

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## ЦИСПЛАТИН-ТЕВА (CISPLATIN-TEVA)

### **Склад:**

*діюча речовина:* цисплатин;

1 мл концентрат у для розчину для інфузій містить 0,5 мг або 1 мг цисплатину;

*допоміжні речовини:* натрію хлорид, кислота хлористоводнева розведена, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Сполуки платини.  
01.

Код АТС L01X A

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Поширені або метастатичні злоякісні пухлини, зокрема рак яєчка (як паліативний засіб та у комплексі лікувальної поліхіміотерапії), рак яєчника (III-IV стадій), карцинома сечового міхура, плоскоклітинна епітеліома голови та шиї (як паліативний засіб). У вигляді монотерапії або у комбінації з іншими антинеопластичними засобами.

Рак легенів, рак уротелію, цервікальні пухлини.

#### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до цисплатину або до інших препаратів, які містять платину.
- Порушення функції нирок (рівень креатиніну < 60 мл/хв).
- Дегідратація організму (для запобігання розвитку серйозних порушень функції нирок необхідна перед- і постгідратація).
- Пригнічення функції кісткового мозку.
- Порушення слуху.
- Нейропатія, спричинена лікуванням цисплатином.

#### ***Спосіб застосування та дози.***

##### *Приготування розчину для інфузій*

Цисплатин перед застосуванням необхідно розвести в асептичних умовах. При приготуванні і введенні розчину для інфузій не можна використовувати інструменти з частинами, які містять алюміній, якщо вони можуть контактувати з препаратом (це стосується систем для внутрішньовенних інфузій, голок, катетерів, шприців).

Необхідну кількість концентрату для розчину для інфузій, розраховану згідно з наведеними далі рекомендаціями, розвести 1-2 л 0,9 % розчину натрію хлориду або сумішшю 0,9 % розчину натрію хлориду і 5 % розчину глюкози у співвідношенні 1 : 1 (у такому розчині концентрація натрію хлориду становить 0,45 %, а глюкози – 2,5 %).

У разі неможливості гідратації перед введенням цисплатину концентрат також може бути розведений сумішшю 0,9 % розчину натрію хлориду і 5 % розчину маніту у співвідношенні 1 : 1 (у такому розчині концентрація натрію хлориду становить 0,45 %, а маніту – 2,5 %).

Можна застосовувати лише прозорі та безбарвні розчини без видимих механічних включень. Якщо розчин не прозорий або містить осад, його не слід використовувати. Розчин для інфузій слід вводити одноразово.

##### *Дози для дорослих та дітей*

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

При монотерапії рекомендуються такі схеми лікування:

- одноразове введення дози 50-120 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла кожні 3-4 тижні;
  - щоденне введення доз 15-20 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла протягом 5 днів з повторенням курсів кожні 3-4 тижні.
- При комбінованій хіміотерапії дози мають бути нижчими. Зазвичай цисплатин призначають у дозі 20 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла або більше кожні 3-4 тижні.

Розпочинати 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.

Розчин для інфузій можна вводити лише шляхом внутрішньовенної краплинної інфузії.

Розчин для інфузій слід вводити протягом 6-8 годин. Протягом 6-12 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.

Прегідратація: внутрішньовенна інфузія одного із зазначених розчинів зі швидкістю 100-200 мл/год протягом 6-12 годин.

Постгідратація: внутрішньовенна інфузія ще 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 вводять 37,5 г манітолу (375 мл 10 % розчину) або застосовують діуретики (за умови нормальної функції нирок). Манітол або діуретики також необхідно призначати у випадках, коли доза цисплатину перевищує 60 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла.

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

### ***Побічні реакції.***

Небажані побічні ефекти залежать від доз цисплатину і можуть мати кумулятивний характер.

Побічні явища, про які повідомлялося частіше (> 10 % випадків), були: гематологічні (лейкопенія, тромбоцитопенія та анемія), шлунково-кишкові (анорексія, нудота, блювання та діарея), розлади слуху (слухові порушення), ниркові розлади (ниркова недостатність, нефротоксичність, гіперурикемія) та лихоманка.

Майже в 1/3 пацієнтів, які отримували цисплатин у вигляді монотерапії, повідомлялося про серйозну ототоксичну дію на нирки, кістковий мозок та вуха; дія загалом дозозалежна та кумулятивна. Дітей ототоксичність може бути серйознішою.

### **Інфекції та інвазії.**

Часто відзначалися інфекції, сепсис.

### **Доброякісні, злоякісні, неспецифічні пухлини (включаючи цисти та поліпи).**

Рідко спостерігалася гостра лейкемія. Цисплатин підвищує розвиток виникнення вторинної лейкемії, що є дозозалежною та не залежить від віку або статі.

### **Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи**

Цисплатин спричиняє дозозалежну, кумулятивну і переважно оборотну лейкопенію, тромбоцитопенію та анемію. Мієлосупресія має кумулятивний характер. Стуттєве зниження кількості лейкоцитів відбувається приблизно через 14 діб після введення цисплатину (у 5 % пацієнтів – до 1,5 □ 10<sup>9</sup>/л і нижче). Мінімальна кількість тромбоцитів спостерігається приблизно через 21 добу (у 10% пацієнтів вона зменшується до 50 □ 10<sup>9</sup>/л і нижче). Показники нормалізуються приблизно через 39 діб. Анемія (зниження більш ніж до 2 г гемоглобіну) виникає приблизно з тією ж частотою, але загалом після лейкопенії та тромбоцитопенії.

Відзначалися поодинокі випадки розвитку Кумбс-позитивної гемолітичної анемії (оборотної після закінчення терапії). Повідомлялося про гемоліз, який можливо був спричинений цисплатином. Після введення цисплатину у високих дозах можливе тяжке пригнічення функції кісткового мозку (включаючи агранулоцитоз та/або апластичну анемію).

### **Алергічні реакції.**

Повідомлялося про реакції підвищеної чутливості з такими проявами як висипання, кропив'янка, еритема, свербіж. Можливий ангіоневротичний набряк. У поодиноких випадках розвиваються анафілактичні реакції; були окремі повідомлення про артеріальну гіпотензію, тахікардію, задишку, бронхоспазм, набряк обличчя і пропасницю. У таких випадках може бути необхідним лікування антигістамінними препаратами, епінефрином (адреналіном) і стероїдами.

#### Порушення з боку імунної системи

Повідомлялося про імуносупресію.

#### Порушення з боку ендокринної системи

Рідко спостерігалось підвищення рівня амілази у сироватці крові. У поодиноких випадках відзначалася неадекватна секреція антидіуретичного гормону.

#### Порушення обміну речовин, метаболізму

Повідомлялося про гіпонатріємію, гіпомагніємію, гіпокальціємію, гіпофосфатемію та гіпокаліємію з м'язовими спазмами та/або змінами ЕКГ унаслідок ушкодження ниркової системи цисплатином (при цьому реабсорбція зазначених катіонів у ниркових канальцях зменшується). У поодиноких випадках відзначалися гіперхолістеринемія, підвищення концентрації заліза у крові, дегідратація, гіперурикемія, тетанія.

#### Порушення з боку нервової системи

Лікування цисплатином може спричинити периферичну невропатію (зазвичай двобічну і сенсорну), у поодиноких випадках – втрату смакової або тактильної функції чи ретробульбарний неврит з втратою зору і порушеннями церебральних функцій (сплутаністю свідомості, невиразним мовленням, в окремих випадках – кірковою сліпотою, втратою пам'яті, паралічем). Відзначалися випадки розвитку симптому Лермітта, автономної нейропатії і мієлопатії спинного мозку.

Рідко повідомлялося про ураження головного мозку (включаючи випадки гострих цереброваскулярних ускладнень, церебральний артеріт, оклюзію сонної артерії, енцефалопатію), конвульсії, лейкоенцефалопатія, оборотний пізній синдром лейкоенцефалопатії судоми. У поодиноких випадках повідомлялося про цереброваскулярне ускладнення, геморагічний інсульт, ішемічний інсульт, втрату смаку, арефлексію.

Якщо у пацієнта відзначали один із указаних вище церебральних симптомів, лікування цисплатином необхідно негайно припинити. Нейротоксична дія цисплатину може бути оборотною, однак у 30-50 % пацієнтів порушені функції не відновлюються навіть після закінчення лікування цисплатином. Прояви нейротоксичної дії цисплатину можуть відзначатися як після тривалої терапії, так і після введення першої дози.

#### Порушення з боку органів зору.

Після комбінованої хіміотерапії цисплатином та іншими препаратами спостерігалася втрата зору.

У поодиноких випадках повідомлялося про набряк диска зорового нерва, ретробульбарний неврит та кіркова сліпота. Зафіксований лише один випадок розвитку однобічного ретробульбарного невриту з втратою гостроти зору після поліхіміотерапії з подальшим лікуванням цисплатином.

Повідомлялося про порушення зору та кольоросприймання, розпливчатий зір, набряк диска зорового нерва, пігментацію сітківки.

#### Порушення з боку органів слуху.

Спостерігалось порушення слуху. Ототоксичність цисплатину є кумулятивною. Порушення слуху можуть бути необоротними, інколи вражається лише одне вухо. Зазвичай спостерігаються шум у вухах та/або порушення слуху в діапазоні високих частот (4000-8000 Гц). Порушення слуху звичайному слуховому діапазоні (250-2000 Гц) відзначаються у 10-15 % пацієнтів.

Також можливі плухота і порушення роботи вестибулярного апаратуу комбінації із системними запамороченнями (вертиго). Опроміювання зони черепа до терапії цисплатином або одночасно з нею збільшує ризик втрати слуху.

У поодиноких випадках пацієнти втрачають здатність до нормального спілкування після лікування цисплатином. У дітей та людей літнього віку ускладнення можуть бути серйознішими

#### Порушення з боку серцевої системи.

Спостерігалися аритмія, включаючи брадикардію, тахікардію та інші зміни ЕКГ, наприклад повідомлялося про зміни ST-сегмента, ознаки серцевої ішемії при лікуванні цисплатином у комбінації з іншими цитостатиками.

Гіпертензія та інфаркт міокарда можуть виникнути навіть після кількох років після закінчення лікування. Овідомлялося про зупинку серця при лікуванні цисплатином у комбінації з іншими цитостатиками, однак це трапляється надзвичайно рідко. Можливе виникнення тяжкої ішемічної хвороби серця з порушення серцевої діяльності.

#### Порушення з боку судинної системи

Спостерігалися флебіти у місці ін'єкції.

У поодиноких випадках повідомлялося про розвиток васкулярних порушень (церебральна або міокардіальна ішемія, порушення периферичної циркуляції крові, подібно до синдрому Рейно). Можливі тромботична мікроангіопатія (гемолітичний уремичний синдром).

#### Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Спостерігалися задишка, пневмонія та недостатність дихальної системи

Можливе виникнення легеневої емболії.

#### Порушення з боку шлунково-кишкового тракту

Часто відзначалися анорексія, нудота, блювання, біль у ділянці шлунка та діарея зазвичай через 1-4 години після введення цисплатину.

Спостерігалися поява металевих відкладень на яснах, стоматит, діарея.

#### Порушення з боку гепатобіліарної системи

Спостерігалася порушення функції печінки з підвищенням рівнів сироваткових трансаміназ, однак ці зміни є оборотними.

Повідомлялося про зниження рівня альбуміну, можливо, пов'язане з лікуванням цисплатином; підвищення рівня білірубіну крові.

#### Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини

Можливі еритема, виразки на шкірі у місці ін'єкції, алопеція, висипання.

#### Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини

Повідомлялося про спазм у м'язах

#### Порушення з боку сечовидільної системи

Спостерігалися випадки виникнення ниркової недостатності<sup>б</sup> після одноразового або багаторазового введення цисплатину. Незначні оборотні порушення функції нирок можуть спостерігатися після одноразового застосування цисплатину у середніх дозах (20-50 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла). При введенні цисплатину у високих дозах (50-120 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла) або щоденному застосуванні цисплатину може розвинути ниркова недостатність з некрозом каналців, що проявляється уремією або анурією. Ниркова недостатність може бути необоротною. Нефротоксичність має кумулятивний характер. Вона може виявлятися як через 2-3 дні, так і через 2 тижні після введення першої дози цисплатину. Концентрації креатиніну і сечовини у сироватці крові можуть підвищуватися. Гідратація до і після введення цисплатину і форсований діурез зменшують ризик нефротоксичних уражень. Після одноразового введення цисплатину дозі 50 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла без проведення достатньої гідратації симптоми нефротоксичності спостерігалися у 28-36 % пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»).

Можлива безсимптомна гіперурикемія або із симптомами подагри. Гіперурикемія у поєднанні з нефротоксичними ураженнями відзначалася у 25-30 % пацієнтів. Гіперурикемія та гіперальбумінемія можуть спровокувати нефротоксичність, спричинену цисплатином. Можливе виникнення гострої ниркової недостатності.

#### Розлади репродуктивної системи та молочних залоз.

Можливі порушення сперматогенезу та овуляції/аменорея, азооспермія, а також болюча гінекомастія.

#### Загальні розлади.

Спостерігалися лихоманка, трансудація у місці ін'єкції<sup>а</sup>, гикавка, неспокій, астенія, слабкість, втома, озноб.

<sup>а</sup> ускладнення інфекції привели до летального наслідку деяких пацієнтів.  
<sup>б</sup> підвищення рівня залишкового азоту в крові та креатиніну, вміст сечової кислоти та/або зниження кліренсу креатиніну відносяться до ниркової недостатності.

<sup>в</sup> місцева токсичність м'яких тканин включає целюліт, фіброз, некроз (часто), біль (часто), набряк (часто) та еритему (часто) є результатом трансудації.

#### ***Передозування.***

При передозуванні можуть спостерігатися зазначені раніше токсичні ефекти, однак їх інтенсивність вища. Ефективна гідратація і осмотичний діурез одразу ж після передозування можуть зменшити токсичний вплив цисплатину.

У разі значного передозування ( $> 200$  мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла) може спостерігатися безпосередній вплив на дихальний центр головного мозку з розвитком загрозливих для життя порушень дихальної функції і кислотно-лужної рівноваги, оскільки цисплатин проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр. Терапія – симптоматична.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Даних щодо застосування цисплатину вагітним недостатньо. Однак вважається, що у разі застосування у період вагітності цисплатин може спричиняти серйозні вади розвитку плода. Тому цисплатин не слід застосовувати вагітним.

Цисплатин екскретується у молоко, тому годування груддю під час терапії цисплатином необхідно припинити.

### ***Діти.***

У дітей перед початком наступного курсу лікування Цисплатином-Тева головні лабораторні показники (креатинін сироватки, сечовина, лейкоцити, тромбоцити, аудіограма) мають повертатися до відповідних вікових норм.

### ***Особливі заходи безпеки.***

Як і при роботі з будь-якими іншими цитотоксичними препаратами, при маніпуляціях з цисплатином необхідно дотримуватися правил безпеки: обов'язково користуватися захисним одягом (одноразовими рукавичками, масками, окулярами, халатами, шапочками), при можливості працювати під витяжкою. Слід запобігати потраплянню розчинів цисплатину на шкіру та/або слизові оболонки. Якщо це все ж сталося, уражене місце промивати великою кількістю води і змащувати кремом при появі подразнення (у деяких осіб, чутливих до платини, можуть спостерігатися шкірні реакції).

Вагітним медичним працівникам не можна працювати з цисплатином.

Невикористані розчини, інструменти та матеріали, які використовувалися при маніпуляціях з цисплатином, необхідно знищити згідно з визначеною процедурою.

### ***Особливості застосування.***

Лікування цисплатином має здійснюватися під наглядом кваліфікованого лікаря-онколога.

Для цисплатину характерна кумулятивна ототоксична, нефротоксична та нейротоксична дія. Його токсичність може посилюватися при комбінованому застосуванні з іншими препаратами, які чинять токсичну дію на зазначені органи та системи.

Перед початком лікування цисплатином і перед початком кожного наступного курсу терапії необхідно знімати аудіограми.

Для зниження нефротоксичності необхідно проводити адекватну гідратацію хворих перед, під час і після внутрішньовенного введення цисплатину.

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 (у дорослих):

- креатинін сироватки:  $\leq 130$  мкмоль/л (1,5 мг/дл);
- сечовина:  $< 25$  мг/дл;
- кількість лейкоцитів  $> 4,0 \cdot 10^9$ /л;
- кількість тромбоцитів  $> 100 \cdot 10^9$ /л;
- аудіограма: результати у межах нормальних показників.

Особлива обережність необхідна при лікуванні пацієнтів з периферичною невропатією, не спричиненою цисплатином, а також пацієнтів з гострими бактеріальними та вірусними інфекціями.

У разі паравенозного введення препарату необхідно:

- негайно припинити інфузію цисплатину;
- не рухаючи голку, виконати аспірацію екстравазату з тканин і промити її 0,9 % розчином натрію хлориду (особливо у разі застосування розчину для інфузій з концентрацією цисплатину вище за рекомендовану).

Після введення цисплатину часто спостерігаються нудота, блювання, діарея. Профілактичне застосування антиеметиків може допомогти запобігти нудоті та блюванню або ж зменшити їх інтенсивність. Втрати рідини унаслідок блювання або діареї необхідно компенсувати.

І чоловікам, і жінкам репродуктивного віку необхідно користуватися ефективними контрацептивними засобами у період і щонайменше протягом 6 місяців після лікування

препаратом. Якщо після закінчення терапії пацієнт бажає мати дітей, йому слід попередньо проконсультуватися у фахівця-генетика. Оскільки лікування цисплатином може спричинити необоротну безплідність, чоловікам, які в майбутньому бажають стати батьками, необхідно потурбуватися про кріоконсервацію їх сперми до початку терапії.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Залежно від індивідуальної чутливості цисплатин може негативно впливати на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### **Нефротоксичні препарати.**

Нефротоксичні препарати (наприклад цефалоспорины, аміноглікозиди, амфотеріцин Б або медіа контраст) і ототоксичні лікарські засоби (наприклад аміноглікозиди) потенціюють токсичну дію цисплатину на нирки. Під час або після лікування цисплатином слід з обережністю призначати препарати, які виводяться переважно через нирки (наприклад блеоміцин і метотрексат), оскільки цисплатин може знижувати ниркову елімінацію.

Ниркова токсичність іфосфаміду може зрости при застосуванні цисплатину або у пацієнтів, яким застосовували цисплатин.

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

Нефротоксична дія цисплатину може посилюватися при супутньому лікуванні гіпотензивними засобами, які містять фуросемід, гідралазин, діазоксид і пропранолол.

Крім пацієнтів, яким цисплатин вводять у дозах понад 60 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла та у яких сечовиділення не перевищує 1000 мл за 24 години, хворим не слід проводити форсований діурез використанням канальцевих діуретиків, оскільки це може призвести до ушкодження нирок і посилення ототоксичності. При комбінованому застосуванні іфосфаміду та цисплатину спостерігається посилена екскреція білка.

#### **Ототоксичні препарати.**

Однчасне застосування ототоксичних препаратів (наприклад аміноглікозидів) потенціює токсичну дію цисплатину на функцію слухового апарату. Крім пацієнтів, яким цисплатин вводять у дозах понад 60 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла та у яких сечовиділення не перевищує

1000 мл за 24 години, хворим не слід проводити форсований діурез з використанням канальцевих діуретиків, оскільки це може призвести до ушкодження нирок і посилення ототоксичності.

При комбінованому застосуванні іфосфаміду та цисплатину іфосфамід може посилити втрату слуху.

#### **Послаблення дії живих вакцин.**

Суворо протипоказане застосування живої вакцини, тому що є існує ризик виникнення летального системного захворювання. З огляду на виникнення ризику системного захворювання, рекомендується застосовувати інактивовані вакцини.

Під час і протягом 3-х місяців після закінчення лікування цисплатином не слід проводити вакцинацію живими вакцинами.

### Оральні антикоагулянти.

При одночасному застосуванні оральних антикоагулянтів рекомендується регулярно перевіряти рівень показника INR.

### Антигістаміни, фенотіазини.

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

### Протисудомні препарати.

Протягом лікування цисплатином рівень концентрації протисудомних препаратів може залишатись на рівні розпочатої терапії.

Цисплатин може зменшувати абсорбцію фенітоїну і таким чином знижувати ефективність протиепілептичної терапії. Протягом лікування цисплатином суворо протипоказано розпочинати застосування нового протисудомного препарату разом з фенітоїном. Піроксидин у комбінації з альтретаміном.

Під час одного рандомізованого клінічного дослідження було відзначено, що відповідь на терапію цисплатином пацієнок з прогресуючим раком яєчника гірша при супутньому застосуванні піроксидину та альтретаміну (гексаметилмеламіну).

### Паклітаксел

Було встановлено, що при введенні паклітакселу після цисплатину кліренс паклітакселу може знижуватися на 33 % та тому спричиняти нейротоксичність.

### Інші

Мієлосупресивна дія цисплатину посилюється при супутньому застосуванні інших препаратів, які пригнічують функцію кісткового мозку, або променевої терапії.

При супутньому застосуванні алопуринолу, колхіцину, пробенециду або сульфінпіразону дози цих препаратів часом доводиться коригувати, оскільки цисплатин спричиняє підвищення концентрації сечової кислоти у крові.

Застосування цисплатину у комбінації з блеоміцином та вінбластином може призвести до виникнення хвороби Рейно.

При дослідженні пацієнтів з розповсюдженими та метастазуючими пухлинами, як застосовували доцетаксел у комбінації з цисплатином, спостерігався більш тяжкі нейротоксичні ефекти (дозозалежні), ніж якщо застосовувати препарат у монотерапії тій самій дозі.

Хелатуючі сполуки, зокрема пеніциламін, можуть знижувати ефективність лікування цисплатином.

При супутньому застосуванні цисплатину та циклоспорину слід враховувати ризик виникнення лімфопроліферації завдяки підвищеній імуносупресії

## **Фармакологічні властивості.**

### *Фармакодинаміка.*

Цисплатин (цис-діаміндихлорплатина-II) є неорганічною сполукою, яка містить важкий метал – платину. Цисплатин зв'язується з усіма основами ДНК, особливо атомами N-7 гуаніну та аденіну, та інгібує синтез ДНК унаслідок 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, існують і інші механізми його антинеопластичної дії. Зокрема цисплатин підвищує імуногенність пухлин. Онколітична дія цисплатину порівнянна з дією алкілюючих речовин. Цисплатин також має імуносупресивні та антибактеріальні властивості і підвищує чутливість до опромінення.

Дія цисплатину на клітини не залежить від фази циклу.

### *Фармакокінетика.*

Після внутрішньовенного введення у дозах 20-120 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла цисплатин швидко розподіляється в усіх тканинах. Найвища концентрація платини спостерігається у печінці, передміхуровій залозі та нирках, дещо нижча – у сечовому міхурі, м'язах, яєчках, підшлунковій залозі та селезінці і найнижча – у кишечнику, надниркових залозах, серці, легенях, головному мозку, у тому числі мозочку. Через 2 години після введення понад

90 % від загальної кількості цисплатину у плазмі крові зв'язується з білками. Цей зв'язок, імовірно, має

необоротний характер. Зв'язаний з білками цисплатин не має протипухлинних властивостей. Фармакокінетика цисплатину має нелінійний характер. Без участі ферментів він трансформується в один або кілька метаболітів. Після струминного внутрішньовенного введення у дозі 50-100 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла процес елімінації цисплатину з плазми крові має двофазний характер. Тривалість періоду напіввиведення у першій фазі (розподілу) становить 10-60 хвилин, а у другій (термінальній) фазі – 2-5 діб. Період напіввиведення цисплатину з плазми крові триваліший у пацієнтів з порушеннями функції нирок. Теоретично він також може бути більш тривалим у хворих з асцитом через інтенсивне зв'язування цисплатину з білками.

Унаслідок значного зв'язування платини з білками крові спостерігається тривале або неповне виведення цисплатину з організму. За період 84-120 годин із сечею виводиться 27-45 % введеної дози. При тривалих інфузіях кількість ескретованого із сечею цисплатину більша. Екскреція з калом мінімальна, невелика кількість платини виявляється у жовчному міхурі та товстому кишечнику.

### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** прозорий розчин світло-жовтого кольору, практично вільний від видимих механічних включень.

### **Несумісність.**

Цисплатин реагує з алюмінієм з утворенням чорного платинового осаду. Тому при приготуванні і введенні розчину для інфузій не можна використовувати інструменти з частинами, які містять алюміній, якщо вони можуть контактувати з препаратом (це стосується систем для внутрішньовенних інфузій, голок, катетерів, шприців тощо).

Цисплатин не можна змішувати з будь-якими лікарськими препаратами, за винятком зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози». Цисплатин не можна розводити 5 % розчином глюкози або 5 % розчином маніту, а лише їх сумішами з 0,9 % розчином натрію хлориду. Антиоксиданти (наприклад натрію метабісульфіт), бікарбонати (натрію бікарбонат), сульфати, фторурацил і паклітаксел можуть інактивувати цисплатин в інфузійних системах.

### **Термін придатності.**

Концентрат для розчину для інфузії 0,5 мг/мл 20 мл та 50 мл – 2 роки; 100 мл – 3 роки.

Концентрат для розчину для інфузії 1,0 мг/мл 100 мл – 3 роки.

### **Після розведення.**

Після розведення препарат слід зберігати при температурі не вище 25 °С у захищеному від світла місці протягом 14 днів. Дія навколишнього світла допускається щонайбільше до 6 годин. У випадку перевищення 6 годин флакони слід загорнути в алюмінієву фольгу для захисту вмісту від дії навколишнього світла.

З мікробіологічної точки зору розведений розчин слід вводити негайно. Якщо розчин не ввести негайно, відповідальність за тривалість і умови зберігання готового до застосування розчину несе користувач (медичний персонал), і за правилами розчин необхідно зберігати не довше 24 годин при температурі 2-8 °С, якщо тільки розведення розчину не відбувається під контролем у суворо асептичних умовах.

### **Умови зберігання.**

*Концентрат для розчину для інфузій 0,5 мг/мл:*

зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці для захисту від світла та у недоступному для дітей місці. Не охолоджувати та не заморожувати

*Концентрат для розчину для інфузій 1,0 мг/мл:*

зберігати при температурі від 15 °С до 25 °С в оригінальній упаковці для захисту від світла та у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

*Розчин для інфузій 0,5 мг/мл:* по 20 мл або по 50 мл, або по 100 мл у флаконі. пачці.

По 1 флакону у



*Розчин для інфузій 1 мг/мл:* по 100 мл у флаконі. По 1 флакону у пачці.

Кожен флакон вкритий прозорим захисним покриттям TevaGuard що забезпечує додатковий захист рук персоналу при контакті з флаконом.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробники.**

Фармахеми Б.В.

АТ Фармацевтичний завод ТЕВА.

**Місцезнаходження.**

Вул. Свенсвег 5, 2031 GA Харлем, Нідерланди.

Н-2100 Годолло, вул. Танчич Міхалі 82, Угорщина.