ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЦИСПЛАТИНА АККОРД
(CISPLATINA ACCORD)

Склад:

діюча речовина: cisplatin;

1 флакон містить 10 мг або 25 мг, або 50 мг, або 100 мг цисплатину (1 мг/мл);

допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева концентрована, вода для ін’єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний або майже безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Сполуки платини.

Код АТХ L01XA01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цисплатин є протипухлинним засобом, який містить платину. Цисплатин володіє біохімічними властивостями, подібними до біфункціональних алкілуючих агентів. Він інгібує синтез ДНК шляхом формування перехресних зв’язків (зшивок) всередині ниток ДНК і між ними. Синтез білка та РНК також пригнічуються, проте меншою мірою.

Хоча протипухлинна дія цисплатину пов’язана переважно з інгібуванням синтезу ДНК, інші механізми, включаючи підвищення імуногенності пухлин, можуть бути залучені до його антинеопластичної дії. Цисплатин також має імуносупресивні, антимікробні властивості і підвищує чутливість до опромінення.

Дія цисплатину на клітини не залежить від фази циклу. Окрім пухлинних клітин, цільовими тканинами є переважно ті, що характеризуються швидкою клітинною проліферацією, такі як кістковий мозок, слизова оболонка шлунково-кишкового тракту та статеві залози.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Цисплатин зазвичай вводять внутрішньовенно, переважно шляхом внутрішньовенної інфузії впродовж 6-8 годин. Під час звичайних внутрішньовенних інфузій, рівні загальної платини в плазмі крові зростають поступово та досягають піку наприкінці інфузії.

Розподіл

Цисплатин добре розподіляється у нирках, печінці, простаті та кишечнику. Більше ніж 90 % сполуки платини розподіляється у крові шляхом зв'язування (можливо, незворотньо) з білками плазми.

Ступінь проникнення у спинномозкову рідину (СМР) є низьким, хоча значна кількість цисплатину може бути знайдена у внутрішньомозкових пухлинах.

Виведення загальної платини з плазми крові є швидким протягом перших чотирьох годин після внутрішньовенного введення, але потім відбувається повільніше через ковалентне зв'язування з білками сироватки крові. Рівні вільної платини знижуються із періодом напіввиведення від 20 хвилин до 1 години залежно від швидкості інфузії.

Після повторних курсів лікування, платина може накопичуватися в тканинах організму та виявлялася в деяких тканинах після 6 місяців після останньої дози лікарського засобу.

Біотранформація

Метаболічний шлях цисплатину повністю не з'ясований. Біотрансформація відбувається шляхом швидкого неферментативного перетворення в неактивні метаболіти, які точно не ідентифіковані.

Виведення

Виведення вільної речовини та різних платиновмісних продуктів біотрансформації проходить із сечею. Близько 15–25 % введеної платини швидко виводиться з організму в перші 2–4 години після застосування цисплатину. Таке раннє виведення головним чином стосується переважно вільного цисплатину. У перші 24 години після застосування цисплатину виводиться 20–80 %, а залишок являє собою речовину, зв'язану з тканинами або білками плазми крові.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Поширений або метастатичний рак яєчка;
- поширений або метастатичний рак яєчника;
- поширений або метастатичний рак сечового міхура;

- поширений або метастатичний плоскоклітинний рак голови та шиї;
- поширений або метастатичний недрібноклітинний рак легень;
- поширений або метастатичний дрібноклітинний рак легень;

Лікування цервікальних пухлин у комбінації з іншою хіміотерапією та з променевою терапією.

Цисплатин можна застосовувати як монотерапію, а також у комбінованій терапії.

Протипоказання.

· Гіперчутливість до цисплатину або до будь-якого компонента препарату або інших препаратів, які містять платину.

· Цисплатин спричиняє нефротоксичність, яка є кумулятивною, тому він протипоказаний пацієнтам із порушеннями ниркової функції в анамнезі.

· Було також показано, що цисплатин володіє також кумулятивною нейротоксичністю (в тому числі ототоксичністю), та його не слід застосовувати пацієнтам із порушеннями слуху в анамнезі.

· Цисплатин також протипоказаний пацієнтам із мієлосупресією та дегідратацією.

· Період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

· Одночасне застосування з вакциною проти жовтої гарячки.

Особливі заходи безпеки.

Приготування та робота з препаратом

Як і при роботі з будь-якими іншими цитотоксичними препаратами, при маніпуляціях з концентратом Цисплатина Аккорд слід дотримуватися обережності. Перед застосуванням концентрат слід розводити. Розведення має проводитися кваліфікованим персоналом у спеціально відведеному для цього місці з дотриманням асептичних умов. Для цього слід використовувати захисні рукавички. Слід вжити заходів безпеки з метою уникнення контакту препарату зі шкірою та слизовими оболонками. Якщо контакт зі шкірою відбувся, шкіру слід негайно промити водою з милом. При контакті зі шкірою спостерігається відчуття поколювання, опіки та почервоніння. При контакті зі слизовою оболонкою їх слід ретельно промити водою. Після вдихання спостерігається задишка, біль у грудях, подразнення горла та нудота.

Вагітні медичні працівники не повинні працювати з цисплатином.

Фізіологічні відходи та блювотні маси слід утилізувати з обережністю.

Якщо розчин є мутним та наявний осад, що не розчиняється, флакон слід викинути.

Пошкоджені флакони слід утилізувати, при цьому вжити ті самі заходи безпеки, що і при утилізації забруднених відходів. Забруднені відходи слід зберігати у спеціальних контейнерах для відходів (див. підрозділ «Утилізація»).

Підготовка до внутрішньовенного введення

Відібрати з флакона необхідну кількість розчину та розбавити щонайменше 1 літром наступних розчинів:

- 0,9 % розчином NaCl;

- сумішшю 0,9 % розчину NaCl/5 % розчину глюкози (1:1) (з кінцевими концентраціями: NaCl 0,45 %, глюкоза 2,5 %);

- 0,9 % розчином NaCl та 1,875 % розчином манітолу для ін'єкцій;

- 0,45 % розчином NaCl, 2,5 % розчином глюкози та 1,875 % розчином манітолу для ін'єкцій.

Завжди слід перевіряти ін'єкцію перед застосуванням. Якщо розчин є непрозорим або утворюється нерозчинний осад, його не можна використовувати. Слід застосовувати лише прозорий розчин, вільний від механічних включень.

Заборонено використовувати голки та інший інструментарій для внутрішньовенного введення, що містить деталі з алюмінію, для приготування та введення розчину цисплатину.

Не застосовувати нерозведений концентрат.

З мікробіологічної точки зору лікарський засіб необхідно використати негайно. Якщо лікарський засіб одразу ж не використати, за термін та умови його зберігання після приготування відповідає користувач та розведення має відбуватися в контрольованих і валідованих асептичних умовах.

Утилізація

Усі матеріали, що використовувалися для приготування та введення, або будь-яким чином контактували із цисплатином, слід знищити згідно з вимогами локального законодавства щодо утилізації цитотоксичних речовин.

Лікарські засоби не утилізувати у стічні води або побутові відходи.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Цисплатин можна застосовувати в комбінації з іншими цитостатиками з відповідними механізмами дії. У таких випадках може виникати додаткова токсичність.

Мієлосупресивна дія цисплатину може бути додатковою до вже існуючих порушень чи до схожої токсичності чи інших агентів, таких як цефалоридин, фуросемід, аміноглікозид, тощо, що застосовуються одночасно.

Нефротоксичні речовини

Нефротоксичні препарати (наприклад, цефалоспорини, аміноглікозиди, амфотерицин В чи рентгеноконтрастні препарати) потенціюють токсичну дію цисплатину на нирки. Нефротоксичність може бути викликана аміноглікозидами, що застосовуються одночасно чи через 1-2 тижні після лікування цисплатином. Одночасне застосування інших потенційно нефротоксичних ліків (наприклад, амфотерицину В) не рекомендовано під час лікування цисплатином.

Речовини, що виводяться нирками

Під час або після лікування цисплатином, особливу увагу варто приділити речовинам, що виводяться переважно нирками, наприклад таким цитостатичним агентам, як блеоміцин та метотрексат через потенційне зниження виведення нирками.

При комбінованому застосуванні іфосфаміду та цисплатину або у випадку попереднього застосування пацієнтам цисплатину нефротоксичність іфосфаміду посилюється.

При комбінованій терапії цисплатином, блеоміцином та етопозидом у декількох випадках було зафіксовано зниження концентрації літію у крові. Тому під час лікування рекомендується контролювати рівні літію.

Ототоксичні речовини

Одночасне та/або послідовне застосування ототоксичних лікарських засобів (наприклад, аміноглікозидів та петльових діуретиків) потенціює токсичну дію цисплатину на слухову функцію, особливо за наявності ниркової недостатності.

За винятком пацієнтів, яким цисплатин вводять у дозах понад 60 мг/м^2 площі поверхні тіла (ППТ) і у яких сечовиділення не перевищує 1000 мл за 24 години, пацієнтам не слід проводити форсований діурез із використанням петльових діуретиків, оскільки це може призвести до ушкодження нирок і посилення ототоксичності.

Іфосфамід також потенціює ототоксичну дію цисплатину.

Ослабені живі вакцини

Вакцина проти жовтої лихоманки суворо протипоказана через ризик смертельного системного вакцинального захворювання (див. розділ «Протипоказання»). З огляду на виникнення ризику системного захворювання, рекомендується застосовувати інактивовані вакцини.

Пероральні антикоагулянти

При одночасному застосуванні пероральних антикоагулянтів рекомендується регулярно перевіряти рівень показника міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).

Фенотіазини, антигістамінні та інші засоби

Симптоми ототоксичної дії цисплатину (наприклад, запаморочення, шум у вухах) можуть маскуватися при супутньому застосуванні антигістамінних препаратів, буклізину, циклізину, локсапіну, меклозину, фенотіазинів, тіоксантенів або триметобензамідів.

Піридоксин альтретамін, комбінація

Під час одного рандомізованого клінічного дослідження було відзначено, що відповідь на терапію цисплатином у пацієнток з прогресуючим раком яєчника гірша при супутньому застосуванні піридоксину і альтретаміну (гексаметилмеламіну).

Паклітаксел

Було встановлено, що при введенні паклітакселу після цисплатину кліренс паклітакселу може знижуватися на 33 % і, таким чином, може посилюватися нейротоксичність.

Протисудомні засоби

У пацієнтів, які отримують одночасно цисплатин та протисудомні засоби (наприклад, фенітоїн), концентрація останнього у сироватці крові може знижуватися та потенційно ставати субтерапевтичною. Це спричинено переважно зниженням абсорбції фенітоїну та/або посиленням метаболізму. Необхідно контролювати рівень фенітоїну у плазмі крові та відповідним чином коригувати дозу.

Цисплатин може взаємодіяти з алюмінієм (див.розділ «Спосіб застосування та дози»).

Особливості застосування.

Лікування цисплатином має здійснюватися під наглядом кваліфікованого лікаря-онколога лише у спеціалізованих підрозділах в умовах, що дозволяють здійснювати належний моніторинг та нагляд. Для контролю анафілактичних реакцій необхідна наявність відповідного реанімаційного обладнання.

Цисплатин реагує з алюмінієм з утворенням чорного платинового осаду. Обов’язково слід уникати використання всіх алюмінійвмісних систем для внутрішньовенних інфузій, голок, катетерів та шприців. Перед застосуванням розчину пацієнту, необхідно впевнитися у прозорості розчину та відсутності включень.

Цисплатин, розчин для інфузій не можна змішувати з будь-якими іншими лікарськими препаратами або допоміжними речовинами.

Належний контроль та управління лікуванням і його ускладненнями можливі лише при наявності адекватного діагнозу та чітких схемах лікування.

Перед лікуванням, у процесі терапії і після лікування цисплатином необхідно контролювати:

· функцію нирок;

· функцію печінки;

· функцію системи кровотворення (кількість еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів);

· рівні електролітів сироватки крові (концентрації кальцію, натрію, калію, магнію).

Аналізи необхідно повторювати щотижня протягом усього періоду лікування цисплатином.

Наступний курс терапії не можна розпочинати до нормалізації головних показників, а саме:

· креатинін сироватки крові: ≤ 130 мкмоль/л (1,5 мг/дл);

· сечовина: < 25 мг/дл;

· кількість лейкоцитів: > 4,0 ´ 10^9/л;

· кількість тромбоцитів: > 100 ´ 10^9/л;

· аудіограма: результати у межах нормальних показників.

Нефротоксичність.

Цисплатин спричиняє тяжкі кумулятивні нефротоксичні ефекти, які може потенціювати застосування аміноглікозидів. Цисплатин не слід застосовувати частіше ніж 1 раз на кожні 3-4 тижні. Для забезпечення виділення сечі та зменшення ниркової токсичності рекомендовано застосування цисплатину шляхом внутрішньовенної інфузії впродовж 6-8 годин (див.розділ «Спосіб застосування та дози»).

Повторні курси цисплатину не варто застосовувати тільки якщо рівні креатиніну в плазмі нижчі за 1,5 мг/100 мл (130 мкмоль/л) чи рівень сечовини крові нижче 55 мг/100 мл (9 ммоль/л), та циркулюючі рівні крові прийнятні. Оскільки ниркова токсичність цисплатину є кумулятивною, вимірювання азоту сечовини крові, креатиніну плазми чи швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ)/ рівень кліренсу креатиніну (КлКр) мають визначатися перед початком терапії та перед кожним наступним курсом.

Необхідно забезпечити адекватну гідратацію до та під час терапії для мінімізації небезпеки нефротоксичності. Діурез 100 мл/год або більше має мінімізувати нефротоксичну дію цисплатину. Належний діурез може бути забезпечений за допомогою попередньої гідратації шляхом внутрішньовенного введення 2 л відповідного розчину або аналогічної гідратації після введення цисплатину (рекомендується введення розчину в обсязі 2500 мл/м²/ППТ протягом 24 годин). Якщо активної гідратації недостатньо для підтримання належного діурезу, можуть бути призначені осмотичні діуретики (наприклад, 10 % розчин манітолу).

Особлива увага має приділятися пацієнтам, що отримують одночасну терапію іншими потенційними нефротоксичними засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими речовинами та інші види взаємодії»).

Функціонування кісткового мозку.

Необхідно часто моніторити рівень форменних елементів крові у пацієнтів, що отримують цисплатин. Хоча гематотоксичність зазвичай середньої тяжкості та зворотня, можуть виникати тяжка тромбоцитопенія та лейкопенія. У пацієнтів, в яких розвинулася тромбоцитопенія, рекомендовані спеціальні запобіжні заходи: пильність при проведенні інвазивних процедур; перевірка на ознаки кровотечі або появу синців; дослідження сечі, калу та блювоти на наявність крові; уникнення аспірину та інших НПЗЗ. Пацієнтів, у яких розвинулася лейкопенія, слід ретельно оглянути на ознаки інфекції та вони можуть потребувати підтримки антибіотиками і переливання крові (див. розділ «Побічні реакції»).

Нейропатії.

Повідомляли про випадки тяжкої нейропатії. Ці нейропатії можуть бути необоротними і можуть проявлятися у вигляді парестезії, арефлексії, втрати пропріоцептивної чутливості та відчуття вібрацій. Повідомляли також про випадки втрати рухової функції.

Ототоксичність.

Ототоксичність спостерігалася у 31 % пацієнтів, яким застосовували разову дозу цисплатину 50 мг/м^2; і проявлялася шумом у вухах та/або погіршенням слуху у діапазоні високих частот (4000–8000 Гц). У деяких випадках може спостерігатися порушення слуху у мовному діапазоні. Ототоксичний ефект може бути більш виразним у дітей, які отримують лікування цисплатином. Повідомляли про випадки відтермінованої втрати слуху серед педіатричних пацієнтів. Рекомендований довгостроковий нагляд за цією категорією пацієнтів. Втрата слуху може бути односторонньою або двосторонньою і має більшу частоту і тяжкість при повторному введенні препарату, але у поодиноких випадках повідомляли про розвиток глухоти після першого введення цисплатину. Попереднє або одночасне опромінювання зони черепа збільшує ризик ототоксичних ускладнень, що може бути пов’язано з піком концентрації цисплатину у плазмі крові. Не з’ясовано, чи є ототоксичність, індукована цисплатином, оборотною. Аудіометрія має бути проведена перед початком терапії, та проводитися повторно при виникненні слухових симптомів чи клінічних змін слуху. Також повідомлялося про вестибулярну токсичність (див. розділ «Побічні реакції»).

Аудіометрія має бути проведена перед початком терапії, та проводитися повторно при виникненні слухових симптомів чи клінічних змін слуху.

Алергічні реакції.

Як і при застосуванні інших платиновмісних лікарських засобів, можуть виникати реакції гіперчутливості, у більшості випадків протягом перфузії. Вони вимагають припинення перфузії і проведення відповідного симптоматичного лікування. Повідомляли про перехресні реакції, інколи летальні, з усіма сполуками платини (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

Функція печінки і формула крові.

Слід регулярно контролювати формулу крові та функцію печінки.

Можливість канцерогенного впливу.

У поодиноких випадках у людей виникнення гострої лейкемії збігалося в часі із застосуванням цисплатину; ці випадки зазвичай були пов’язані із застосуванням інших лейкемогенних засобів.

Цисплатин чинить канцерогенний вплив на мишей та щурів.

Реакції у місці введення.

Під час введення цисплатину можуть виникати реакції у місці введення. Враховуючи можливість екстравазації, при введенні препарату слід уважно спостерігати за місцем інфузії щодо можливої інфільтрації. Специфічна терапія у випадку виникнення реакцій екстравазації на даний час невідома.

Вплив на шлунково-кишковий тракт.

Нудота і блювання можуть бути інтенсивними та вимагати адекватного протиблювотного лікування.

Застереження.

Цей цитостатичний засіб має більш виражену токсичність, ніж звичайні засоби протипухлинної хіміотерапії.

Ниркова токсичність, яка є насамперед кумулятивною, тяжка та потребує особливих запобіжних заходів при введенні препарату (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Побічні реакції»).

Нудота і блювання можуть бути інтенсивними і потребувати відповідного лікування антиеметичними засобами. Слід ретельно контролювати стан пацієнта щодо ототоксичності, мієлосупресії та анафілактичних реакцій (див. розділ «Побічні реакції»).

Допоміжні речовини.

Цей лікарський засіб містить 3,5 мг натрію на мл, що еквівалентно 0,18 % від максимальної рекомендованої ВООЗ норми споживання натрію 2 г для дорослих.

Пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту, слід бути обережними при застосуванні лікарського засобу, оскільки він містить:

флакон 10 мг/10 мл – 1,52 ммоль (35 мг)/дозу натрію; флакон 25 мг/25 мл – 3,80 ммоль (87,5 мг)/дозу натрію; флакон 50 мг/50 мл – 7,60 ммоль (175 мг)/дозу натрію; флакон 100 мг/100 мл – 15,21 ммоль (350 мг)/дозу натрію.

Цисплатин в подальшому може бути приготований для застосування із натрій-вмісними розчинами (див.розділ «Особливі заходи безпеки») і це має бути враховано разом з усіма джерелами натрію пацієнта.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Відсутня достатня інформація про використання цисплатину вагітними жінками, але, грунтуючись на фармакологічних властивостях цисплатину, можна очікувати серйозні вади при народженні. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Цисплатин не слід застосовувати вагітним, якщо для цього немає життєвих показань.

Жінки дітородного віку/Контрацепція у чоловіків та жінок. Пацієнтам обох статей, які приймають цисплатин, слід вжити відповідних заходів для запобігання вагітності під час і протягом щонайменше 6 місяців після лікування препаратом.

Якщо після закінчення терапії пацієнт бажає мати дітей, йому слід попередньо проконсультуватися у фахівця-генетика.

Період годування груддю. Цисплатин проникає у грудне молоко, тому годування груддю під час терапії цисплатином протипоказане (див.розділ «Протипоказання»).

Фертильність. Оскільки цисплатин може спричинити необоротну безплідність, чоловікам, які в майбутньому бажають стати батьками, необхідно порадитися стосовно кріоконсервації їх сперми до початку терапії.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень щодо впливу на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами не проводили. Проте профіль побічних реакцій (наприклад, нефротоксичність) можуть негативно впливати на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Дорослі пацієнти та діти

Дози цисплатину слід визначати залежно від нозології, очікуваної реакції на терапію, а також з огляду на те, чи необхідно застосовувати цисплатин у вигляді монотерапії, чи як складову комбінованої хіміотерапії. Наведені нижче дози рекомендовані як для дорослих, так і для дітей.

При монотерапії рекомендовані такі схеми лікування:

· одноразове введення дози 50-120 мг/м^2 поверхні тіла кожні 3-4 тижні;

· щоденне введення доз 15-20 мг/м^2 поверхні тіла протягом 5 днів з повторенням курсів кожні 3-4 тижні.

При комбінованій терапії дози повинні бути нижчими. Зазвичай цисплатин слід

призначати у дозі 20 мг/м^2 поверхні тіла або більше кожні 3-4 тижні.

Для лікування цервікальних пухлин цисплатин необхідно застосовувати у комбінації з променевою терапією або іншими хіміотерапевтичними лікарськими засобами. Зазвичай цисплатин слід призначати у дозі 40 мг/м^2 поверхні тіла щотижнево протягом 6 тижнів.

Починати наступний курс лікування можна лише після комплексної оцінки стану пацієнта (див. розділ «Особливості застосування»).

При розвитку порушень функції нирок або пригніченні функції кісткового мозку дози препарату необхідно відповідним чином знижувати (див. розділ «Протипоказання»).

Спосіб застосування

Розчин для інфузій, приготований відповідно до інструкцій, наведених у розділі «Особливі заходи безпеки», можна вводити лише шляхом внутрішньовенної краплинної інфузії протягом 6-8 годин.

Гідратація

Протягом 2-12 годин до введення препарату і не менше 6 годин після закінчення інфузії цисплатину слід проводити адекватну гідратацію організму. Вона необхідна для підтримки достатнього діурезу у процесі та після введення цисплатину. Гідратація у дорослих здійснюється шляхом внутрішньовенного вливання 0,9 % розчину натрію хлориду або суміші 0,9 % розчину натрію хлориду і 5 % розчину глюкози у співвідношенні 1:1.

Гідратація до лікування цисплатином: внутрішньовенна інфузія одного із зазначених розчинів зі швидкістю 100-200 мл/год протягом 6-12 годин із загальним об’ємом щонайменше 1 л.

Гідратація після введення препарату: внутрішньовенна інфузія ще 2 л одного із зазначених розчинів зі швидкістю 100-200 мл/год протягом 6-12 годин.

Якщо після гідратації сечовиділення менше за 100-200 мл/год, може бути необхідним форсований діурез. Для цього пацієнту внутрішньовенно слід ввести 37,5 г манітолу (375 мл 10 % розчину) або застосовувати діуретики (за умови нормальної функції нирок).

Манітол або діуретики також необхідно призначати у випадках, коли доза цисплатину перевищує 60 мг/м^2 ППТ.

Пацієнти повинні вживати велику кількість рідини протягом 24 годин після введення цисплатину для забезпечення достатнього сечовиділення.

Стерильний концентрат Цисплатина Аккорд 1 мг/мл необхідно розводити до введення. Інструкції щодо розведення препарату перед застосуванням див. у розділі «Особливі заходи безпеки».

Незважаючи на те, що цисплатин вводиться внутрішньовенно, лікарський засіб також

вводиться шляхом інтраперитонеальної інсталяції пацієнтам з інтраперитонеальними злоякісними новоутвореннями (наприклад, пухлини яєчників). Різкі градієнти концентрацій між інтраперитонеальним та плазмовим рівнем лікарського засобу можуть бути досягнуті шляхом інтраперитонеального введення.

При введенні необхідно уникати використання будь-яких пристроїв, що містять алюміній, що можуть контактувати із цисплатином (системи для внутрішньовенних інфузій, голок, катетерів, шприців).

Діти.

У дітей перед початком наступного курсу лікування головні показники (креатинін сироватки крові, сечовина, лейкоцити, тромбоцити, аудіограма) повинні повертатися до відповідних вікових норм.

Передозування.

Слід дотримуватися обережності для попередження випадкового передозування.

Гостре передозування цисплатину може призвести до посилення його очікуваної токсичності, такої як ниркова недостатність, печінкова недостатність, тяжка нейросенсорна токсичність (глухота), офтальмотоксичність (включаючи відшарування сітківки), значного пригнічення функції кісткового мозку, нудоти та блювання, що не піддаються лікуванню, та/або невриту. Передозування може бути летальним.

Слід щодня контролювати функцію нирок, серцево-судинної системи та показники крові, щоб оцінити потенційну токсичність для цих систем. Необхідно ретельно контролювати рівень магнію та кальцію в сироватці крові, а також симптоми та ознаки довільного подразнення м’язів. Якщо розвивається симптоматична тетанія, слід ввести добавки електролітів. Після гострого передозування слід щодня контролювати печінкові ферменти в сироватці крові та сечову кислоту.

Специфічного антидоту при передозуванні цисплатином немає. Гемодіаліз ефективний, навіть частково, тільки у разі проведення в перші 3 години після застосування цисплатину. Якщо провести гемодіаліз протягом 4 годин після передозування, ефект від виведення цисплатину з організму буде дуже незначним через швидке та обширне зв’язування платини з білками крові.

У разі передозування показані загальні підтримуючі заходи.

У разі виникнення гарячки під час тривалої мієлосупресії, після проведення посіву культури, необхідне застосування відповідної ймовірної антибіотикотерапії.

Побічні реакції.

Побічними явищами при застосуванні цисплатину, про які повідомляли найчастіше, були: гематологічні (лейкопенія, тромбоцитопенія та анемія), шлунково-кишкові (анорексія, нудота, блювання та діарея), розлади слуху (порушення слуху), ниркові розлади (ниркова недостатність, нефротоксичність, гіперурикемія) та гарячка.

Майже в 1/3 пацієнтів, які отримували цисплатин у вигляді монотерапії, повідомляли про серйозну ототоксичну дію, вплив на нирки, кістковий мозок; ці ефекти загалом є дозозалежними та кумулятивними. У дітей ототоксичність може бути більш тяжкою.

Під час оцінки побічних дій були використані такі критерії частоти: дуже часто (≥1/10), часто (від ≥1/100 до <1/10), нечасто (від ≥1/1000 до ≤1/100), рідко (від ≥1/10000 до ≤1/1000), дуже рідко (≤1/10000), частота невідома (неможливо оцінити, виходячи з наявних даних).

Інфекції та інвазії.

Часто – сепсис; частота невідома – інфекція[a].

З боку системи крові та лімфатичної системи.

Дуже часто – пригнічення функції кісткового мозку, тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія; частота невідома – Кумбс-позитивна гемолітична анемія, тромботична мікроангіопатія (гемолітичний уремічний синдром), нейтропенія.

Доброякісні, злоякісні, неспецифічні пухлини (включаючи кісти та поліпи).

Рідко – гостра лейкемія;

З боку імунної системи.

Нечасто – анафілактоїдні реакції[b].

З боку ендокринної системи.

Частота невідома – підвищення рівня амілази у сироватці крові, неадекватна секреція антидіуретичного гормону (СПАДГ).

З боку метаболізму.

Дуже часто – гіпонатріємія; нечасто – гіпомагніємія; частота невідома – дегідратація, гіпокаліємія, гіпофосфатемія, гіперурикемія, гіпокальціємія, тетанія.

З боку нервової системи.

Рідко – судоми, периферична нейропатія, лейкоенцефалопатія, синдром оборотної задньої лейкоенцефалопатії; частота невідома – цереброваскулярне ускладнення, геморагічний інсульт, ішемічний інсульт, втрата смаку, церебральний артеріїт, симптом Лермітта, мієлопатія, автономна нейропатія.

З боку органів зору.

Частота невідома – нечіткість зору, порушення кольоросприйняття, кіркова сліпота, ретробульбарний неврит, набряк диска зорового нерва, пігментація сітківки.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату.

Нечасто – ототоксичність; частота невідома – шум у вухах, глухота.

З боку серця.

Часто – аритмія, брадикардія, тахікардія; рідко – інфаркт міокарда; дуже рідко – зупинка серця; частота невідома – порушення серцевої діяльності.

З боку судин.

Часто – венозна тромбоемболія; частота невідома – феномен Рейно.

З боку травного тракту.

Рідко – стоматит; частота невідома – блювання, нудота, анорексія, гикавка, діарея.

З боку гепатобіліарної системи.

Частота невідома – підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня білірубіну крові.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння.

Частота невідома – легенева емболія.

З боку шкіри та підшкірної тканини.

Частота невідома – висипання, алопеція.

З боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини.

Частота невідома – спазм у м'язах.

З боку нирок і сечовидільної системи.

Частота невідома – гостра ниркова недостатність, ниркова недостатність[c], порушення функції ниркових канальців.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Нечасто – порушення сперматогенезу.

Загальні порушення та реакції у місці введення.

Частота невідома – гарячка (дуже часто), астенія, нездужання, екстравазація у місці ін'єкції[d].

[a] – ускладнення інфекції були летальними у деяких пацієнтів;

[b] – симптоми включають: набряк обличчя, свистяче дихання, бронхоспазм, тахікардія та артеріальна гіпотензія будуть включені у дужки для анафілактоїдної реакції у переліку частоти побічних реакцій, зазначеному вище;

[c] – підвищення рівня азоту сечовини крові, креатиніну, сечової кислоти у сироватці крові та/або зниження кліренсу креатиніну відносяться до ниркової недостатності;

[d] – локальна токсичність для м’яких тканин, включаючи целюліт, фіброз та некроз (часто), біль (часто), набряк (часто) та еритема (часто) є результатом екстравазації.

[e] – зазвичай при одночасному застосуванні з потенційно лейкомогенними препаратами.

Порушення з боку нирок та сечовиділення

Ниркова токсичність була виявлена у 28-38% пацієнтів, які отримували одноразову дозу цисплатину 50 мг/м2. Ниркова токсичність стає більш тривалою і тяжкою при повторних курсах лікування препаратом.

Шлунково-кишкові розлади

Нудота і блювання виникають у більшості пацієнтів, зазвичай починаються протягом 1 години після лікування і тривають до 24 годин або довше. Анорексія, нудота та періодичне блювання можуть зберігатися до тижня.

Розлади з боку очей

Повідомлялося про неврит зорового нерва, папілярний набряк і кортикальну сліпоту після лікування цисплатином. Покращення та/або повне одужання зазвичай настає після негайного припинення лікування. Повідомлялося про нечіткість зору та зміну сприйняття

кольорів повідомлялося про нечіткість зору та порушення сприйняття кольорів після застосування схем лікування з вищими дозами цисплатину або більшою частотою введення, ніж рекомендовано.

Порушення слуху та лабіринту

Ототоксичність спостерігалася у 31% пацієнтів, які отримували одноразову дозу цисплатину 50 мг/м2 ППТ. Пошкодження слухової системи слухової системи, як видається, залежить від дози і є кумулятивним, і про нього частіше повідомляють у дуже молодих і дуже літніх пацієнтів. Може спостерігатися односторонній або двосторонній шум у вухах, який зазвичай є оборотним, та/або втрата слуху у високочастотному діапазоні.

Загальна частота відхилень на аудіограмі становить 24%, але існують значні варіації. Ці відхилення зазвичай з'являються протягом 4 днів після прийому препарату і полягають у зниженні порогу чутності чистого тону щонайменше на 15 децибел. Пошкодження є кумулятивникумулятивним і незворотнім. Аномалії аудіограми найчастіше спостерігаються в діапазоні частот 4000-8000 Гц.

Повідомляли про випадки відтермінованої втрати слуху серед педіатричних пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»). Також повідомляли про відтермінований початок проявів симптомів через місяці/роки після застосування.

Порушення з боку крові та лімфатичної системи

Мієлосупресія спостерігається приблизно у 30% пацієнтів, які отримують цисплатин, але здебільшого є легкою або помірною та оборотною при звичайних дозах. Лейкопенія і тромбоцитопенія залежать від дози і є більш вираженими при застосуванні вищих доз або у пацієнтів які раніше отримували мієлосупресивне лікування. Зниження рівня циркулюючих тромбоцитів і лейкоцитів, як правило, відбувається між 18-23 днями (діапазон від 7,3 до 45), при цьому більшість пацієнтів одужують до 39 дня (діапазон від 13 до 62). Лейкопенія та тромбоцитопенія є більш вираженими при дозах понад 50 мг/м2 ППТ. Анемія (зниження рівня гемоглобіну більше ніж на 2 г%) гемоглобіну) виникає приблизно з однаковою частотою, але, як правило, з більш пізнім початком, ніж лейкопенія та тромбоцитопенія. Наступні курси цисплатину не слід розпочинати, доки кількість тромбоцитів не досягне рівня, що перевищує 100 000/мм3 і лейкоцитів більше 4 000/мм3. Висока частота розвитку тяжкої анемії, що потребує переливання еритроцитарної маси, спостерігалася при застосуванні цисплатину. еритроцитарної маси, що вимагає переливання упакованих еритроцитів.

Порушення з боку імунної системи

У пацієнтів, які раніше отримували цисплатин, зрідка повідомлялося про реакції, що можуть бути вторинними по відношенню до терапії цисплатином цисплатином. Особливому ризику піддаються пацієнти з атопією в анамнезі або в сімейному анамнезі. Набряк обличчя, хрипи, тахікардія, артеріальна гіпотензія та шкірні висипання неспецифічного макулопапульозного типу можуть виникнути протягом декількох хвилин після введення. Серйозні реакції можна контролювати за допомогою внутрішньовенного введення адреналіну, кортикостероїдів або антигістамінних препаратів.

Порушення з боку нервової системи

Може виникнути нейротоксичність. Вона є кумулятивною і може бути незворотною.

Як правило, вона характеризується нейропатіями, але виникали судоми і втрата смаку. Периферичні нейропатії, включаючи парестезії у верхніх та нижніх кінцівках, тремор та втрату смаку також зустрічалися у деяких пацієнтів, зазвичай після тривалої терапії.

Гіпомагніємія або гіпокаліємія

Гіпомагніємія при застосуванні цисплатину виникає досить часто, тоді як гіпокальціємія - рідше. Втрата магнію, ймовірно, пов'язана з ураженням ниркових канальців, яке перешкоджає резорбції цього катіона. Гіпомагніємія та/або гіпокальціємія можуть проявлятися симптоматично, з м'язовою дратівливістю або судомами, клонусом, тремором, карпопедальним спазмом та/або тетанія. Це не пов'язано з дозою. Необхідний моніторинг електролітів.

Порушення електролітного балансу

Можуть виникати гіпонатріємія, гіпокаліємія та гіпофосфатемія.

Гіперурикемія

Гіперурикемія, що виникає при застосуванні цисплатину, є більш вираженою при дозах, вищих за 50 мг/м2 ППТ. Алопуринол ефективно знижує рівень сечової кислоти.

Серцеві та судинні розлади

Повідомлялося про серцеві реакції, включаючи тахікардію та аритмію. Судинні токсичні ефекти, що збігаються із застосуванням цисплатину у комбінації з іншими протипухлинними засобами, повідомлялося рідко. Ці явища можуть включати інфаркт міокарда інфаркт міокарда, порушення мозкового кровообігу, тромботична мікроангіопатія (гемолітико-уремічний синдром) або церебральний артеріїт.

Інші токсичні ефекти

Існують також повідомлення про феномен Рейно, що виникав у пацієнтів, які отримували комбінацію блеоміцину, вінбластину та з цисплатином або без нього. Припускають, що гіпомагніємія, яка розвивається при застосуванні цисплатину, може бути додатковим, хоча і несуттєвим фактором, пов'язаним з додатковим, хоча і несуттєвим фактором, пов'язаним з цим явищем. Однак причина цього феномену Рейно наразі невідома.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: http://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С. Не охолоджувати. Не заморожувати.

Несумісність.

Не допускати контакту з алюмінієм. Цисплатин реагує з алюмінієм з утворенням чорного платинового осаду, тому слід уникати використання будь-яких пристроїв, що містять алюміній (наприклад, систем для внутрішньовенних інфузій, голок, катетерів,

шприців).

Цисплатин розкладається в розчинах із середовищем із низьким вмістом хлоридів; концентрація хлоридів повинна бути як мінімум еквівалентною 0,45 % NaCl.

У зв’язку з відсутністю досліджень сумісності препарат Цисплатина Аккорд не можна змішувати з будь-якими іншими лікарськими засобами.

Антиоксиданти (наприклад, натрію метабісульфіт), бікарбонати (натрію бікарбонат), сульфати, фторурацил і паклітаксел можуть інактивувати цисплатин в інфузійних системах.

Цисплатин можна розводити лише розчинами, зазначеними у розділі «Особливі заходи безпеки».

Упаковка.

Флакон з коричневого скла, закупорений пробкою з хлорбутилового каучуку з фторполімерним покриттям і алюмінієвим ковпачком; 1 флакон у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о. Склад Імпортера/Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. Magazyn Importera.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

вул. Лутомєрска 50, Паб'яніце, 95-200, Польща/ul. Lutomierska 50, Pabianice, 95-200, Poland.

Заявник. Аккорд Хелскеа Полска Сп. з.о.о./Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Звернення з питань неналежної якості лікарського засобу; питань, що стосуються безпеки застосування та неналежного застосування лікарського засобу чи рекламації приймаються цілодобово (24/7) за телефоном: 380993100335 чи електронною поштою за адресою: PVUkraine@accord-healthcare.com.

Місцезнаходження заявника. вулиця Тасмова, будинок 7, Варшава, 02-677, Польща/7

Tasmowa St., Warsaw, 02-677, Poland.