедленно 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

Абсорбция

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.

Распределение

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

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными

препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

Приготовленный раствор

После разбавления

Разбавленные растворы препарата стабильны в течение 6-8 часов при температуре не выше 25 °C, в защищенном от света месте.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте, при температуре от 15 до 25 °C. Не замораживать!

Условия хранения после разбавления см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 20 мл или 50 мл препарата во флакон из светозащитного стекла с резиновой пробкой, закрепленной с помощью алюминиевого колпачка с пластмассовой съемной крышкой синего цвета.

1 флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) в картонную пачку.

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

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

При работе с препаратом 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-Келун Казфарм 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 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.

Беременные женщины не должны работать с цисплатином.

Рекомендации по приготовлению и введению раствора для внутривенной инфузии

Приготовление раствора для инфузий должно происходить в асептических условиях. Для растворения концентрата должен использоваться один из нижеследующих растворов:

- Раствор хлорида натрия 0,9 %;
- Смесь раствора хлорида натрия 0,9 % и раствора глюкозы 5 % (1:1) (окончательные концентрации: раствор хлорида натрия 0,45 %, глюкоза 2,5 %).

Если перед процедурой лечения цисплатином пациент не принял значительного количества воды, концентрат можно развести смесью раствора хлорида натрия 0,9 % и раствора маннитола 5 % (1: 1) (окончательные концентрации: раствор хлорида натрия 0,45 %, маннитол 2,5 %).

Приготовление раствора цисплатина для инфузии: необходимое количество (доза) концентрата цисплатина 1 мг/мл, необходимо развести в 1-2 литрах указанных выше растворов.

Условия хранения после разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3. Разведенный раствор необходимо вводить только путем внутривенной инфузии.

Использовать можно только прозрачные бесцветные растворы, свободные от видимых частиц и только однократно.

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

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожать в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Казахстан

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм)

Алматинская область, Карасайский район, Ельтайский с/о, с. Кокозек, 1147

Телефон: 8 (727) 312-14-01

Электронная почта: kelun_reg@mail.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Казахстан, Российская Федерация

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм)

Республика Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Ельтайский с/о,
с. Кокозек, 1147

Телефон: 8 (727) 312-14-01

Электронная почта: kelun_reg@mail.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Цисплатин-Келун Казфарм доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети "Интернет" <https://eec.eaeunion.org/>