

**УТВЕРЖДАЮ**  
**Первый заместитель директора**  
**Департамента лекарственного**  
**обеспечения и медицинской техники**  
**Министерства здравоохранения**  
**Кыргызской Республики**  
**Дуйшеналиев Н.К.** \_\_\_\_\_  
« 21 » декабря 2017 г.

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

### ЦИСПЛАТИН – КЕЛУН КАЗФАРМ

**Торговое название**

Цисплатин - Келун Казфарм

**Международное непатентованное название**

Цисплатин

**Лекарственная форма**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

**Состав**

1 мл препарата содержит

*Активное вещество* - цисплатин 1.0 мг

*Вспомогательные вещества*: натрия хлорид 9.0 мг, вода для инъекций до 1.0 мл

**Описание**

Бесцветная или бледно-желтого цвета жидкость

**Фармакотерапевтическая группа**

Противоопухолевые препараты, другие. Платина-содержащие препараты. Цисплатин.

Код АТХ L01XA01

**Фармакологические свойства**

**Фармакокинетика**

После внутривенного введения цисплатин быстро распространяется во все ткани, плохо проникает в центральную нервную систему. После введения доз цисплатина от 20 до 120 мг/м<sup>2</sup>, концентрации платины достигают наибольшего значения в печени, предстательной железе и почках, слегка ниже в мочевом пузыре, мышцах, яичке, поджелудочной железе и селезенке и наиболее низкие в кишечнике, надпочечниках, сердце, легких, полушариях головного мозга и мозжечке. Свыше 90% цисплатина в плазме является связанным с белками спустя 2 часа после введения. Этот процесс может быть необратимым. Связанный с белком препарат не обладает противоопухолевой активностью. Цисплатин подчиняется правилам нелинейной фармакокинетики. Посредством неферментного процесса цисплатин преобразуется в один или несколько метаболитов. Элиминирование из плазмы происходит в две фазы после внутривенной болюсной инъекции 50-100 мг/м<sup>2</sup> цисплатина.

После внутривенного введения цисплатина, фармакокинетические параметры цисплатина описываются двухфазной фармакокинетической кривой:

t<sub>1/2</sub> (начальный): 10-20 минут

$t_{1/2}$  (терминальный): 32-53 минуты

Полное выведение платины описывается трехфазовой фармакокинетической кривой:

$t_{1/2}$  - 14 минут

$t_{1/2}$  - 274 минут

$t_{1/2}$  - 53 дня

Значительное связывание с белками общей платины приводит к продленной или незавершенной фазе экскреции с кумулятивной мочевой экскрецией от 27 до 43 % введенной дозы за период от 84 до 120 часов, восстанавливается в моче в течение первых 5 дней после лечения. Продленная инфузия приводит к секреции в мочу большей части дозы. Выведение с калом минимально, также небольшие количества платины отмечаются в желчном пузыре и толстом кишечнике. При дисфункции почек увеличивается период полураспада препарата в плазме, что теоретически может также увеличиться в присутствии асцита, вызванного высокой протеин связывающей активностью цисплатина.

### **Фармакодинамика**

Цисплатин является неорганическим веществом, содержащим тяжелый металл [цис-диаминдихлорплатина (II)]. Цисплатин ингибирует синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) путем основания перекрестных связей в самих цепях ДНК и между соседними цепями. Белковый синтез и синтез рибонуклеиновой кислоты (РНК) ингибированы в меньшей степени.

Хотя первичная активность цисплатина направлена на ингибирование синтеза ДНК, противоопухолевое действие также осуществляется за счет усиления иммуногенности опухоли. Онколитическое действие цисплатина можно сравнить с таковым для алкилирующих веществ.

Цисплатин также оказывает иммуносупрессивное, радиосенсибилизирующее и антибактериальное действие.

Цисплатин не является специфичным к фазам клеточного цикла.

Цитотоксическая активность цисплатина осуществляется за счет связывания всех оснований ДНК, предпочтительно в положении N-7 гуанина и аденозина.

### **Показания к применению**

Для применения в качестве монотерапии или в качестве составной части химиотерапии при запущенных или метастазирующих опухолях:

- карцинома яичка (паллиативная и лечебная полихимиотерапия)
- карцинома яичника (III и IV стадии)
- плоскоклеточная эпителиома головы и шеи (паллиативная терапия)

### **Способ применения и дозы**

Цисплатин может применяться как в качестве монотерапии, так и в качестве составной части химиотерапии при запущенных или метастазирующих опухолях.

Цисплатин – Келун Казфарм, концентрат для приготовления раствора для инфузий, необходимо разводить перед использованием. Разведенный раствор необходимо вводить только путем внутривенной инфузии.

При введении необходимо избегать контакта с любым предметом, содержащим алюминий, который может войти в контакт с цисплатином (наборы для внутривенных инфузий, иглы, катетеры, шприцы).

#### *У детей и взрослых*

Цисплатин в качестве монотерапии и в сочетании с другими химиопрепаратами обычно вводится в дозе 50-120 мг/м<sup>2</sup> в виде внутривенной инфузии каждые 3-4 недели или 15-20 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно ежедневно в течение 5 дней каждые 3-4 недели.

Доза цисплатина зависит от первичного заболевания, ожидаемой реакции и от использования цисплатина в качестве монотерапии или как компонента сочетанной химиотерапии.

При использовании цисплатина в комбинированной химиотерапии необходимо снизить его дозу. Типичной дозой является доза 20 мг/м<sup>2</sup> или более, каждые 3-4 недели.

Для лечения рака шейки цисплатин используется в сочетании с лучевой терапией. Типичной дозой является 40 мг/м<sup>2</sup>, еженедельно в течение 6 недель.

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

Раствор цисплатина для инъекций, приготовленный согласно инструкции, должен вводиться путем внутривенной инфузии на протяжении 6-8 часов.

Адекватный прием жидкости необходимо поддерживать от 2 до 12 часов перед приемом и минимум 6 часов после введения цисплатина. Восполнение потери жидкости является необходимым для поддержки достаточного диуреза во время и после лечения цисплатином. Оно осуществляется путем внутривенной инфузии одного из следующих растворов:

- Раствор хлорида натрия 0.9%;

- Смесь раствора хлорида натрия 0.9% и раствора глюкозы 5% (1:1).

Восполнение жидкости перед лечением цисплатином: внутривенная инфузия 100 до 200 мл/ч на протяжении от 6 до 12 часов до 1 л.

Восполнение потери жидкости после прекращения введения цисплатина: внутривенная инфузия до 2-х литров со скоростью от 100 до 200 мл/ч на протяжении 6-12 часов.

Форсированный диурез необходим в том случае, если секреция мочи составляет менее 10-200 мл/час после восполнения потерь жидкости. Форсированный диурез можно проводить путем внутривенного введения 37.5 г маннитола в виде 10% раствора (375 мл раствора маннитола 10%), или путем приема диуретика, если функционирование почек является нормальным. Введение маннитола или диуретика также необходимо, когда доза введенного цисплатина превышает 60 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела.

Необходимо, чтобы на протяжении 24 часов после инфузии цисплатина пациент выпил большое количество жидкости для обеспечения адекватной секреции мочи.

*Рекомендации по приготовлению и введению растворов для внутривенных инфузий.*

Приготовление раствора для инфузий должно происходить в асептических условиях. Для растворения концентрата должен использоваться один из нижеследующих растворов:

- Раствор хлорида натрия 0.9 %;

- Смесь раствора хлорида натрия 0.9 % и раствора глюкозы 5 % (1:1) (окончательные концентрации: раствор хлорида натрия 0.45 %, глюкоза 2.5 %).

Если перед процедурой лечения цисплатином пациент не принял значительного количества воды, концентрат можно развести смесью раствора хлорида натрия 0.9 % и раствора маннитола 5 % (1:1) (окончательные концентрации: раствор хлорида натрия 0.45 %, маннитол 2.5 %).

Приготовление раствора цисплатина для инфузии: необходимое количество (доза) концентрата цисплатина 0.5 мг/мл/1 мг/мл, необходимо развести в 1-2 литрах указанных выше растворов.

Разбавленные растворы препарата стабильны в течение 6-8 часов при температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте.

Разведенный раствор необходимо вводить только путем внутривенной инфузии. Использовать можно только прозрачные бесцветные растворы, свободные от видимых частиц и только однократно. Цисплатин вводится внутривенно капельно со скоростью не более 1 мг/мин.

*Примечание:* Так как алюминий реагирует с цисплатином и инактивирует его, а также вызывает образование черного осадка, очень важно при приготовлении и при введении цисплатина не использовать иглы и другое оборудование, содержащие алюминий.

### **Побочные действия**

Побочные эффекты зависят от используемой дозы и могут иметь кумулятивный характер.

Наиболее часто наблюдаемыми побочными эффектами (>10%) цисплатина являлись гематологические нарушения (лейкопения, тромбоцитопения и анемия), нарушения желудочно-кишечного тракта (анорексия, тошнота, рвота и диарея), нарушения слуха, нарушения функции почек (почечная недостаточность, нефротоксичность, гиперурикемия) и повышенная температура.

Тяжелые токсические эффекты на почки, костный мозг и уши отмечались у 1/3 пациентов после однократной дозы цисплатина; эффекты носили дозозависимый и кумулятивный характер. Ототоксичность может быть более тяжелой у детей.

*Очень часто*

- нарушение функции костного мозга, тромбоцитопения, лейкопения, анемия
- гипонатриемия
- гипертермия

*Часто*

- аритмия, брадикардия, тахикардия
- сепсис

*Нечасто*

- нарушения сперматогенеза
- острая лейкемия
- анафилактикоидные реакции (такие как отек лица, хрипы при дыхании, бронхоспазм, тахикардия, гипотензия)
- гипомагниемия
- ототоксичность

*Редко*

- судороги, периферическая нейропатия, лейкоэнцефалопатия, обратимый задний лейкоэнцефалопатический синдром
- стоматит
- инфаркт миокарда

*Очень редко*

- остановка сердца

*Неизвестно*

- инфекции (инфекционные осложнения фатальные у некоторых пациентов)
- положительная гемолитическая анемия Кумбса
- повышение уровня амилазы крови, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона
- обезвоживание, гипокалиемия, гипофосфатемия, гиперурикемия, гипокальциемия
- цереброваскулярная травма, геморрагический паралич, ишемический паралич, церебральный артериит, синдром Лермитта, миелопатия, вегетативная нейропатия
- нечеткое зрение, приобретенный дальтонизм, кортикальная слепота, неврит зрительного нерва, отек зрительного нерва, пигментация сетчатки
- шум в ушах, глухота
- нарушения со стороны сердечной системы
- тромбоцитарная микроангиопатия (гемолитический уремический синдром), феномен Рейно
- рвота, тошнота, анорексия, икота, диарея
- повышение уровней печеночных ферментов, повышение уровня билирубина крови
- легочная эмболия
- сыпь, алопеция
- мышечные спазмы

- острая почечная недостаточность, почечная недостаточность (включая подъемы азота мочевины крови (АМК), креатинина, мочевой кислоты сыворотки и/или снижение клиренса креатинина), нарушения со стороны почечных клубочков
- астения, дискомфорт, экстравазации в месте инъекции (приводящие к токсичности местных мягких тканей, включая целлюлит, фиброз и некроз, боль, отек и эритему)

### **Противопоказания**

Цисплатин-Келун Казфарма противопоказан пациентам:

- с аллергическими реакциями к цисплатину или другим веществам, содержащим платину, или к любому ингредиенту препарата;
- с нарушением функции почек
- в состоянии обезвоживания (предшествующее и последующее восполнение потерь жидкости необходимо для предотвращения тяжелого нарушения почечной функции)
- с подавленной функцией костного мозга
- с нарушением слуха;
- с нейропатией, вызванной цисплатином
- беременным или кормящим женщинам
- в сочетании с вакциной от желтой лихорадки и фенитоином для профилактического использования

*С осторожностью:*

- снижение слуха
- полиневрит
- острые инфекционные заболевания, ветряная оспа (в том числе недавно перенесенная, или недавний контакт с больным)
- опоясывающий лишай
- подагра в анамнезе
- нефролитиаз
- лучевая или химиотерапия в анамнезе.

### **Лекарственные взаимодействия**

При одновременном применении других препаратов, которые подавляют функцию костного мозга, или лучевой терапии, миелосупрессивное действие цисплатина усиливается.

Нефротоксическое действие цисплатина может усиливаться при параллельном лечении гипотензивными средствами, которые содержат фуросемид, гидралазин, диазоксид и пропранолол.

*Нефротоксические вещества*

Сопутствующее введение нефротоксических (например, цефалоспорины, аминогликозиды, амфотерицин В или контрастные среды) или ототоксических (например, аминогликозиды) лекарственных веществ потенцирует токсический эффект цисплатина на почки. Во время или после лечения цисплатином необходимо соблюдать осторожность при назначении препаратов, выводимых в основном почками, например, цитостатиков, таких как блеомицин и метотрексат, поскольку цисплатин может снижать почечную элиминацию. При применении цисплатина в комбинации с блеомицином и винбластином может привести к развитию феномена Рейно.

При комбинированном применении ифосфамида и цисплатина наблюдается усиленная экскреция белка и усиливается нефротоксичность. Ифосфамид также потенцирует действие цисплатина, хотя сам по себе ифосфамид НЕ ототоксический.

Снижение концентрации лития крови было отмечено в нескольких случаях после лечения цисплатином в сочетании с блеомицином и этопозидом. Таким образом, рекомендован мониторинг значений лития.

При одновременном применении аллопуринола, колхицина, пробенецида или сульфинпиразона дозы этих препаратов иногда приходится корректировать, поскольку цисплатин вызывает повышение концентрации мочевой кислоты в крови.

У пациентов с метастатическим или распространенными опухолями доцетаксел в комбинации с цисплатином вызывал более тяжелый нейротоксический эффект (зависимый от дозы и сенсорный), чем обе действующие вещества в виде монотерапии в подобных дозах.

Хелатирующие соединения, в частности пеницилламин, могут снижать эффективность лечения цисплатином.

При одновременном применении цисплатина и циклоспорина следует учитывать чрезмерное угнетение иммунной системы с риском развития лимфопролиферации.

#### *Ототоксические вещества*

Сопутствующее введение ототоксических (например, аминогликозиды, петлевые диуретики) лекарственных веществ потенцирует токсический эффект цисплатина на функцию слуха. За исключением пациентов, получающих дозы цисплатина, превышающие 60 мг/м<sup>2</sup>, мочевыведение которых составляет менее 1000 мл в сутки, форсированный диурез петлевыми диуретиками не должен назначаться в связи с возможным повреждением печеночных путей и ототоксичностью.

Ифосфамид может потенцировать потерю слуха от цисплатина.

#### *Аттенуированные живые вакцины*

Вакцина от желтой лихорадки строго противопоказана в связи с риском развития смертельной системной вакцинной болезни. Учитывая риск генерализованного заболевания, рекомендовано использование инактивированной вакцины, если таковая имеется.

#### *Пероральные антикоагулянты*

В случае одновременного использования пероральных антикоагулянтов, рекомендовано регулярное определение МНО (международное нормализованное отношение).

#### *Антигистамины, фенотиазиды и другие*

Одновременное использование антигистаминов, буклизина, циклизина, локсапина, меклозина, фенотиазидов, тиоксантенов или триметобензимида может маскировать симптомы ототоксичности (такие как головокружение и шум в ушах).

#### *Противосудорожные вещества*

Сывороточные концентрации противосудорожных лекарственных веществ могут оставаться на уровне ниже терапевтического при лечении цисплатином.

Цисплатин может уменьшать абсорбцию фенитоина и таким образом снижать эффективность противосудорожной терапии. В течение периода лечения цисплатином строго противопоказано начинать новую противосудорожную терапию фенитоином.

#### *Сочетание пиридоксин+альтретамин*

Во время проведения рандомизированного исследования лечения запущенного рака яичников, время ответной реакции подвергалось неблагоприятным изменениям (сокращение продолжительности ремиссии), когда пиридоксин использовался в сочетании с альтретамином (гексаметилмеланин) и цисплатином.

#### *Паклитаксел*

Лечение цисплатином перед инфузией паклитаксела может снижать клиренс паклитаксела на 33% и, поэтому, может усиливать нейротоксичность.

Цисплатин реагирует с металлическим алюминием, что приводит к образованию черного платинового осадка. Необходимо избегать использования наборов для внутривенных инфузий, игл, катетеров и шприцов, содержащих алюминий.

Концентрат нельзя разводить 5% раствором глюкозы или 5% раствором маннитола, а лишь их смесями с 0,9% раствором хлорида натрия. Антиоксиданты (например, метабисульфит натрия), бикарбонаты (бикарбонат натрия), сульфаты, фторурацил и паклитаксел могут инактивировать цисплатин в инфузионных системах.

### **Особые указания**

Цисплатин реагирует с металлическим алюминием, что приводит к образованию черного платинового осадка. Необходимо избегать использования наборов для внутривенных инфузий, игл, катетеров и шприцов, содержащих алюминий.

Препарат необходимо вводить под тщательным контролем врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

Необходимый мониторинг и контроль за лечением и его осложнениями являются возможными только при наличии адекватного диагноза и точных условий лечения.

Перед началом терапии следует проводить аудиометрию, и в тех случаях, когда появляются симптомы поражения органа слуха или выявляются клинические нарушения слуха, показана повторная аудиометрия. При клинически значимых нарушениях слуха может потребоваться коррекция дозы или отмена терапии.

В процессе лечения цисплатином необходимо периодически проводить общий анализ крови с определением содержания лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, почечных и печеночных функциональных тестов, а также концентрации электролитов (кальций, натрий, калий, магний) в сыворотке крови:

- креатинин в сыворотке < 130 мкмоль/л (1.5 мг/дл)
- мочевины < 25 мг/дл
- лейкоциты > 4,000 мкл (>4,0 x 10<sup>9</sup>/л)
- тромбоциты > 100000/мкл (>100 x 10<sup>9</sup>/л)
- аудиометрия: результаты должны быть в пределах нормы

### *Нефротоксичность*

Цисплатин вызывает тяжелую кумулятивную нефротоксичность. Диурез 100 мл/ч или более имеет тенденцию снижать нефротоксичность цисплатина. Этого можно достичь предварительным введением 2 литров соответствующего внутривенного раствора и схожим введением жидкости после лечения цисплатином (рекомендовано 2500 мл/м<sup>2</sup>/24 часов). Если активного введения жидкости недостаточно для поддержания адекватного диуреза, возможно введение осмотического диуретика (например, маннитол).

### *Нейропатия*

Имеются сведения о развитии тяжелых нейропатий. Эти нейропатии могут быть необратимыми и могут проявляться парестезиями, арефлексиями, проприоцептивной потерей и ощущением вибраций. Также отмечалась потеря моторной функции. Больные на фоне лечения цисплатином периодически должны осматриваться неврологом. При явных симптомах токсического действия на центральную нервную систему (ЦНС) терапию цисплатином следует прекратить.

### *Ототоксичность*

Ототоксичность наблюдалась у 31% пациентов, получивших однократную дозу цисплатина 50 мг/м<sup>2</sup>, и проявлялась шумом в ушах и/или потерей слуха в диапазоне высоких частот (4000 до 8000 Гц). Иногда снижается способность слышать разговорные тона. Ототоксический эффект может быть более выражен у детей, получающих цисплатин. Потеря слуха может быть односторонней или двусторонней и развивается более часто при повторных дозах; однако, имелись редкие случаи развития глухоты после однократного приема цисплатина. Ототоксичность может быть усилена предшествующим одновременным краниальным облучением и может быть связана с достижением пиковой концентрации цисплатина в плазме. Неясно, обратима ли ототоксичность, вызванная цисплатином. Перед началом терапии и перед введением последующих доз цисплатина необходим тщательный мониторинг слуха посредством аудиометрии.

В тех случаях, когда появляются симптомы поражения органа слуха или выявляются клинические нарушения слуха, показана повторная аудиометрия. При клинически значимых нарушениях слуха может потребоваться коррекция дозировки или отмена терапии. Также отмечалась вестибулярная токсичность.

#### *Аллергические феномены*

Как и с другими препаратами, основанными на платине, реакции гиперчувствительности, развивающиеся в большинстве случаев во время перфузии, могут приводить к прерыванию перфузии и проведению необходимого симптоматического лечения. Перекрестные реакции, иногда со смертельным исходом, отмечались со всеми соединениями платины.

При развитии аллергических реакций в виде отека лица, бронхоспазма, тахикардии и гипотензии следует применить адреналин, кортикостероиды и антигистаминные препараты.

#### *Функция печени и гематологический состав*

Гематологический состав и функция печени должны находиться под регулярным контролем.

В процессе лечения цисплатином необходим периодический анализ крови, определение содержания лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, форменных элементов крови почечных и печеночных функциональных тестов, а также уровня электролитов в сыворотке крови. Повторно препарат не следует назначать до тех пор, пока содержание креатинина сыворотки крови не снизится до 1,5 мг/100 мл и менее и/или азот мочевины крови не снизится до 25 мг/100 мл и менее; содержание тромбоцитов в крови не станет 100000/мм<sup>3</sup> лейкоцитов - не менее 4000/мм<sup>3</sup>.

#### *Карциногенный потенциал*

У людей в редких случаях развитие острой лейкемии совпадало с применением цисплатина, что в общем было связано с другими лейкемогенными препаратами.

Цисплатин – это бактериальный мутаген и вызывает хромосомные aberrации культур бактерий на животных клетках. Карциногенность вероятна, но не была продемонстрирована. Цисплатин является тератогенным и эмбриотоксичным у мышей.

#### *Реакции в месте введения*

Реакции в месте инъекции могут развиваться во время введения цисплатина. Учитывая возможность экстравазации, рекомендуется тщательно контролировать место введения на предмет возможной инфильтрации во время введения препарата. В настоящее время специфические методы лечения реакций экстравазации неизвестны.

### **Внимание**

Данный цитостатический препарат имеет более выраженную токсичность по сравнению с таковой в группе препаратов для антинеопластической химиотерапии.

Почечная токсичность, являющаяся наиболее кумулятивной, является тяжелой и требует особых мер предосторожности во время введения препарата.

Тошнота и рвота могут быть интенсивными и требовать адекватной терапии.

Тщательное наблюдение должно также проводиться в отношении ототоксических эффектов, миелодепрессии и анафилактических реакций.

### **Предостережение**

#### *Приготовление внутривенного раствора*

Как и с другими потенциально токсическими препаратами, меры предосторожности должны соблюдаться при работе с раствором цисплатина. Поражения кожи возможны при случайном воздействии лекарственного вещества. Рекомендуется носить перчатки. В случае контакта раствора цисплатина с кожей или слизистыми оболочками, следует энергично промыть кожу или слизистые оболочки с мылом и водой.

Рекомендуется соблюдать процедуры по обращению и утилизации цитостатических веществ.

Перед введением раствора пациенту необходимо проверить прозрачность раствора и отсутствие частиц.  
Рекомендуется соблюдать процедуры при введении препарата пациентам с бактериальными или вирусными инфекциями.

#### *Беременность и период лактации*

Адекватных данных по использованию цисплатина у беременных нет, но на основе своих фармакологических свойств цисплатин может вызывать тяжелые пороки развития. Изучения на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность и трансплацентарную канцерогенность. Цисплатин противопоказан во время беременности. Цисплатин выделяется с человеческим молоком. Кормление грудью во время лечения противопоказано.

Как мужчины, так и женщины должны использовать эффективные методы контрацепции для предотвращения зачатия и/или деторождения во время и в течение как минимум 6 месяцев после лечения цисплатином. Если пациент желает иметь ребенка по окончании лечения, необходимо проводить генетическую консультацию. Поскольку лечение цисплатином может вызывать необратимое бесплодие, мужчинам, желающим иметь детей в будущем, рекомендуется криоконсервация спермы перед началом лечения.

#### *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами*

Исследования о влиянии на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводились.

Однако, неблагоприятные эффекты (со стороны центральной нервной системы и органов чувств) могут приводить к незначительному или заметному влиянию на способность управлять автотранспортными средствами и потенциально опасными механизмами.

Пациенты, страдающие от этих эффектов (например, чувство сонливости или рвота), должны избегать вождения автомобиля и работы с механизмами.

#### **Передозировка**

Для предотвращения ненамеренной передозировки необходимо соблюдать осторожность.

В случае передозировки ( $> 200 \text{ мг/м}^2$  площади тела), вследствие прохождения через гематоэнцефалический барьер, возможно поражение дыхательного центра с развитием опасных для жизни нарушений лёгочной вентиляции и кислотно-щелочного баланса.

Симптомы: острая передозировка цисплатином может привести к нарушениям функции почек, печени, глухоте, токсическим явлениям со стороны органов зрения (включая отслойку сетчатки), значительной миелосупрессии, тошноте и рвоте, не поддающимся лечению, и/или невриту. Передозировка может быть смертельной.

*Лечение:* определенного антидота в случае передозировки цисплатином не существует. Эффект, хотя бы частичный, достигается только с помощью гемодиализа, если он применяется в течение первых трех часов после передозировки, поскольку платина быстро связывается с белками плазмы. Даже если гемодиализ начат через 4 часа после передозировки, он оказывает незначительный эффект на выведение цисплатина из организма.

Лечение в случае передозировки состоит из общих поддерживающих мер. Снижению токсичности цисплатина могут способствовать эффективная гидратация и осмотический диурез, при условии проведения этих мероприятий немедленно после передозировки.

#### **Форма выпуска и упаковка**

По 50 мл концентрата во флакон из светозащитного стекла с резиновой пробкой, закрепленной с помощью алюминиевого колпачка с пластмассовой съёмной крышкой синего цвета.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Картонные пачки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную коробку.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25°C в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте! Не замораживать!

**Срок хранения**

2 года

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Производитель/упаковщик**

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Алматинская область, Карасайский район, Ельтайский с/о, с. Кокозек.

**Владелец регистрационного удостоверения:**

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан

*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](mailto:kelun-kazpharm@mail.ru)