

«MA'QULLANGAN»

O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi huzuridagi
Farmatsevtika tarmog'ini rivojlantirish agentligining «Dori
vositalari, tibbiy buyumlar va tibbiy texnika ekspertizasi va
standartlashtirish davlat markazi» DUK

«20» 06 2018y. № 15

ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА ЦИСПЛАТИН – КЕЛУН КАЗФАРМ

Препаратнинг савдо номи: Цисплатин - Келун Казфарм

Таъсир этувчи модда (ХПН): цисплатин

Дори шакли: инфузия учун эритма тайёрлаш учун концентрат 50 мг/50 мл

Таркиби:

1 мл препарат қуйидагиларни сақлайди:

фаол модда – цисплатин 1,0 мг

ёрдамчи моддалар: натрий хлориди 9,0 мг, инъекция учун сув 1,0 мл гача.

Таърифи: рангсиз ёки оч-сарик рангли суюқлик.

Фармакотерапевтик гуруҳи: ўсмаларга қарши восита

АТХ коди: L01XA01

Фармакологик хусусиятлари

Фармакокинетикаси

Цисплатин вена ичига юборилгандан кейин барча тўқималарда тез тақсимланади, марказий нерв тизимига ёмон киради. Цисплатиннинг 20 дан 120 мг/м² гача бўлган дозалари юборилгандан кейин платина концентрациялари жигарда, простата безида ва буйракда энг юқори кўрсаткичларга эришади, ковуқ, мушак, мойк, меъда ости беши ва талокда бироз пастроқ кўрсаткичларга ва ичак, буйрак усти беши, юрак, ўпка, бош мия ярим шарлари ва миячада энг паст кўрсаткичлари аниқланади. Юборилгандан кейин 2 соат ўтгач цисплатиннинг 90% дан ортиғи плазмада оксиллар билан боғланган бўлади. Бу жараён қайтмас бўлиши мумкин. Оксил билан боғланган препарат ўсмаларга қарши фаолликка эга эмас. Цисплатин пропорционал бўлмаган фармакокинетика қоидаларига амалга қилади. Ноферментатив жараён орқали цисплатин бир ёки бир нечта метаболитларга айланади. Плазмадан чиқарилиши 50-100 мг/м² цисплатин оқим билан вена ичига инъекциясидан кейин икки фазада амалга ошади.

Цисплатин вена ичига юборилгандан кейин цисплатиннинг фармакокинетик кўрсаткичлари икки фазали фармакокинетик эгри чизиғи билан таърифланади:

$t_{1/2}$ (бошланғич): 10-20 минут

$t_{1/2}$ (терминал): 32-53 минут

Платинани тўлиқ чиқарилиши учта фазали фармакокинетик эгри чизиғи билан таърифланади:

$t_{1/2}$ - 14 минут, $t_{1/2}$ - 274 минут, $t_{1/2}$ - 53 кун

Умумий платинани оксиллар билан аҳамиятли даражада боғланиши 84 соатдан 120 соатгача бўлган даврда юборилган дозанинг 27 дан 43% гачасини сийдик билан кумулятив чиқарилиши билан экскрециясини узайган ёки яқунданмаган фазасига олиб келади, даволагандан кейин биринчи 5 кун давомида сийдикда тикланади. Узайтирилган инфузия дозанинг катта қисмини секрециясига олиб келади. Ахлат билан чиқарилиши минимал, шунингдек платинанинг оз миқдори ўт қоғи ва йўғон ичакда аниқланади. Буйрак дисфункциясида препаратнинг плазмадаги ярим парчаланиш даври узаяди, бу назарий жиҳатдан цисплатиннинг протеин боғловчи фаоллигини ошиши чақирган асцит мавжудлигида ҳам ошиши мумкин.

Фармакодинамикаси

Цисплатин оғир металл сақловчи ноорганик модда [цис-диаминдихлорплатина(II)] бўлиб ҳисобланади. Цисплатин дезоксирибонуклеин кислотаси (ДНК) занжирларини ўзида ва

қўшни боғлар орасида кейишган боғларни ҳосил бўлиши йўли орқали ДНК синтезини ингибиция қилади. Оқсил синтези ва рибонуклеин кислотаси (РНК) камроқ даражада ингибиция қилинади.

Гарчи цисплатиннинг бирламчи фаоллиги ДНК синтезини ингибиция қилинишига қаратилган бўлсада, ўсмаларга қарши таъсири шунингдек ўсманнинг иммуногенлигини кучайиши ҳисобига ҳам амалга оширилади. Цисплатиннинг онколитик таъсирини алкилловчи воситаларнинг таъсири билан қиёслаш мумкин.

Цисплатин шунингдек иммуносупрессив, радиосенсибилизация қилувчи ва антибактериал таъсир кўрсатади.

Цисплатин хужайра цикли фазаларига специфик бўлиб ҳисобланмайди.

Цисплатиннинг цитотоксик фаоллиги ДНК нинг барча асослари, асосан N-7 ҳолатида гуанин ва аденозин билан боғланиши ҳисобига амалга ошади.

Қўлланилиши

Қуйидаги ўтказиб юборилган ёки метастатик ўсмаларда монотерапия ёки химиотерапиянинг таркибий қисми сифатида қўллаш учун буюрилади:

- мойк карциномаси (паллиатив ва даволовчи полихимиотерапия)
- тухумдон карциномаси (III ва IV босқич)
- бош ва бўйиннинг ясси хужайрали эпителиомаси (паллиатив даволаш).

Қўллаш усули ва дозалари

Цисплатин ўтказиб юборилган ёки метастатик ўсмаларда монотерапия сифатида ҳам, химиотерапиянинг таркибий қисми сифатида ҳам қўлланиши мумкин.

Цисплатин-Келун Казфарм, инфузия учун эритма тайёрлаш учун концентратни ишлатишдан олдин суюлтириш керак. Суюлтирилган эритмани фақат вена ичига инфузия йўли билан юбориш керак.

Юбориш жараёнида цисплатин билан контактга киришиши мумкин бўлган алюмин сақловчи ҳар қандай предмет (вена ичига инфузия учун тўпلامлар, игналар, катетерлар, шприцлар) билан контактдан сақланиш керак.

Болаларда ва катталарда

Цисплатин монотерапия сифатида ёки бошқа химиопрепаратлар билан бирга одатда 50-120 мг/м² дозада вена ичига инфузия кўринишида ҳар 3-4 ҳафтада 15-20 мг/м² дозада вена ичига томчилаб ҳар куни 5 кун давомида ҳар 3-4 ҳафтада юборилади.

Цисплатиннинг дозаси бирламчи касаллик, кутилаётган реакция ва цисплатинни монотерапия сифатида ёки мажмуавий химиотерапия компоненти сифатида қўллашга боғлиқ.

Цисплатинни мажмуавий химиотерапияда қўлланилганда унинг дозасини камайтириш керак. Типик дозаси бўлиб ҳар 3-4 ҳафтада 20 мг/м² доза ёки ундан юқорироқ доза ҳисобланади.

Бачадон бўйни ракини даволаш учун цисплатин нур билан даволаш билан бирга қўлланади. Типик дозаси бўлиб 6 ҳафта давомида ҳар куни 40 мг/м² доза ҳисобланади.

Бўйрак функциясини бузилиши ёки суяк кўмиги депрессияси бўлган пациентларда препаратнинг дозасини адекват равишда камайтириш керак.

Йўриқномага мувофиқ тайёрланган инъекция учун цисплатин эритмаси 6-8 соат давомида вена ичига инфузия йўли орқали юборилиши керак.

Цисплатинни юборишдан 2 соатдан 12 соатгача ва юборилгандан кейин камида 6 соат давомида суюқликни адекват қабул қилинишини тутиб туриш керак. Йўқотилган суюқлик ўрнини тўлдириш цисплатин билан даволаш вақтида ва даволашдан кейин диурезни етарли даражада тутиб туриш учун зарур ҳисобланади. У қуйидаги эритмалардан бирини вена ичига инфузия йўли билан амалга оширилади:

- 0,9% ли натрий хлориди;
- 0,9% ли натрий хлориди эритмаси ва 5% ли глюкоза эритмаси аралашмаси (1:1).

Цисплатин билан даволашдан олдин суюқликни ўрнини тўлдириш: 1 л гача суюқликни 6 соатдан 12 соатгача давомида соатига 100 дан 200 мл гача вена ичига инфузия.

Цисплатин билан даволагандан кейин суюқликни ўрнини тўлдириш: 2 литргача суюқликни 6 соатдан 12 соатгача давомида соатига 100 дан 200 мл гача вена ичига инфузия.

Агар сийдик секрацияси суюқлик тўлдирилгандан кейин соатига 10-200 мл ни ташкил қилса, жадаллаштирилган диурез зарур. Жадаллаштирилган диурезни вена ичига 37,5 г маннитолни 10% ли эритма кўринишида (10% ли маннитолнинг 375 мл) ёки агар буйрак функцияси нормал бўлса диуретикни қабул қилиш йўли орқали амалга ошириш мумкин. Маннитол ёки диуретикни шунингдек юборилган цисплатиннинг дозаси тана юзасининг 60 мг/м^2 дан юқори бўлганда ҳам юбориш керак.

Цисплатин инфузиясидан кейин 24 соат давомида пациент сийдикнинг нормал секретациясини таъминлаш учун кўп миқдорда суюқлик қабул қилиши муҳим.

Вена ичига инфузия учун эритмани тайёрлаш ва юбориш бўйича тавсиялар.

Инфузия учун эритмани тайёрлаш асептик шароитларда амалга оширилиши керак.

Концентратни эритиш учун қуйидаги эритмалардан бирини ишлатиш керак:

- 0,9% ли натрий хлориди;
- 0,9% ли натрий хлориди эритмаси ва 5% ли глюкоза эритмаси аралашмаси (1:1) (якуний концентрациялар: 0,45% ли натрий хлориди эритмаси, 2,5% ли глюкоза эритмаси).

Агар цисплатин билан даволаш муолажасидан олдин пациент етарли миқдорда суюқлик қабул қилмаган бўлса, концентратни 0,9% ли натрий хлориди эритмаси ва 5% ли маннитол эритмаси аралашмаси (1:1) (якуний концентрациялар: 0,45% ли натрий хлориди эритмаси, 2,5% ли маннитол эритмаси) суюлтириш мумкин.

Инфузия учун цисплатин эритмасини тайёрлаш: цисплатин концентрациясининг зарур миқдори (дозаси) ни 0,5 мг/мл / 1 мг/мл 1-2 литр юқорида кўрсатилан эритмаларда суюлтириш керак.

Препаратнинг суюлтирилган эритмалари 25°C дан юқори бўлмаган ҳароратда, ёруғликдан ҳимояланган жойда 6-8 соат давомида барқарор.

Суюлтирилган эритмани фақат вена ичига инфузия йўли билан юбориш керак. Фақат тиник, рангсиз, кўринарли заррачаларсиз эритмаларни ва фақат бир марта қўлланади. Цисплатин минутига 1 мг гача тезликда вена ичига томчилаб юборилади.

Изоҳ: алюминий цисплатин билан ўзаро таъсирлашиши ва уни фаолсизлантирганлиги, шунингдек қора чўкма ҳосил қилганлиги туфайли, цисплатинни тайёрлаганда ва юборганда алюмин сақловчи игна ва бошқа ускуналардан фойдаланмаслик жуда муҳим.

Ножўя таъсирлари

Ножўя самаралар ишлатилаётган дозага боғлиқ кумулятив характерга эга бўлиши мумкин. Цисплатиннинг энг кўп кузатилган (>10%) ножўя самараларига гематологик бузилишлар (лейкопения, тромбоцитопения ва анемия), меъда-ичак йўллари томонидан бузилишлар (анорексия, кўнгил айнаши, қусиш ва диарея), эшитишни бузилиши, буйрак функциясини бузилиши (буйрак етишмовчилиги, нефротоксиклик, гиперурикемия) ва тана ҳароратини ошиши киради.

Цисплатиннинг бир марталик дозасидан кейин буйрак, суяк кўмиги ва кулоқларга оғир токсик самаралари 1/3 пациентларда кузатилган; самаралар дозага боғлиқ бўлган ва кумулятив характерга эга бўлган. Болаларда ототоксик оғирроқ бўлиши мумкин.

Жуда тез-тез

- суяк кўмиги функциясини бузилиши, тромбоцитопения, лейкопения, анемия
- гипонатриемия
- гипертермия

Тез-тез

- аритмия, брадикардия, тахикардия
- сепсис

Тез-тез эмас

- сперматогенезни бузилиши
- ўткир лейкокемия
- анафилактоид реакциялар (юзни шиши, нафас олишда хириллашлар, бронхоспазм, тахикардия, гипотензия каби)
- гипомагнезиемия
- ототоксиклик

Кам ҳолларда

- тиришишлар, периферик нейропатия, лейкоэнцефалопатия, қайтувчан орқа лейкоэнцефалопатик синдроми
- стоматит
- миокард инфаркти

Жуда кам ҳолларда

- юракни тўхташи

Номаълум

- инфекциялар (айрим пациентларда фатал инфекцион асоратлар)
- Кумбснинг мусбат гемолитик анемияси
- қонда амилаза даражасини ошиши, антидиуретик гормонни ноадекват секрецияси синдроми
- сувсизланиш, гипокалиемия, гипофосфатемия, гиперурикемия, гипокальциемия
- цереброваскуляр жароҳат, геморрагик фалаж, ишемик фалаж, церебрал артериит, Лермитт синдроми, миелопатия, вегетатив нейропатия
- кўришни ноаниклиги, орттирилган дальтонизм, кортикал кўрлик, кўрув нерви неврити, кўрув нерви шиши, кўз тўр пардаси пигментацияси
- қулоқларда шовқин, карлик
- юрак тизими томонидан бузилишлар
- тромбоцитар микроангиопатия (гемолитик уремик синдром), Рейно феномени
- қусиш, кўнгил айниши, анорексия, ҳиқичоқ, диарея
- қонда жигар ферментлари даражасини ошиши, билирубин даражасини ошиши
- ўпка эмболияси
- тошма, алопеция
- мушак спазмлари
- ўткир буйрак етишмовчилиги, буйрак етишмовчилиги (шу жумладан қонда азот мочевиnasi (ҚАМ), креатинин, зардобда сийдик кислотаси даражасини ошиши ва/ёки креатинин клиренсини пасайиши), буйрак калавалари томонидан бузилишлар
- астения, дискомфорт, инъекция жойида экстравазация (юмшоқ тўқималарнинг токсиклиги, шу жумладан целлюлит, фиброз ва некрози, оғрик, шиш ва эритемага олиб келувчи).

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

Цисплатин-Келун Казфармни қуйидаги пациентларда:

- цисплатин ёки платина сақловчи бошқа моддалар ёки препаратнинг ҳар қандай ингредиентига аллергик реакциялар;
- буйрак функциясини бузилиши;
- сувсизланиш ҳолатидаги (буйрак функциясини оғир бузилишларини олдини олиш учун даволашдан олдин ва кейин суюқлик ўрнини тўлдириш керак);
- суяк кўмиги функцияси сусайган;
- эшитишни бузилиши;

- цисплатин чақирган нейропатияси;
- хомиладор ёки эмизикли аёллар;
- сариқ иситмага қарши вакцина ва профилактик қўллаш учун фенитоин билан бирга қабул қилаётган пациентларда қўллаш мумкин эмас.

Эҳтиёткорлик билан:

- эшитишни пасайиши, - полиневрит, - ўткир инфекцион касалликлар, сувчечак (шу жумладан яқинда ўтказилган ёки бемор билан яқиндаги контакт), - ўраб олувчи темирлатки, - анамнезида подагра, - нефролитиаз, - анамнезида нур билан даволаш ёки химиотерапияда эҳтиёткорлик билан қўлланади.

Дориларнинг ўзаро таъсири

Суяк кўмигини сусайтирувчи бошқа препаратлар, ёки нур билан даволаш билан бир вақтда қўлланилганда цисплатиннинг миелосупрессив таъсири кучаяди.

Фуросемид, гидралазин, диазоксид ва пропранолол сакловчи гипотензив воситалар билан параллел даволаганда цисплатиннинг нефротоксик таъсири кучайиши мумкин.

Нефротоксик моддалар

Нефротоксик (масалан цефалоспоринлар, аминогликозидлар, амфотерицин В ёки контраст моддалар) ёки ототоксик (масалан аминогликозидлар) дори воситаларини ёндош юбориш цисплатиннинг буйракка токсик самарасини кучайтиради. Цисплатин билан даволаш вақтида ёки даволангандан кейин асосан буйрак орқали чиқариладиган препаратлар, масалан блеомицин ва метотрексат каби цитостатикларни буюрганда эҳтиёткорликка риоя қилиш керак, чунки цисплатин буйрак орқали чиқарилишини пасайтириши мумкин. Цисплатинни блеомицин ва винбластин билан мажмуада қўллаганда Рейно феноменини ривожланишига олиб келиши мумкин.

Ифосфамид ва цисплатинни мажмуавий қўллаганда оксилни чиқарилишини кучайиши кузатилади ва нефротоксиклик кучаяди. Ифосфамид шунингдек цисплатиннинг ото таъсири кучайтиради, гарчи ифосфамиднинг ўзи ототоксик ЭМАС.

Цисплатинни блеомицин ва этопозид билан бирга қўллагандан кейин бир неча ҳолатларда қонда литийнинг концентрациясини пасайиши кузатилган. Шундай қилиб, литий кўрсаткичларини мониторинги тавсия этилади.

Аллопуринол, колхицин, пробенецид ёки сульфипиразонни бир вақтда қўллаганда, айрим вақтларда бу препаратларнинг дозасига тузатиш киритиш керак, чунки цисплатин қонда сийдик кислотасининг концентрациясини ошишини чақиради.

Метастатик ёки тарқалган ўсмалари бўлган пациентларда доцетаксел цисплатин билан мажмуада, иккала таъсир этувчи шу дозаларда монотерапияда қўллаганга нисбатан оғирроқ даражадаги нейротоксик самара (дозага қараб ва сенсор) чақирган. Хелатловчи бирикмалар, хусусан пеницилламин цисплатин билан даволашнинг самарадорлигини пасайтириши мумкин.

Цисплатин ва циклоспоринни бир вақтда қўллаганда лимфопрлиферация ривожланиши хавфи билан кечувчи иммун тизимини ҳаддан ташқари сусайишини эътиборга олиш керак.

Ототоксик моддалар

Ототоксик (масалан аминогликозидлар, ҳалқали диуретиклар) дори воситаларини ёндош юбориш цисплатиннинг эшитиш функциясига токсик самарасини кучайтиради. Сийдикни чиқарилиши суткада 1000 мл дан камроқни ташкил қилувчи цисплатиннинг 60 мг/м² дан юқорироқ дозасини қабул қилаётган пациентларда жигар йўллари шикастланиши ва ототоксиклик кузатилиши мумкинлиги туфайли, ҳалқали диуретиклар билан жадаллаштирилган диурез буюрилмаслиги керак.

Ифосфамид цисплатин таъсирида эшитишни йўқотилишини потенциаллаши мумкин.

Аттенуирланган тирик вакциналар

Ўлимга олиб келувчи тизимли вакцинали касаллик ривожланиши хавфи туфайли, сарик иситмага қарши вакцинани қўллаш қатъиян мумкин эмас. Тарқалган касаллик хавфини ҳисобга олиб, агар мавжуд бўлса фаолсизлантирилган вакцинани қўллаш тавсия этилади.

Перорал антикоагулянтлар

Перорал антикоагулянтларни бир вақтда қўлаган ҳолларда ХНН (ҳалқаро нормаллаштирилган нисбат) ни мунтазам аниқлаш тавсия этилади.

Антигистаминлар, фенотиазидлар ва бошқалар

Антигистаминлар, буклизин, циклизин, локсапин, меклозин, фенотиазинлар, тиоксантенлар ёки триметобензимидларни бир вақтда қўллаш ототоксикликнинг симптомларини (бош айланиши ва қулоқларда шовқин каби) ниқоблаши мумкин.

Тиришишга қарши воситалар

Цисплатин билан даволаганда тиришишга қарши дори воситаларининг зардобдаги концентрацияси терапевтик даражадан пастроқ даражада қолиши мумкин.

Цисплатин фенитоин сўрилишини камайтириши мумкин ва шу орқали тутқаноққа қарши даволашнинг самарадорлигини пасайтириши мумкин. Цисплатин билан даволаш даврида фесотоин билан тиришишга қарши янги даволаш курсини бошлаш қатъиян мумкин эмас.

Пиридоксин + альтретамин мажмуаси

Тухумдонларнинг ўтказиб юборилган рақини даволаш билан рандомизация қилинган тадқиқотни ўтказиш вақтида пиридоксин альтретамин (гексаметилмеланин) ва цисплатин билан бирга қўлланилганда жавоб реакцияси вақти ноҳуш ўзгаришларга (ремиссия давомийлигини қисқариши) учраган.

Паклитаксел

Паклитаксел инфузиясидан олдин цисплатин билан даволаш паклитакселнинг клиренсини 33% га пасайтириши мумкин ва шунинг учун нейротоксикликни кучайтириши мумкин.

Цисплатин металл алюмин билан ўзаро таъсирлашади, бу қора платина чўкмасини ҳосил бўлишига олиб келади. Алюминий сақловчи вена ичига инфузия учун тўпламлар, игналар, катетерлар ва шприцларни ишлатишдан сақланиш керак.

Концентратни 5% ли глюкоза эритмаси ёки 5% ли маннитол эритмаси билан суюлтириш мумкин эмас, фақатгина 0,9% ли натрий хлориди эритмаси аралашмалари билан суюлтириш мумкин. Антиоксидантлар (масалан натрий метабисульфити), бикарбонатлар (натрий бикарбонати), сульфатлар, фторурацил ва паклитаксел инфузион тизимларда цисплатинни фаолсизлантириши мумкин.

Махсус кўрсатмалар

Цисплатин металл алюмин билан ўзаро таъсирлашади, бу қора платина чўкмасини ҳосил бўлишига олиб келади. Алюминий сақловчи вена ичига инфузия учун тўпламлар, игналар, катетерлар ва шприцларни ишлатишдан сақланиш керак.

Препаратни ўсмаларга қарши препаратларни қўллаш тажрибасига эга шифокорнинг синчков назорати остида юбориш керак.

Даволаш ва унинг асоратларини мониторинги ва назорати, адекват диагноз ва аниқ даволаш шароитларида имкони бор.

Даволашни бошлашдан олдин аудиометрия ўтказиш керак ва эшитиш аъзосини шикастланиши симптомлари пайдо бўлса ёки эшитишни клиник бузилишлари аниқланса, такроран аудометрия кўрсатилган. Эшитишни клиник жаҳатдан бузилишларида дозага тузатиш киритиш ёки даволашни бекор қилиш талаб этилиши мумкин.

Цисплатин билан даволаш жараёнида лейкоцитлар, тромбоцитлар, гемоглобин, буйрак ва жигар функционал тестлари, шунингдек қон зардобда электролитлар (кальций, натрий, калий, магний) концентрациясини аниқлаш билан қоннинг умумий таҳлилини мунтазам равишда олиб бориш керак:

- зардобдаги креатинин < 130 мкмоль/л (1.5 мг/дл)
- мочевино < 25 мг/дл
- лейкоцитлар > 4,000 мкл (>4,0 x 10⁹/л)
- тромбоцитлар > 100000/мкл (>100 x 10⁹/л)
- аудиометрия: натижалар норма чегарасида бўлиши керак

Нефротоксиклик

Цисплатин оғир кумулятив нефротоксикни чақиради. Соатига 100 мл ва ундан кўп диурез цисплатиннинг нефротоксиклиги камайтириш мойиллигига эга. Бунга дастлаб 2 литр тегишли вена ичига эритмани ва шунга ўхшаш суюқликни цисплатин (2500 мл/м²/24 соат тавсия этилган) билан даволашдан кейин юбориш орқали эришиш мумкин. Агар адекват диурезни тутиб туриш учун суюқликни фаол юбориш етарли бўлмаса, осмотик диуретикни (масалан маннитол) юбориш мумкин.

Нейропатия

Оғир нейропатия ривожланиши ҳақида хабарлар мавжуд. Бу нейропатиялар қайтмас бўлиши ва парестезия, арефлексия, проприоцептив йўқотишлар ва вибрацияни ҳис қилиш билан намоён бўлиши мумкин. Шунингдек мотор функцияни йўқотилиши кузатилган. Беморлар цисплатин билан даволаш фонидан невролог томонидан мунтазам текширилишлари керак. Марказий нерв тизимига (МНТ) токсик таъсири яққол симптомлари кузатилганда цисплатин билан даволашни тўхтатиш керак.

Ототоксиклик

Цисплатиннинг 50 мг/м² бир марталик дозасини қабул қилган 31% пациентларда ототоксиклик кузатилган ва қулоқларда шовқин ва/ёки юқори частоталар диапазонида (4000 дан 8000 Гц гача) эшитишни йўқолиши билан намоён бўлган. Айрим ҳолларда нутқ тонларини эшитиш қобилияти пасаяди. Ототоксик самара цисплатин қабул қилаётган болаларда кўпроқ намоён бўлиши мумкин. Эшитишни йўқолиши бир томонлама ёки икки томонлама бўлиши мумкин ва такрорий дозаларда кўпроқ ривожланади; лекин цисплатинни бир марта қабул қилгандан кейин карлик ривожланганлиги ҳақида хабар берилган. Дастлаб бир вақтда краниал нурлантириш оқибатида ототоксиклик кучайиши мумкин ва цисплатинни плазмада чўкки концентрациясига эришиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Цисплатин чақирган ототоксиклик қайтувчанлиги номаълум. Даволашни бошлашдан олдин ва цисплатиннинг кейинги дозаларини юборишдан олдин аудиометрия ёрдамида эшитишни синчков мониторинги зарур.

Эшитиш аъзоларини шикастланиши симптомлари пайдо бўлган ёки эшитишни клиник бузилишлари аниқланган ҳолларда такрорий аудиометрия кўрсатилган. Эшитишни клиник аҳамиятли бузилишларида дозага тузатиш киритиш ёки даволашни бекор қилиш талаб этилиши мумкин. Шунингдек вестибуляр токсиклик ҳам кузатилган.

Аллергик феноменлар

Платинага асосланган бошқа препаратлар билан бўлгани каби, кўпгина ҳолларда инфузия вақтида ривожланувчи ўта юқори сезувчанлик реакциялари инфузияти тўхтатишга ва тегишли симптоматик даволашни ўтказишга олиб келиши мумкин. Айрим ҳолларда ўлимга олиб келувчи кесишган реакциялар платинанинг барча бирикмаларида кузатилган. Юзни шиши, бронхоспазм, тахикардия ва гипотензия кўринишида аллергия реакциялар ривожланганда адреналин, кортикостероидлар ва антигистамин препаратларини қўллаш керак.

Жигар функцияси ва гематологик таркиб

Гематологик таркиб ва жигар функцияси мунтазам назорат остида бўлиши керак. Цисплатин билан даволаш жараёнида қон таҳлилини ўтказиш, лейкоцитлар, тромбоцитлар, гемоглобин, қоннинг шаклли элементлари, буйрак ва жигар функционал тестлари, шунингдек қон зардобда электролитлар даражасини назорат қилиш керак. Қон зардобда креатинин даражаси 1,5 мг/100 мл ва ундан камроққа ва/ёки қонда азот мочевиноси 25 мг/100 мл ва ундан камроққа пасаймагунча; қонда тромбоцитлар миқдори

100000/мм³, лейкоцитлар – камида 4000/мм³ бўлмагунча препаратни такроран буюриш мумкин эмас.

Карциноген потенциал

Одамларда кам ҳолларда ўткир лейкокемияни ривожланиши цисплатинни қўллиш билан мос тушган, бу умуман олганда бошқа лейкомоген препаратларни қўллаш билан боғлиқ бўлган.

Цисплатин – бу бактериал мутаген бўлиб ҳисобланади ва ҳайвон ҳужайраларининг бактериал культураларида хромосомалар абберацияларини чакиради. Карциногенликнинг эҳтимоли мавжуд, лекин намойиш қилинмаган. Цисплатин сичқонларда тератоген ва эмбриотоксик ҳисобланади.

Юбориш жойидаги реакциялар

Цисплатинни юбориш вақтида инъекция жойида реакциялар ривожланиши мумин. Экстравазия эҳтимолини ҳисобга олиб, препаратни юбориш вақтида инфльтрация эҳтимолини юзасидан юбориш жойини синчковлик билан назорат қилиш тавсия этилади. Ҳозирги вақтда экстравазация реакцияларини даволаш усуллари номаълум.

Диққат

Ушбу цитотоксик препарат антинеопластик химиотерапия учун препаратлар гуруҳига нисбатан яққолроқ токсикка эга.

Кумулятив ҳисобланган буйрак токсиклиги оғир ҳисобланади ва препаратни юбориш вақтида алоҳида эҳтиёткорлик чораларини талаб этади.

Кўнгил айнаши ва қусиш жадал бўлиши ва адекват даволашни талаб этиши мумкин.

Ототоксик самаралар, миелодепрессия ва анафилактик реакцияларга нисбатан ҳам синчков кузатув олиб бориш керак.

Огоҳлантиришлар

Вена ичига эритмани тайёрлаш

Бошқа потенциал токсик препаратлар билан бўлгандаги каби цисплатин эритмалари билан ишлаганда эҳтиёткорлик чораларига риоя қилиш керак. Дори воситасини тўсатдан таъсири оқибатида тери шикастланиши мумкин. Қўлқопларни тақиш тавсия этилади. Цисплатин эритмасини тери ёки шиллик қаватлар билан контактида тери ёки шиллик қаватларни совунли сув билан жадал ювиш керак.

Цитостатик моддалар билан муомала қилиш ва утилизацияси бўйича муолажаларга риоя қилиш керак. Эритмани юборишдан олдин пациент эритмани тиниклиги ва заррачалар йўқлигини текшириши керак.

Бактериал ёки вирусли инфекциялари бўлган пациентларга препарат юборилганда эҳтиёткорлик чораларига риоя қилиш керак.

Ҳомиладорлик ва лактация даври

Ҳомиладорларда цисплатинни қўллаш бўйича адекват маълумотлар йўқ, лекин цисплатин ўзининг фармакологик хусусиятлари асосида оғир даражадаги ривожланиш нуқсонларини чақириши мумкин. Ҳайвонлардаги тадқиқотлар репродуктив токсиклик ва трансплацентар канцерогенликни намойиш қилган. Ҳомиладорлик вақтида цисплатинни қўллаш мумкин эмас.

Цисплатин кўкрак сути билан ажралади. Даволаш вақтида эмизиш мумкин эмас.

Эркаклар ҳам, аёллар ҳам цисплатин билан даволаш вақтида ва даволагандан кейин камида 6 ой давомида ҳомиладор бўлиш ва/ёки туғишдан сақланиш учун контрацепциянинг самарали усулларида фойдаланишлари керак. Агар даволаш тугаганидан кейин пациент фарзандли бўлишни истаса, генетик маслаҳат ўтказиш керак. Чунки цисплатин билан даволаш қайтмас бепуштликни чақириши мумкин, кейинчалик фарзандли бўлишни истаган эркакларга даволашни бошлашдан олдин спермани криоконсервацияси тавсия этилади.

Дори воситасини автотранспортни ва потенциал хавфли механизмларни бошқариш қобилиятига таъсири

Автомобилни бошқариш ва механизмлар билан қобилиятига таъсири бўйича тадқиқотлар ўтказилмаган.

Лекин, нохуш самаралар (марказий нерв тизими ва сезги аъзолари томонидан) автотранспорт воситаларини ва потенциал хавфли механизмларни бошқариш қобилиятига аҳамиятсиз ёки сезиларли таъсирга олиб келиши мумкин.

Бу самаралардан (масалан уйқучанлик ҳисси ёки қусиш) азият чекаётган пациентлар автомобилни бошқариш ва механизмлар билан ишлашдан сақланишлари керак.

Дозани ошириб юборилиши

Бехосдан дозани ошириб юборилишидан сақланиш учун эҳтиёткорликка риоя қилиш керак.

Дозани ошириб юборганда (тана юзасининг $>200 \text{ мг/м}^2$) гематоэнцефалик тўсиқдан ўтиши туфайли, ҳаёт учун хавфли ўпка вентилизациясини ва кислота-ишқор мувозанатини бузилишларини ривожланиши билан кечувчи нафас марказлари шикастланиши мумкин.

Симптомлари: цисплатин дозасини ўткир ошириб юборилиши буйрак, жигар функциясини бузилиши, карлик, кўриш аъзолари томонидан токсик кўринишлар (шу жумладан кўз тўр пардасини кўчиши), аҳамиятли миелосупрессия, даволашга берилмайдиган кўнгил айнаши ва қусиш ва ёки невритга олиб келиши мумкин. Дозани ошириб юборилиши ўлимга олиб келиши мумкин.

Даволаш: цисплатин дозасини ошириб юборилишида маълум антидоти йўқ. Агар дозани ошириб юборгандан кейин биринчи уч соат давомида гемодиализ қўлланилса, унинг ёрдамида гарчи қисман бўлсада самарага эришилади, чунки платина плазма оксиллари билан тез боғланади. Ҳатто гемодиализ дозани ошириб юборилгандан кейин 4 соат ўтгач бошланса, у цисплатинни организмдан чиқарилиши учун аҳамиятсиз самара кўрсатади.

Дозани ошириб юборган ҳолларда даволаш умумий тутиб турувчи чоралардан иборат. Агар дозани ошириб юборгандан кейин самарали гидратация ва осмотик диурез ўтказилса, бу чоралар цисплатиннинг токсиклигини камайишига ёрдам бериши мумкин.

Чиқарилиш шакли ва ўрами

50 мл дан концентрат кўк рангли ечиладиган пластмасса қоққоқча ва алюмин қалпоқча ёрдамида резина тиқин билан беркитилган ёруғликлан ҳимояловчи шиша флаконларда.

1 флакон давлат ва рус тилларидаги тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан картон ўрамга жойланади.

Картон ўрамлар давлат ва рус тилларидаги тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан картон қутига жойланади.

Сақлаш шароити

25°C дан юқори бўлмаган ҳароратда, ёруғликлан ҳимояланган жойда сақлансин.

Болалар ололмайдиган жойда сақлансин. Музлатилмасин!

Яроқлилиқ муддати

2 йил.

Яроқлилиқ муддати ўтгач ишлатилмасин.

Дорихоналардан бериш тартиби

Рецепт бўйича.

Ишлаб чиқарувчи/қадоқловчи

«Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм) МЧЖ, Алма-ота вил., Карасай тумани, Ельтай с/о, Кокозек қ.

Қайд этиш гувоҳномасининг эгаси
«Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм) МЧЖ, Қозоғистон

Адрес организации, принимающий на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара) и ответственной за пострегистрационную безопасность за лекарственным средством

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Алматинская область, Карасайский район, Ельтайский с/о, с. Кокозек., тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun-kazpharm@mail.ru

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситаларининг сифати бўйича эътирозлар (таклифлар) ни қабул қилувчи ташкилот номи ва манзили

Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш, Миробод тумани, Боғубаланд кўчаси 32 уй.