

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Цисплатин, 0,5 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Цисплатин, 1 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цисплатин

Цисплатин, 0,5 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон 20 мл содержит 10 мг цисплатина (в пересчете на 100 % вещество)

Каждый флакон 50 мл содержит 25 мг цисплатина (в пересчете на 100 % вещество)

Каждый флакон 100 мл содержит 50 мг цисплатина (в пересчете на 100 % вещество)

В 1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержится 0,5 мг цисплатина.

В 1 мл готового раствора для инфузий содержится 0,25 – 0,5 мкг цисплатина.

Цисплатин, 1 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон 10 мл содержит 10 мг цисплатина (в пересчете на 100 % вещество)

Каждый флакон 20 мл содержит 20 мг цисплатина (в пересчете на 100 % вещество)

Каждый флакон 50 мл содержит 50 мг цисплатина (в пересчете на 100 % вещество)

В 1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержится 1 мг цисплатина.

В 1 мл готового раствора для инфузий содержится 0,5 – 1 мкг цисплатина.

Вспомогательные вещества, наличие которых нужно учитывать в составе лекарственного препарата: натрия хлорид (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

Препарат Цисплатин показан к применению у взрослых и детей.

Препарат Цисплатин, обычно в составе схем комбинированной химиотерапии, широко применяется при лечении следующих солидных опухолей:

- герминогенные опухоли у 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

Режим дозирования

Взрослые

Препарат Цисплатин может применяться 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 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 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. Для лечения рака шейки матки в сочетании с лучевой терапией рекомендуемая доза цисплатина составляет 40 мг/м² 1 раз в неделю на протяжении 6 недель.

Рекомендации по приготовлению и введению раствора препарата Цисплатин для внутривенных инфузий

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 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 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 в дозе более 60 мг/м² необходимо обязательно применить маннитол в дозе 8 г/м² непосредственно перед введением препарата Цисплатин. Препарат Цисплатин можно применять только при минимальном диурезе в 250 мл за 30 минут.

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

Препарат Цисплатин разбавляют 0,9 % раствором натрия хлорида до концентрации 1 мг/мл. Не применять для разбавления растворы декстрозы.

Раствор для инфузии, приготовленный в 0,9 % растворе натрия хлорида в концентрации 1 мг/мл стабилен в течение 6 – 8 часов при температуре не выше 25 °С в защищенном от света месте.

Так как алюминий реагирует с цисплатином и инактивирует его, а также вызывает образование осадка, очень важно при приготовлении и при введении препарата Цисплатин *не применять иглы и другое оборудование, содержащее алюминий*.

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. 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. 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.

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. Если интенсивной гидратации недостаточно для поддержания адекватного диуреза, могут быть назначены осмотические диуретики (например, маннитол).

В редких случаях при лечении цисплатином и наличии других лейкомогенных факторов развивается острый лейкоз.

Особые группы пациентов

Пациенты с угнетением функции костного мозга

У больных с угнетением функции костного мозга доза должна быть уменьшена.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек доза должна быть уменьшена.

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

Дети

Режим дозирования совпадает с режимом дозирования у взрослых.

Способ применения

Препарат Цисплатин применяется внутривенно капельно со скоростью не более 1 мг/минуту.

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к цисплатину или 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).
- Выраженное угнетение костномозгового кроветворения.
- Нарушения слуха.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Дегидратация.
- Одновременное применение фенитоина в целях профилактики судорог.

- Вакцинация живыми противовирусными вакцинами, в том числе вакциной от желтой лихорадки.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Острые инфекционные заболевания вирусной (опоясывающий лишай, ветряная оспа, в том числе недавно перенесенное вирусное заболевание или недавний контакт с больным), грибковой и бактериальной этиологии; гиперурикемия (в том числе проявляющаяся подагрой и/или уратным нефролитиазом); нефроуролитиаз, лучевая или химиотерапия в анамнезе; полиневрит.

Особые указания

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

Доза и схема применения 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 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 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, при попадании в глаза промыть 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. Поскольку в процессе лечения возможно развитие необратимого бесплодия,

мужчинам следует рассмотреть возможность крио-сохранения 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 периодически должны осматриваться неврологом. При явных симптомах токсического действия на центральную нервную систему терапию препаратом Цисплатин следует прекратить.

Ототоксичность наблюдалась у 31 % пациентов после применения единичной дозы цисплатина 50 мг/м^2 и проявлялась в виде шума и/или потере 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 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 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).

Информация о некоторых вспомогательных веществах, входящих в состав препарата

При назначении препарата пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия, следует учитывать, что в 1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержится от 9 до 12 мг натрия хлорида.

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 необходимо соблюдать осторожность при назначении препаратов, выводимых преимущественно почками, например, цитостатиков, таких как блеомицин и метотрексат, из-за их 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/м^2 , 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, 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

Беременность

Применение препарата Цисплатин противопоказано во время беременности, поскольку цисплатин может быть токсичен для плода.

Лактация

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

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

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. 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 ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Нежелательные реакции, о которых сообщалось при проведении клинических исследований и при пост-маркетинговом применении (терминология MedDRA).

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – сепсис; частота неизвестна – инфекция (в т.ч. с летальным исходом).

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): редко – лейкоз.

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).

Со стороны иммунной системы: нечасто – анафилактикоидные реакции (покраснение и отек лица, бронхоспазм, свистящие хрипы в легких, тахикардия, снижение артериального давления); очень редко – крапивница, пятнисто-папулезная кожная сыпь.

Со стороны эндокринной системы: частота неизвестна – повышение активности амилазы в сыворотке крови; синдром неадекватной продукции антидиуретического гормона.

Со стороны обмена веществ 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.

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.

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.

Со стороны органа слуха: 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.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – аритмия, брадикардия, тахикардия, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия; редко – инфаркт миокарда; очень редко – остановка сердца; частота неизвестна – нарушения со стороны сердца, тромботическая микроангиопатия (гемолитико-уремический синдром), синдром Рейно.

Со стороны дыхательной системы: частота неизвестна – тромбоэмболия легочной артерии.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: редко – воспаление слизистой оболочки полости рта; частота неизвестна – тошнота, рвота, анорексия, икота, диарея.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна – повышение активности «печеночных» ферментов, повышение концентрации билирубина в плазме крови.

Со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна – кожная сыпь, алопеция.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: частота неизвестна – мышечные судороги.

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.

Со стороны репродуктивной системы и молочной железы: нечасто – нарушение сперматогенеза.

Общие расстройства и нарушения 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).

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/>

4.9. Передозировка

Симптомы

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.

Лечение

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

Цисплатин (цис-диаминдихлорплатина) представляет собой противоопухолевый препарат, содержащий тяжелый металл платину.

Фармакодинамические эффекты

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.

Клиническая эффективность и безопасность

Обладает иммуносупрессивными и радиосенсибилизирующими свойствами.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Препарат связывается с белками крови (альбуминами, гамма-глобулином, трансферрином) на 90 % и с клеточными элементами плазмы (в т.ч. с эритроцитами).

После быстрой внутривенной (в/в) инфузии (15 мин – 1 час) появление цисплатина в плазме крови и максимальная концентрация цисплатина достигается немедленно после введения. При внутривенной инфузии в течение 6 – 24 часов концентрация препарата в плазме возрастает постепенно, достигая максимума к концу введения.

Распределение

Цисплатин характеризуется экстенсивным распределением в биологических жидкостях организма и в тканях; при этом наиболее высокие концентрации достигаются в почках, печени и в предстательной железе.

После введения дозы 100 мг/м² соотношение между цисплатином и общей свободной (ультрафильтрующейся) платиной в плазме крови составляет от 0,3 до 1,1. Через три часа после болюсного введения и через два часа после 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.

Биотрансформация

Быстро метаболизируется путем неферментативного превращения в неактивные метаболиты. Цитотоксическим действием обладает лишь цисплатин, не связанный с белками, или его платиносодержащие метаболиты.

Биотрансформация цисплатина осуществляется путем быстрого неферментного превращения с образованием неактивных метаболитов.

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.

Элиминация

После струйной инъекции или внутривенного вливания продолжительностью от 2 до 7 часов в интервале доз от 50 до 100 мг/м² период полувыведения цисплатина из плазмы крови составляет приблизительно 30 минут. Через 1 час после введения препарата большая часть цисплатина выводится через почки в неизменном 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид;

Хлористоводородной кислоты раствор 1 М;

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Готовый раствор должен быть использован сразу же после приготовления.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке производителя при температуре не выше 25 °C

Флакон хранить в защищенном от света и недоступном для детей месте.

Не замораживать.

Условия хранения после разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

0,5 мг/мл: по 20 мл, 50 мл и 100 мл во флакон из светозащитного стекла типа I гидролитического класса, герметично укупоренный бромбутиловой пробкой для инъекционных растворов и закрытый алюминиевым колпачком типа «flip-off».

1 мг/мл: по 10 мл, 20 мл и 50 мл во флакон из светозащитного стекла типа I гидролитического класса, герметично укупоренный бромбутиловой пробкой для инъекционных растворов и закрытый алюминиевым колпачком типа «flip-off».

На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 1 флакону с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов.

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

При работе с препаратом Цисплатин 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 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, при попадании в

глаза промыть 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.

Рекомендации по приготовлению и введению растворов для внутривенных инфузий

Необходимое количество препарата Цисплатин разбавляют в 1 – 2 литрах 0,9 % раствора натрия хлорида.

Не использовать для разведения препарата Цисплатин раствор декстрозы.

Так как алюминий реагирует с цисплатином и инактивирует его, а также вызывает образование осадка, при приготовлении и при введении препарата Цисплатин не следует использовать иглы и другое оборудование, содержащее алюминий.

Начинать введение раствора следует сразу после его приготовления.

Раствор препарата Цисплатин 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.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197350, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А, помещ. 1-Н.

Тел.: +7 (812) 240-45-15

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197350, г. Санкт-Петербург, ул. Лётчика Акаева, д. 8, к. 3, стр. 1

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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