

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті
Төрағасының
2017 жылғы “ 05 ” маусым
№ 008613 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

ЦИСПЛАТИН – КЕЛУН КАЗФАРМ

Саудалық атауы

Цисплатин - Келун Казфарм

Халықаралық патенттелмеген атауы

Цисплатин

Дәрілік түрі

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған 20 мг/20 мл концентрат

Құрамы

1 мл препарат құрамында

белсенді зат - 1.0 мг цисплатин

қосымша заттар: 9.0 мг натрий хлориді, 1.0 мл дейінгі инъекцияға арналған су

Сипаттамасы

Түссіз немесе бозғылт-сары түсті сұйықтық

Фармакотерапиялық тобы

Ісікке қарсы басқа препараттар. Құрамында платина бар препараттар.
Цисплатин.

АТХ коды L01XA01

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Цисплатин бастапқы қосылысының плазмалық концентрациялары 50 немесе 100 мг/м² дозасын болуы енгізуден кейінгі 20-дан 30 минутқа дейін созылатын жартылай шығарылу кезеңімен моноэкспоненциальді ыдырауға ұшырайды. Моноэкспоненциальді ыдырау және плазмадан 0,5 сағатқа жуық жартылай шығарылу кезеңі 100 мг/м² дозасын екі сағаттық немесе жеті сағаттық құюдан кейін де байқалады. Соңғысынан соң,

цисплатинге тән тепе-тең күйдегі жалпы клиренс пен таралу көлемі 15-16 л/сағ./м² және 11-12 л/м² құрайды.

Өзінің бірегей химиялық құрылымына орай, цисплатиннің хлор атомдары, ферменттер катаболизмі жүретін метаболизмге қарағанда, су немесе сульфгидрильді топтар сияқты нуклеофилдермен алмасатын химиялық реакцияға бейімдеу. 0,1 М NaCl қатысуымен физиологиялық рН мәнінде басым болатын молекулалары тепе-тең дерлік концентрациялардағы цисплатин және моногидрокси-монохлоро *цис*-диамин платина (II) болып табылады. Соңғылары, амин қышқылдарының немесе ақуыздардың сульфгидрильді тобымен хлор атомдарының болжамды тікелей алмасуымен біріккенде биологиялық матрицаларда цисплатин тұрақсыздығына алып келеді. Цисплатиннің плазмадағы жалпы бос (ультра-сүзілген) платинаға арақатынастары пациенттер арасында едәуір ерекшеленеді және 100 мг/м² дозаны енгізуден кейін 0,5-тен 1,1 дейінгі диапазонда болады.

Цисплатин плазма ақуыздарымен бір сәттік және қайтымды байланысуға ұшырамайды, бұл дәрілік препараттардың ақуыздармен қалыпты байланысуына тән. Дегенмен де, цисплатиннен алынған платина, бірақ цисплатин өз алдына емес, альбумин, трансферрин және гамма-глобулинді қоса, плазманың бірнеше ақуыздарымен байланысады. Болюстік инъекциядан кейін үш сағаттан соң және үш сағаттық инфузияның аяқталуынан кейін екі сағаттан соң плазмада 90% платина ақуыздармен байланысады. Альбумин мен цисплатиннен алынған платина арасындағы кешендер елеулі дәрежеде диссоциацияланбайды және бес күннен бастап немесе одан көп уақыт ішінде тым аз жартылай ыдырау кезеңімен баяу шығарылады.

Цисплатинді 20-дан 120 мг/м² дозаларда енгізуден кейін платинаның ең жоғары концентрациялары бауыр, простата және бүйректен табылады, қуық, бұлшық еттер, аталық бездер, ұйқы безі мен көкбауырда біршама төмен және ішек, бүйрек үсті бездері, жүрек, өкпе, ми мен мишықта төмен. Платина дозаны соңғы енгізуден кейін шамамен 180 күн бойы тіндерде болады. Ми ішіндегі ісіктерді қоспағанда, ісіктегі платина концентрациялары, әдетте, ісік орналасқан ағзадағы концентрациядағыдан біршама төмен. Бір ғана пациенттегі әртүрлі метастаз бөліктерінде әр алуан платина концентрациялары болуы мүмкін. Бауырдағы метастаздарда платинаның ең жоғары концентрациялары болады, бірақ ондай концентрациялар сау бауырдағы платина концентрацияларына ұқсас. Қызыл қан жасушаларында платина ең жоғары концентрацияларына цисплатинді 100 мг/м² дозада енгізуден кейін 90-нан 150 минутқа дейінгі уақыт ішінде жетеді және 36-дан 47 күнге дейінгі терминалдық жартылай ыдырау кезеңімен екі фазалы үлгіде төмендейді.

1 сағаттан 24 сағатқа дейін созылатын болюстік құюмен немесе инфузиямен енгізілетін 40-тан 140 мг дейінгі цисплатин/м² дозалары диапазонында енгізілген платинаның 10%-нан шамамен 40% дейін 24 сағат ішінде несеппен шығарылады. 2-ден 3 сағатқа немесе 6-дан 8 сағатқа

дейін созылатын жылдам құю немесе инфузия түрінде 40-тан 100 мг/м² дейінгі дозаны енгізуден кейін бес күн ішінде, орта есеппен, енгізілген платинаның 35%-нан 51% дейін несеппен шығарылады. Несептен табылған платинаның ұқсас орташа мәндері күніне 20, 30 немесе 40 мг/м² күнделікті бес инъекциядан кейін 14%-дан 30% дейінгі дозаны құрайды. Енгізілген платинаның тек аздаған пайызы инфузиядан кейін 24 сағаттан астам уақыт ішінде шығарылады және 24 сағат ішінде несеппен экскрецияланатын платинаның үлкен бөлігі алғашқы бірнеше сағат ішінде шығарылады. Несеппен шығарылатын құрамында платина бар түрлер, пропорциялардағы айырмашылықтарды қоспағанда, дені сау тұлғаларда цисплатиннің несеппен инкубациясынан кейін табылғандары сияқты болады.

Цисплатин бастапқы қосылысы организмнен несеппен шығарылады және 50 мг/м² дозаны енгізуден кейін бір сағат ішінде шығарылған 13%-дан 17% дейінгі дозаны құрайды. Цисплатиннің орташа бүйректік клиренсі креатинин клиренсінен асып түседі және екі сағаттық немесе 6-7 сағаттық инфузия түрінде 100 мг/м² дозаны енгізуден кейін, тиісінше, 62 және 50 мл/мин/м² құрайды.

Бос платинаның (ультрасүзілген) бүйректік клиренсі де шумақтық сүзіліс жылдамдығынан асып түсіп, цисплатиннің немесе құрамында платина бар басқа молекулалардың бүйрекпен белсенді секрециялануын көрсетеді.

Бос платинаның бүйректік клиренсі дозаға байланысты емес әрі ауыспалы болады және дозаға, несеппен бөліну жылдамдығы мен белсенді секрецияға және болжамды өзекшелік кері сіндірілу дәрежесіндегі жекеше өзгергіштікке тәуелденеді.

Цисплатин күнделікті негізде енгізілгенде плазмада ультрасүзілген платина концентрацияларының жиналу ықтималдығы бар, бірақ дозалау мерзім сайынғы негізде жүзеге асырылған кезде емес. Бос платина немесе цисплатиннің бүйректік клиренсі және креатинин клиренсі арасында ешқандай елеулі өзара байланыс болмайды. Цисплатин енгізуден кейін платинаның аздаған мөлшерлері өт және тоқ ішекте болса да, аздаған мөлшерлерде ғана нәжіспен шығарылады.

Фармакодинамикасы

Цисплатин құрамында ауыр металл платина болатын ісікке қарсы препарат түрінде болады. Цисплатин ДНҚ-да тәжаралық және тәжішілік тігістер түзетін бифункционалдық алкилдеуші агенттер қасиеттеріне ұқсас қасиеттерге ие болады, сол арқылы оның функциясын бұзып, жасушалар қырылуына алып келеді. Препараттың циклді және фазалық спецификалық сипаты жоқ. Иммуносупрессиялық қасиеттер иеленеді.

Қолданылуы

Цисплатин монотерапия түрінде де, біріктірілген химиялық ем құрамында да қолданылады:

Аталық бездердің метастаздалатын ісіктері

Тиісті хирургиялық және/немесе химиялық емнен өткізілген аталық бездердің метастаздалатын ісіктері бар науқастарды емдеуде тиімді ісікке қарсы басқа препараттармен бірге белгіленген кешенді емде.

Аналық бездердің метастаздалатын ісіктері

Тиісті хирургиялық және/немесе химиялық емнен өткізілген аналық бездердің метастаздалатын ісіктері бар науқастарды емдеуде тиімді ісікке қарсы басқа препараттармен бірге белгіленген кешенді емде. Кешенді емде цисплатин циклофосфамидпен қолданылады. Монопрепарат ретінде қолданылатын цисплатин стандартты химиялық емге төзімді және бұрын цисплатин қабылдамаған аналық бездердің метастаздалатын қатерлі ісіктері бар пациенттерге екіншілік емде тағайындалады.

Қуықтың үдемелі ісіктері

Цисплатин жергілікті хирургиялық емге берілмейтін қуықтың ауыспалы-жасушалық ісігі бар пациенттерге монотерапия және химиялық ем түрінде тағайындалады.

Қолдану тәсілі және дозалары

Цисплатинді асқынып кеткен немесе метастаздалатын ісіктерде монотерапия ретінде де, химиялық емнің құрамдас бөлігі ретінде де қолдануға болады.

Цисплатин инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентратын пайдаланар алдында сұйылту қажет. Сұйылтылған ерітіндіні тек вена ішіне инфузия арқылы енгізу қажет.

Енгізу кезінде цисплатинмен байланысқа түсуі мүмкін құрамында алюминий бар кез келген затпен (венаішілік инфузияларға арналған жинақтар, инелер, катетерлер, шприцтер) жанасудан аулақ болу қажет.

Балаларда және ересектерде

Цисплатин монотерапия ретінде және басқа химиялық препараттармен біріктіріліп, әдетте, әр 3-4 апта сайын вена ішіне инфузия түрінде 50-120 мг/м² немесе әр 3-4 апта сайын 5 күн бойы күнделікті тамшылатып вена ішіне 15-20 мг/м² дозада енгізіледі.

Цисплатин дозасы бастапқы ауруға, күтілетін реакцияға және цисплатинді монотерапия түрінде немесе біріктірілген химиялық ем компоненті ретінде пайдалануға байланысты.

Цисплатин біріктірілген химиялық емде пайдаланылғанда оның дозасын азайту қажет. Ағымдағы дозасы – әр 3-4 апта сайынғы 20 мг/м² немесе одан көп доза.

Жатыр мойны обырын емдеу үшін цисплатин сәулелі еммен біріктіріліп пайдаланылады. Ағымдағы доза – 6 апта бойы апта сайынғы 40 мг/м².

Бүйрек функциясының бұзылуы немесе сүйек кемігінің депрессиясы бар пациенттерге препарат дозасын талапқа сай азайту қажет.

Нұсқаулыққа сай әзірленген инъекцияға арналған цисплатин ерітіндісі 6-8 сағат бойы вена ішіне инфузия арқылы енгізілуі тиіс.

Цисплатинді қабылдар алдында 2-ден 12 сағатқа дейін және енгізуден

кейін кемінде 6 сағат талапқа сай сұйықтық ішуді қадағалау қажет. Цисплатинмен емделу кезінде және одан кейін жеткілікті диурезді қадағалау үшін жоғалтқан сұйықтықты толықтыру қажет болып табылады. Ол келесі ерітінділердің біреуін вена ішіне инфузиялау арқылы жүзеге асады:

- 0.9% натрий хлориді ерітіндісі;
- 0.9% натрий хлориді ерітіндісі мен 5% глюкоза ерітіндісінің қоспасы (1:1).

Цисплатинмен емделу алдында сұйықтықты толықтыру: 6-дан 12 сағат бойына 100-ден 200 мл/сағатқа дейінгі жылдамдықпен 1 л дейін венаішілік инфузия.

Цисплатин енгізуді тоқтатудан кейін жоғалтқан сұйықтықты толықтыру: 6-12 сағат бойы 100-ден 200 мл/сағатқа дейінгі жылдамдықпен 2 литрге дейінгі венаішілік инфузия.

Егер жоғалтқан сұйықтықты толықтырудан кейін несеп секрециясы 10-200 мл/сағаттан аз құраса, жеделдетілген диурез қажет. Жеделдетілген диурезді 10% ерітінді түріндегі 37.5 г маннитолды (375 мл маннитол ерітіндісі 10%) вена ішіне енгізу арқылы немесе, егер бүйректің жұмыс істеуі қалыпты болса, диуретик қабылдау арқылы жүргізуге болады. Енгізілген цисплатин дозасы 60 мг/м^2 дене беткейінен артық болғанда да маннитол немесе диуретик енгізу қажет.

Цисплатин инфузиясынан соң 24 сағат бойы пациент талапқа сай несеп секрециясын қамтамасыз ету үшін көп мөлшерде сұйықтық ішуі қажет.

Вена ішіне инфузиялар дайындау және енгізу жөніндегі нұсқаулар.

Инфузия үшін ерітінді дайындау асептикалық жағдайларда атқарылуы тиіс. Концентратты ерітуге төмендегі ерітінділердің бірі пайдаланылуы тиіс:

- 0.9% натрий хлориді ерітіндісі;
- 0.9% натрий хлориді ерітіндісі мен 5% глюкоза ерітіндісінің қоспасы (1:1) (түпкілікті концентрациялары: 0.45% натрий хлориді ерітіндісі, 2.5% глюкоза).

Егер цисплатинмен емдеу шарасының алдында пациент едәуір мөлшерде су ішпесе, концентратты 0.9% натрий хлориді ерітіндісі мен 5% маннитол ерітіндісінің қоспасымен (1:1) сұйылтуға болады (түпкілікті концентрациялары: 0.45% натрий хлориді ерітіндісі, 2.5% маннитол).

Инфузияға арналған цисплатин ерітіндісін дайындау: 0.5 мг/мл/1 мг/мл цисплатин концентратының қажетті мөлшерін (доза) жоғарыда аталған ерітінділердің 1-2 литрінде сұйылту қажет.

Препараттың сұйылтылған ерітінділері жарықтан қорғалған жерде 25°C -ден аспайтын температурада 6-8 сағат бойы тұрақты.

Сұйылтылған ерітіндіні тек венаішілік инфузия арқылы енгізу қажет. Көрінетін бөлшектерден бос мөлдір түссіз ерітінділерді ғана және тек бір рет пайдалануға болады. Цисплатин 1 мг/минуттан аспайтын жылдамдықпен вена ішіне тамшылатып енгізіледі.

Ескертпе: Алюминий цисплатинмен реакцияға түсіп, оның белсенділігін жоятындықтан, сонымен қатар қара шөгінді түзілуін тудыратындықтан, цисплатинді дайындау мен енгізу кезінде инені және құрамында алюминий бар басқа жабдықты пайдаланбау өте маңызды.

Жағымсыз әсерлері

Нефроуыттану

Дозаға тәуелді және жинақталатын бүйрек жеткіліксіздігі, соның ішінде жедел бүйрек жеткіліксіздігі цисплатин дозасын шектейтін негізгі уыттану болып табылады. Бүйректік уыттану бір реттік 50 мг/м² дозаны алған пациенттердің 28%-36%-да тіркелген. Уыттанудың алғашқы көрінісі дозаны енгізуден кейінгі екінші апта ішінде байқалады және қанның мочевина азотының (BUN) және қан сарысуындағы креатинин, несеп қышқылы деңгейлерінің жоғарылауымен және/немесе креатинин клиренсінің төмендеуімен сипатталады. Бүйректік уыттану препараттың қайталап енгізу курстарымен ұзаққа созылады және ауырлап кетеді. Бүйрек функциясы цисплатиннің келесі дозасын енгізбес бұрын қалыпқа оралуы тиіс. Егде жастағы пациенттер нефроуыттылыққа аса сезімтал болуы мүмкін. Бүйрек функциясының бұзылуы бүйрек өзекшелерінің зақымдануымен байланысты болады. Нефроуыттылықты төмендету үшін вена ішіне гидратациямен және маннитпен бірге 6-сағаттық немесе 8-сағаттық инфузия арқылы цисплатин енгізу қолданылады. Дегенмен де, осы емшараларды жүргізуден соң бүйректік уыттану бәрібір дамуы мүмкін.

Отоуыттану

Отоуыттану цисплатиннің бір реттік 50 мг/м² дозасын қабылдаған пациенттердің 31%-да байқалады және жоғары жиіліктер диапазонында (4000-нан 8000 Гц дейін) құлақтың шуылдауымен және/немесе естімей қалумен сипатталады. Қалыпты үнмен сөйлеу тілін есту қабілетінің төмендеуі хабарланады. Цисплатиннің бастапқы дозасынан соң керендік дамуы да хабарланады. Цисплатин қабылдайтын балаларда отоуытты әсерлері айқындау және күрделі болуы мүмкін. Естімей қалу бір жақты немесе екі жақты болуы мүмкін, ал цисплатиннің қайталама дозаларын енгізгенде әдетте жиірек және күрделі болады. Цисплатин туғызған отоуыттанудың қайтымды болуы түсініксіз күйде қалады. Отоуыттану әсерлері плазмадағы цисплатиннің жоғары шекті концентрациясымен байланысты болуы мүмкін. Отоуыттылық емделу кезінде көрініс беруі немесе кешірек уақытта болуы мүмкін. Аудиометриялық тексеру емнің басталуына дейін, әр келесі дозаның алдында және ем аяқталған соң бірнеше апта ішінде жүргізілуі тиіс. Вестибулярлы уыттану туралы да хабарланады. Отоуыттану қаупі бастың осының алдында немесе бір мезгілде сәулеленуін арттыруы мүмкін, ал 5 жасқа толмаған балаларда және басқа отоуытты препараттармен (мысалы, аминогликозидтер және ванкомицин) ем қабылдайтын пациенттерде, сондай-ақ бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде күрделірек сипатта болуы мүмкін.

Генетикалық факторлар (мысалы, тиопурин S-метилтрансфераза (ТРМТ) геніндегі түрленулер) цисплатин туындататын жоғары отоуыттылық қауімімен байланысты; алайда ондай байланыс жалпы қауым мен зерттеу дизайны арасында бірізді емес.

Гематологиялық бұзылулар

Миелосупрессия цисплатин қабылдайтын 25%-дан 30% дейінгі пациенттерде дамиды. Айналымдағы тромбоциттер мен лейкоциттердің ең төмен деңгейлері 18 және 23 тәулік арасында (7,5-тен 45 дейінгі диапазон) байқалады, ал пациенттердің көпшілігінде деңгейлер 39-шы күні қалып шегіне қайтып келеді (13-тен 62 дейінгі диапазон). Лейкопения және тромбоцитопения аса жоғары дозаларда ($> 50 \text{ мг/м}^2$) айқын білінеді. Анемия (гемоглобиннің 2 г/100 мл төмендеуі) лейкопения мен тромбоцитопения сияқты шамамен сол жиілікте байқалады. Нейтропениясы бар пациенттерде де қызба және инфекция көріністері хабарланды. Инфекция себебі бойынша (миелосупрессия салдарынан) өліммен аяқталулар туралы хабарланады. Егде жастағы пациенттер миелосупрессияға аса сезімтал болуы мүмкін. Миелосупрессия салдарынан болатын анемияға қосымша оң Кумбс гемолиздік анемия көрінісі хабарланады. Цисплатин туындататын гемолиздік анемия болғанда келесі емдеу курстары жоғары гемолизбен қатар жүруі мүмкін, ал ондай қауіпті емдеуші дәрігер таразылауы тиіс. Цисплатинмен емдеу аясында жедел лейкоз дамуы хабарланады. Ондай хабарламаларда, цисплатин әдетте лейкозды емдеуге арналған басқа препараттармен біріктіріліп тағайындалды.

Асқазан-ішек бұзылулары

Айқын жүрек айну мен құсу цисплатин қабылдайтын пациенттердің бәрінде дерлік туындайды және препаратпен емді тоқтатуды талап ету үшін мейлінше күрделі болуы мүмкін. Дозаны енгізуден кейін 1-ден 4 сағатқа дейін жүрек айну мен құсу басталып, 24 сағатқа дейін жалғасуы мүмкін. Жүрек айну, құсу және/немесе анорексияның әртүрлі дәрежелері емделуден соң 1 апта бойы сақталуы мүмкін. Кешеуілді жүрек айну мен құсу (химиялық емнен кейін 24 сағат немесе одан көп уақыт өткен соң басталады) цисплатин енгізілген күні құсудың толық бақылануына жететін пациенттерде байқалады. Диарея туралы да хабарланады.

Басқа уыттану түрлері

Цисплатинді ісікке қарсы басқа препараттармен біріктіріп қолданғанда жүрек-қантамырлық уыттанудың дамуы хабарланады. Оқиғалар клиникалық тұрғыда біртекті емес және өзінде миокард инфарктісін, инсульт, тромбоздық микроангиопатия (гемолиздік-уремиялық синдром [ГУС]) немесе церебральді артериитті қамтуы мүмкін. Тамырлар тарапынан осындай асқынуларға қатысты әртүрлі емдеу механизмдері ұсынылды. Цисплатинмен немесе онсыз блеомицин, винбластин біріктірілімін қабылдаған пациенттерде Рейно феномені туралы да хабарланады. Цисплатиннің осы біріктіріліміне қосылғанда гипомагниемияның даму мүмкіндігі туралы болжам айтылған, алайда осы

фактор сол көрініске міндетті түрде қатысты болмайды. Дегенмен де, осындай жағдайларда тамырлар зақымдануының негізінде жатқан ауру мен блеомицин, винбластин немесе осы факторлардың кез келгенінің бірігуінен туындайтын гипомагниемияның Рейно синдромына себеп болуы қазіргі уақытта белгісіз.

Сарысулық электролиттердің бұзылуы

Гипомагниемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипокалиемия және гипофосфатемия цисплатин қабылдайтын пациенттерде тіркелген және бүйрек өзекшелерінің зақымдануымен байланысты болуы ықтимал. Гипокальциемиямен және гипомагниемиямен науқастарда тетания хабарланды. Сарысулық электролиттің қалыпты деңгейлері, әдетте, қосымша электролиттер енгізу және цисплатинмен емдеуді тоқтату арқылы қалыпқа келеді. Диурезге қарсы гормон синдромының даму хабарламалары түспеген.

Гиперурикемия

Гиперурикемия, хабарланғандай, сарысудағы мочеви́на мен креатинин деңгейлерінің артуы кезіндегідей жиілік шамасында болады. Жағдай 50 мг/м² астам дозаларды енгізуден кейін айқындау білінеді, ал несеп қышқылы жоғары шекті деңгейлеріне әдетте дозаны енгізуден кейін 3-5 күннен соң жетеді. Гиперурикемияны аллопуринол препаратымен емдеу несеп қышқылы деңгейлерін тиімді төмендетеді.

Нейроуыттану

Әдетте шеткері невропатиямен сипатталатын нейроуыттанудың дамуы хабарланады. Невропатия, әдетте, ұзаққа созылатын (4-тен 7 айға дейін) емнен кейін болады, алайда, неврологиялық симптомдарды, хабарланғандай, бір реттік дозадан кейін байқауға болады. Невропатия симптомдары мен белгілері цисплатинмен емдеуге тән болса да, невропатия симптомдары цисплатиннің соңғы дозасын енгізуден кейін 3-тен 8 аптаға дейін уақыт өткен соң көрініс беруі мүмкін. Егер симптомдар көрініс бере бастаса, цисплатинмен емдеуді тоқтату керек. Невропатия, дегенмен, емдеуді тоқтатудан кейін де үдеуі мүмкін. Алдын ала деректер шеткері невропатияның кейбір пациенттерде қайтымсыз болуы мүмкін екенін көрсетеді. Егде жастағы пациенттер шеткері невропатияға аса сезімтал болуы мүмкін. Лермитт симптомы, жұлын миелопатиясы мен вегетативті невропатия көріністері туралы да хабарланады.

Дәм сезбей қалу, құрысулар, лейкоэнцефалопатия және қайтымды лейкоэнцефалопатиялық синдром (RPLS) туралы да хабарланады. Жергілікті сипатта айқындалған бұлшықеттердің құрысуы, қаңқа бұлшықеттерінің ауырсындыратын еріктен тыс жиырылулары кенеттен басталуымен және қысқа мерзімділігімен сипатталады, және, әдетте, цисплатиннің салыстырмалы жоғары жинақталатын дозаларын қабылдайтын пациенттерде және салыстырмалы түрде дамыған шеткері невропатияның симптоматикалық сатысындағы пациенттерде көрініс береді.

Окулярлы уыттану

Көру жүйкесінің невриті, көру жүйкесі дискісінің ісінуі және церебральді соқырлық цисплатиннің стандартты ұсынылған дозаларын қабылдайтын науқастарда тіркелген. Цисплатинмен емдеуді тоқтатудан кейін, әдетте, жақсару және/немесе толық сауығу болады.

Осы симптомдарды азайта түсу үшін маннитпен немесе онсыз стероидтар пайдаланылды; алайда, олардың тиімділігі анықталмаған. Көрудің бұлыңғырлануы мен түс ажырату қабілетінің өзгеруі цисплатиннің жоғарырақ дозаларымен немесе қолдану жөніндегі нұсқаулықта ұсынылған дозаларға қарағанда көбірек жиілікте емдеу сызбаларын пайдаланудан кейін тіркелді. Түс ажырату қабілетінің өзгеруі, әсіресе, көк-сары өрістегі түсті ажырата алмай қалу ретінде көрініс береді. Көз түбін зерттеу барысында анықталған бірден бір ауытқу көз торқабығының макулярлы аумағы пигментациясының өзгеруі болып табылады.

Анафилаксия сипатына ұқсас реакциялар

Осындай анафилаксиялық реакциялардың бұрын цисплатин қабылдаған пациенттерде дамуы хабарланады. Ондай реакциялар препаратты енгізуден кейін бірнеше минут ішіндегі бет ісінуі, енгігу, тахикардия және гипотензиямен сипатталады. Реакцияны адреналинді кортикостероидтармен және/немесе антигистаминдік препараттармен вена ішіне енгізу арқылы бақылауға болады. Осындай анафилаксиялық реакция көріністерін ерте анықтау мүмкіндігі мақсатында цисплатин қабылдайтын пациенттер қатаң бақылауда болуы тиіс және ондай асқынуды емдеу үшін демеуші құрал-жабдық пен дәрілік препараттар қолжетімді болуы тиіс.

Гепатоуыттану

Цисплатин ұсынылатын дозаларда енгізілгенде бауыр сынамасы көрсеткіштерінің, әсіресе, SGOT және билирубиннің ауыспалы артуы хабарланады.

Басқа оқиғалар

Жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан болатын бұзылулар, ықылық ату, жоғары амилаза деңгейі, бөртпе, алопеция, дімкәстану, астения және сусыздану хабарланады. Цисплатин экстравазациясынан кейін жұмсақ тіндердің жергілікті уыттануы хабарланады. Тіндердің жергілікті уыттану ауырлығы, сірә, цисплатин ерітіндісінің концентрациясымен байланысты. Цисплатиннің 0,5 мг/мл асып кететін концентрациясында ерітінділер құю целлюлит, фиброз, тіндер некрозы, ауырулар, ісінулер және эритеманың дамуына әкелуі мүмкін.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- цисплатинге немесе платинаның басқа қосылыстарына жоғары сезімталдық
- естудің нашарлауы
- сүйек кеміктік қан түзілу бәсеңдеуі
- бүйрек функциясының айқын бұзылулары
- полиневрит

- жүктілік, лактация кезеңі

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Цисплатинді антибиотиктер-аминогликозидтермен (гентамицин, канамицин, стрептомицин) немесе басқа нефроуыттылығы зор препараттармен (мысалы, амфотерицин В) бір мезгілде немесе бірізді қолдану оның нефроуытты және отоуытты әсерін күшейтуі мүмкін.

«Ілмектік» диуретиктер (фуросемид, клопамид, этакрин қышқылы) цисплатин отоуыттылығын күшейтуі мүмкін.

Цисплатин блеомицин мен метотрексаттың бүйрек арқылы шығарылуын бұзуы (цисплатиннен болатын нефроуытты әсер салдарынан болуы мүмкін) және осы препараттардың уыттылығын күшейтуі мүмкін екені белгілі.

Аналық бездер обырын емдеуде бір мезгілде цисплатин, гексаметилмеламин және пиридоксин қолданғанда ремиссия уақытының қысқаруы білінген.

Цисплатин мен құрысуға қарсы препараттар қабылдайтын пациенттерде қан сарысуында соңғыларының концентрациясы субтерапиялық мәндерге дейін төмендеуі мүмкін.

Цисплатин қандағы несеп қышқылы концентрациясын жоғарылатуы мүмкін. Сондықтан подагралы емдеуге арналған аллопуринол, колхицин, пробенецид немесе сульфинпиразон сияқты дәрілік заттарды бір мезгілде қабылдайтын пациенттерде гиперурикемия мен подагра ұстамаларын бақылау үшін осы препараттардың дозасын түзету қажеттілігі туындауы мүмкін.

Цисплатин алюминиймен өзара әрекеттескенде шөгінді түзіледі.

Айрықша нұсқаулар

Цисплатин аминогликозидтер тобының антибиотиктерін қолдану кезінде күшейетін нефроуыттылық жинақталуын туындатады. Сарысулық креатинин, қан мочевины азоты (BUN), креатинин клиренсі және магний, натрий, калий және кальций деңгейлері емнің басталуына дейін және әр келесі емдеу курсы барысында анықталуы тиіс. Ұсынылатын дозасында цисплатинді 3-тен 4 аптаға дейін бір реттен жиірек енгізуге болмайды. Егде жастағы пациенттер нефроуыттылыққа аса сезімтал болуы мүмкін.

Ұсынылуымен салыстырғанда, цисплатиннің аса жоғары дозаларымен немесе жоғарырақ дозалау жиілігінде емдеу сызбасы пайдаланылған пациенттерде нейропатияның ауыр жағдайлары хабарланады. Ондай нейропатия қайтымсыз болып, «шұлық-қолғап» типі бойынша аяқ-қол парестезиясы, арефлексия мен проприоцепцияны және вибрациялау түйсіктерін жоғалту ретінде көрініс беруі мүмкін. Егде жастағы пациенттер шеткері нейропатияға аса сезімтал болуы мүмкін.

Моторлы функцияны жоғалту жөнінде де хабарланады. Цисплатин қолдану кезінде анафилаксиялыққа ұқсас реакциялар туралы хабарламалар

түспеген. Бұл реакциялар бұрын цисплатин қабылдаған пациенттерге препарат енгізілген бірнеше минут ішінде болады, ал ондай реакциялар адреналин, кортикостероидтар және антигистаминдік препараттарды енгізу жолымен басылған. Цисплатин отоуыттылығы жинақталатындықтан, аудиометриялық тестілер емнің басталуына дейін және препарат дозасын әр келесі енгізу алдында өткізілуі тиіс.

Цисплатин қабылдайтын барлық балалар емдеуді бастамас бұрын, сондай-ақ препарат дозасын әр келесі енгізудің алдында және ем аяқталған соң бірнеше жыл ішінде аудиометриялық тестілерден өтуі тиіс. Цисплатин жүктілік кезеңінде енгізілгенде шаранада зақымдануды туындатуы мүмкін. Цисплатин бактерияларда мутагенді әсер иеленеді және тін өсіріндісіндегі жануарлар жасушаларында хромосомалық аберрациялар өндіреді. Тышқандарда цисплатин тератогенді және эмбриоуытты әсерін көрсетті. Препарат жүктілік кезінде енгізілгенде немесе емделу кезінде жүкті болып қалған жағдайда пациент шарана үшін препаратты қолданудың зор қауіптілігімен таныс болуы тиіс. Пациенттерге жүкті болып қалудан сақтанудың барлық шараларын қабылдау ұсынылады. Цисплатиннің канцерогенді әсері BDIX егеуқұйрықтарында зерттелді. Цисплатин 50 BDIX егеуқұйрықтарына 3 апта бойы аптасына дене салмағына 3 x 1 мг/кг дозада құрсақ ішіне енгізілді. Бірінші енгізуден кейін төрт жүз елу бес күн ішінде 33 жануар қырылған, олардың 13-і қатерлі жаңа түзілімдер себебінен; 12-сі лейкоз салдарынан және 1-і бүйрек фибросаркомасы себебінен өлген. Цисплатин қолдану кезінде жедел лейкоз дамуы хабарланған. Ондай хабарламаларда цисплатиннің, әдетте, лейкозды емдеуге арналған басқа препараттармен біріктіріліп енгізілгені көрсетілген.

Цисплатин енгізу кезінде инъекция аумағында реакциялар туындауы мүмкін. Экстравазация мүмкіндігін ескеріп, препарат енгізу кезінде болуы мүмкін инфильтрация себебінен препаратты құятын бөлікті ұқыпты бақылау ұсынылады.

Сақтандыру

Инъекцияға арналған цисплатинді обырға қарсы химиялық ем препараттарымен жұмыс істеу тәжірибесі бар білікті дәрігер қадағалауымен енгізу керек. Тиісті диагностикалық және емдік дәрілермен жабдықталған стационар жағдайларында ғана тиісті ем жүргізуге және асқынуларды жоюға болады. Цисплатин енгізумен байланысты жинақталатын бүйректік уыттану күрделі көрініс болып табылады. Препаратты дозалаумен байланысты басқа айқын уытты әсерлер миелосупрессия, жүрек айну және құсу болып табылады. Балаларда көбірек білінетін отоуыттану құлақтағы шуыл және/немесе естімей қалу, атап айтқанда, жиілігі жоғары дыбыстарды естімеу, ал кейде толық керендік те елеулі жағымсыз әсер болып табылады. Цисплатинге анафилаксия сипатына ұқсас реакциялар дамуы хабарланады. Беттің ісінуі, бронх түйілу, тахикардия және гипотония цисплатин енгізуден кейін бірнеше минут ішінде дамуы мүмкін. Эпинефрин, кортикостероидтар және

антигистаминдік дәрілер симптомдарды жеңілдетуге тиімді пайдаланылады. Цисплатинмен кездейсоқ артық дозалануды болдырмау үшін сақтық таныту керек. Әр 3-тен 4 аптаға дейін бір рет 100 мг/м²/циклден көп дозалары сирек пайдаланылады. Карбоплатинмен химиялық ем немесе бір циклге жалпы дозадан тәуліктік дозалар дифференциацияланатын дәрілік заттарды тағайындау тәжірибенің шатасуы салдарынан цисплатинмен көзделмеген артық дозалануды болдырмау үшін сақ болу қажет.

Сақтану шаралары

Шеткері қан көрінісін күнделікті негізде бақылап отыру керек. Бауыр функциясын да мезгіл-мезгіл тексеру керек. Неврологиялық тексеру жүйелі жүргізілуі тиіс.

Бала емізу

Хабарланғандай, цисплатин емшек сүтінен табылады; цисплатин қабылдайтын пациент әйелдерге бала емізуді тоқтату керек.

Педиатрияда қолдану

Балаларда препаратты қолдану қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Барлық балаларға емдеу курсы бастар алдында және тура әр келесі дозаға дейін және емдеу курсынан кейін бірнеше апта ішінде аудиометрия жүргізген жөн. Тестілеу әдістеріндегі соңғы жетістіктер сәбидің когнитивті және әлеуметтік дамуына есту қабілеті бұзылуларының ықтималды жайсыз әсерін төмендетуі мүмкін қажетті шаралар қабылдау мақсатында ерте сатыдағы естімей қалуды диагностикалауға мүмкіндік береді.

Егде жастағы пациенттерде қолдану

Жастау пациенттерге қарағанда, егде жастағы пациенттердің препаратқа реакция беруін анықтауға мүмкіндік беретін аталық бездің метастаздалатын ісіктерін немесе қуықтың үдемелі қатерлі ісіктерін емдеудегі цисплатиннің клиникалық зерттеулерінен алынған деректер жеткіліксіз. Аналық бездердің үдемелі обырының біріктірілген химиялық емінің төрт клиникалық зерттеуінде 1484 пациент циклофосфамидпен немесе паклитакселмен біріктірілген цисплатин қабылдаған. Олардың 426-сы (29%) 65 жастан асқан пациенттер болды. Осы зерттеулерде жас шамасы тіршілік қабілетін болжау факторы болмаған. Дегенмен де, осы зерттеулердің біреуінің кешірек жасалған екіншілік талдауында егде жастағы пациенттер арасында жасырақ пациенттер арасындағыдан қысқалау тіршілік ету кезеңі байқалды. Төрт зерттеудің бәрінде, егде жастағы пациенттерде жасырақ пациенттердегіден күрделірек нейтропения байқалды. Құрамында цисплатин бар препараттармен емдеу топтарының бәрінде болмаса да, жастау пациенттерге қарағанда, егде жастағы адамдарда ауыр тромбоцитопения мен лейкопения да байқалған. Гематологиялық емес уыттану пациенттердің жасына қарай бағаланған екі зерттеуде егде жастағы пациенттерде шеткері невропатияның жас пациенттердегіден едәуір жоғары деңгейі байқалды. Клиникалық қолдану тәжірибесі туралы басқа хабарламалар егде жастағы пациенттердің,

жастау пациенттерге қарағанда, миелосупрессияға, инфекциялық асқынуларға, нефроуыттылыққа аса сезімтал болуы мүмкін екенін көрсетеді.

Цисплатин, белгілі болғандай, негізінен бүйрекпен шығарылады және анамнезінде бүйрек функциясының бұзылулары бар пациенттерге қарсы көрсетілімді. Егде жастағы пациенттер бүйрек функциясының төмендеуіне бейім екендіктен, осы пациенттердің бүйрек функциясын бақылап, дозаны сақтықпен таңдау керек.

Дәрілік заттың автокөлікті немесе қауіптілігі зор басқа механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Препараттың жағымсыз әсерлерін ескеріп, автокөлікті және басқа аса қауіпті механизмдерді басқарудан бас тарту керек.

Артық дозалануы

Көзделмеген артық дозалануды болдырмау үшін сақ болу қажет.

Артық дозалану жағдайында (> 200 мг/м² дене салмағы), гематоэнцефалдық бөгет арқылы өту салдарынан, өмірге қауіпті өкпені желдету және қышқыл-сілті теңгерімі бұзылуларының дамуымен тыныс орталығы зақымдануы мүмкін.

Симптомдары: цисплатинмен жедел артық дозалану бүйрек, бауыр функциясының бұзылуларына, керендікке, көру мүшелері тарапынан уыттану құбылыстарына (торқабықтың ажырауын қоса), елеулі миелосупрессияға, емге берілмейтін жүрек айну мен құсуға және/немесе невритке әкелуі мүмкін. Артық дозалану өлімге соқтыруы мүмкін.

Емі: цисплатинмен артық дозалану жағдайында белгілі бір антидот жоқ.

Платина плазма ақуыздарымен тез байланысатындықтан, егер ол артық дозаланудан кейін алғашқы үш сағат ішінде қолданылса, ішінара болса да, әсеріне тек гемодиализ арқылы жетеді. Егер тіпті гемодиализ артық дозаланудан кейін 4 сағаттан соң басталса, ол организмнен цисплатин шығарылуына болымсыз әсерін көрсетеді.

Артық дозалану жағдайында емдеу жалпы демеуші шаралардан тұрады.

Цисплатин уыттылығының төмендеуіне, осы шаралар артық дозаланудан кейін дереу жүргізілген жағдайда, тиімді гидратация және осмостық диурез ықпал етуі мүмкін.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Көк түсті алмалы-салмалы пластмасса қақпағы бар алюминий қалпақшамен бекітілген резеңке тығыны бар жарықтан қорғайтын шыныдан жасалған құтыда 20 мл концентраттан.

Медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге 1 құтыдан картон қорапшаға салынады.

Медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшалар картон қорапқа салынады.

Сақтау шарттары

Жарықтан қорғалған жерде 25°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек! Мұздатып қатыруға болмайды!

Сақтау мерзімі

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші/Қаптаушы ұйымның атауы және елі

«Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм)» ЖШС, Қазақстан

Тіркеу куәлігі иесінің атауы және елі

«Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм)» ЖШС, Қазақстан

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттар сапасына қатысты шағымдар (ұсыныстар) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері:

«Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм) ЖШС, Қазақстан, Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек ауылы, тел./факс: 8 (727) 312-14-01
e-mail: kelun-kazpharm@mail.ru