

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

Цисплатин-ЛЭНС, 0,5 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 0,5 мг цисплатина.

Каждый флакон объемом 20 мл содержит 10 мг цисплатина.

Каждый флакон объемом 50 мл содержит 25 мг цисплатина.

Каждый флакон объемом 100 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, бесцветный или с зеленовато-желтоватым оттенком раствор.

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

Цисплатин-ЛЭНС показан к применению у взрослых и детей.

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

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

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

- остеосаркома;
- меланома;

- нейробластома;
- рак пищевода.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Взрослые

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

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 капельно ежедневно в течение 5 дней каждые 3–4 недели.

При применении в *сочетании с другими химиотерапевтическими средствами* 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 в течение 6 недель.

Особые группы пациентов

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

Дети

Режим дозирования совпадает с режимом дозирования у взрослых.

Способ применения

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

Необходимая доза должна быть разведена в 1–2 литрах 0,9 % натрия хлорида.

Инструкции по разведению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6. Так как алюминий реагирует с цисплатином и инактивирует его, а также вызывает образование осадка, очень важно при приготовлении и при введении препарата Цисплатин-ЛЭНС не применять иглы и другое оборудование, содержащее алюминий.

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

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена 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-ЛЭНС пациенту необходимо ввести 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 0,9 % раствора 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-ЛЭНС в дозе менее 60 мг/м², при задержке жидкости в организме более 1 л, при условии нормальной функции почек возможно применение маннитола под контролем веса и жидкостного баланса.

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

Повторно препарат не следует применять до тех пор, пока содержание креатинина в сыворотке крови не снизится до ≤ 130 мкмоль/л, мочевины – < 250 мг/л, содержание тромбоцитов в крови не станет $> 100 \times 10^9$ /л, а лейкоцитов – $> 4 \times 10^9$ /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-ЛЭНС. У большинства пациентов эти показатели восстанавливаются к 39-ому 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. Если интенсивной гидратации недостаточно для поддержания адекватного диуреза, могут быть назначены осмотические диуретики (например, маннитол).

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

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Острые инфекционные заболевания вирусной (в том числе 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

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-ЛЭНС 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 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 (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 (см. раздел 4.6). Поскольку в процессе лечения возможно развитие необратимого бесплодия, мужчинам следует рассмотреть возможность криоконсервации 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-ЛЭНС периодически должны осматриваться неврологом. При явных симптомах токсического действия на центральную нервную систему терапию препаратом Цисплатин-ЛЭНС следует прекратить.

Ототоксичность наблюдалась у 31 % пациентов после применения единичной дозы цисплатина 50 мг/м² и проявлялась в виде шума в ушах и/или потере слуха, особенно в диапазоне высоких частот (от 4000 до 8000 Гц). Возможно периодическое снижение способности восприятия 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-ЛЭНС 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-ЛЭНС 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) (см. раздел 4.8.).

Вспомогательные вещества

Препарат Цисплатин-ЛЭНС содержит 9,0 мг натрия хлорида в 1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий, что 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* (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 или предварительном 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, *гексаметилмеламин* 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 фенитоином 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 желтой лихорадки 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

Женщины с детородным потенциалом (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 цисплатином.

Беременность

Адекватных данных по использованию цисплатина у беременных нет, но на основе своих фармакологических свойств цисплатин может вызывать тяжелые пороки развития. Изучения на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность и трансплацентарную канцерогенность.

Применение цисплатина в период беременности противопоказано (см. раздел 4.3).

Лактация

Поскольку цисплатин проникает в грудное молоко, то при применении цисплатина грудное вскармливание противопоказано.

Фертильность

Если пациент желает иметь ребенка по окончании лечения, необходимо проводить генетическую консультацию. Поскольку в процессе лечения возможно развитие необратимого бесплодия, мужчинам следует рассмотреть возможность криоконсервации спермы в банке перед началом лечения (см. раздел 4.4.).

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

Учитывая, что при применении цисплатина у пациентов могут возникнуть головокружение, нарушения зрения и цветовосприятия, в период лечения необходимо воздерживаться от управления транспортными средствами, механизмами и от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной 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

Нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции при применении цисплатина

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательные реакции
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 системы	нечасто	анафилактикоидные реакции (покраснение и отек лица, бронхоспазм, свистящие хрипы в легких, тахикардия, снижение артериального давления)

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательные реакции
	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

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательные реакции
		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	глухота, шум в ушах
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
	частота неизвестна	тромботическая микроангиопатия (гемолитико-уремический синдром), синдром Рейно
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	частота неизвестна	легочная эмболия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	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

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны мышечной, костной 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)

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:

Федеральная Служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

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»:

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

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.

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

Антидот к цисплатину неизвестен. Частичный эффект может быть достигнут с помощью гемодиализа, проведенного в течение первых трех часов после передозировки, поскольку платина быстро связывается с белками плазмы крови. 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, фармакодинамические эффекты

Цисплатин (цис-диамминдихлорплатина) представляет собой противоопухолевый препарат, содержащий тяжелый металл платину. Цисплатин обладает свойствами, сходными со свойствами бифункциональных алкилирующих агентов, образующих межтяжевые и внутритяжевые сшивки в ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоте), 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

Натрия гидроксид или Кислота хлористоводородная

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Так как алюминий реагирует с цисплатином и инактивирует его, а также вызывает образование осадка, очень важно при приготовлении и при введении препарата Цисплатин-ЛЭНС *не применять иглы и другое оборудование, содержащее алюминий*. Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

1 год 6 месяцев (для формы выпуска по 50 мл).

2 года (для формы выпуска по 20 мл и по 100 мл).

Разбавленный раствор

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.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 20 мл, 50 мл или 100 мл во флаконы светозащитного стекла I или II гидролитического класса, герметично укупоренные пробками резиновыми, с обкаткой алюмо-пластиковыми колпачками.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 10 или 25 флаконов по 20 мл или 50 мл или 4 или 6 флаконов по 100 мл с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона (для стационаров).

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

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

При работе с препаратом Цисплатин-ЛЭНС 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-ЛЭНС 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. Беременные женщины не должны работать с препаратом Цисплатин-ЛЭНС.

Рекомендации по приготовлению раствора для внутривенной инфузии

Необходимая доза препарата Цисплатин-ЛЭНС должна быть разведена в 1–2 литрах 0,9 % раствора натрия хлорида.

Препарат Цисплатин-ЛЭНС 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-ЛЭНС не применять 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

Российская Федерация

ООО «ВЕРОФАРМ»

Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел./факс: (4922) 37-98-28

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия, 115088, г. Москва, 2-й Южнопортовый проезд, д. 18, стр. 9, этаж 2.

Тел: +7 (495) 797-57-37

Факс: +7 (495) 792-53-28

E-mail: info@veropharm.ru

<https://veropharm.ru>

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003100)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.