ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЦИСПЛАТИН “ЕБЕВЕ”
(CISPLATIN “EBEWE”)

Склад:

діюча речовина: cisplatin;

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

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

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

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

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Сполуки платини.

Код АТХ L01X A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цисплатин (цис-диаміндихлорплатина-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 внаслідок 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 алкілуючих 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^2 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^2 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 екскретованого із сечею цисплатину більша. Екскреція з калом мінімальна, невелика кількість платини виявляється у жовчному міхурі та товстому кишечнику.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Поширений або метастатичний рак яєчка;
- поширений або метастатичний рак яєчника;
- поширений або метастатичний рак сечового міхура;
- поширений або метастатичний плоскоклітинний рак голови та шиї;
- поширений або метастатичний недрібноклітинний рак легень;
- поширений або метастатичний дрібноклітинний рак легень;
- цервікальні пухлин, що застосовують у комбінації з променевою терапією.

Цисплатин можна застосовувати як самостійно, так і у комбінованій терапії.

Лікарський засіб застосовують для лікування дорослих та дітей.

Протипоказання.

· Підвищена чутливість до цисплатину або до інших лікарських засобів, які містять платину або будь-який компонент лікарського засобу, в анамнезі.

· Порушення функції нирок (кліренс 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.

· Період вагітності та годування груддю.

· Застосування разом з вакциною проти жовтої лихоманки і проведення профілактичної терапії фенітоїном.

Особливі заходи безпеки.

Як і при роботі з будь-якими іншими цитотоксичними лікарськими засобами, при маніпуляціях з Цисплатином «Ебеве» 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 промити великою кількістю води і змастити кремом при появі подразнення (у деяких осіб, чутливих до платини, можуть спостерігатися шкірні реакції).

Вагітні медичні працівники не повинні працювати з цисплатином.

Невикористані розчини, інструменти та матеріали, які використовувалися при маніпуляціях з цисплатином, повинні бути знищені згідно з визначеною процедурою.

Дозування (розрахунок дози) цисплатину слід проводити особливо обережно.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.

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

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

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

За винятком пацієнтів, яким цисплатин вводять у дозах понад 60 мг/м^2 поверхні тіла і 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.

Симптоми ототоксичної дії цисплатину (наприклад запаморочення, шум у вухах) можуть

маскуватися при супутньому застосуванні тамінних препаратів, буклізину, циклізину, локсапіну, меклозину, фенотіазинів, тіоксантинів або триметобензамідів.

Нефротоксичні препарати (наприклад цефалоспорини, аміноглікозиди) та ототоксичні лікарські засоби (наприклад аміноглікозиди) потенціюють токсичну дію цисплатину на відповідні органи. Під час або після лікування цисплатином слід з обережністю призначати препарати, які виводяться переважно нирками (наприклад блеоміцин і метотрексат), оскільки цисплатин може знижувати ниркову елімінацію.

При комбінованому застосуванні іфосфаміду та цисплатину спостерігається посилена екскреція білка та посилювалась нефротоксичність. Іфосфамід також потенціює ототоксичну дію цисплатину, хоча сам по собі іфосфамід не ототоксичний.

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

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

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

У пацієнтів з метастатичними або поширеними пухлинами доцетаксел у комбінації з цисплатином спричинював більш тяжкий нейротоксичний ефект (залежний від дози та сенсорний), ніж обидві діючі речовини у вигляді монотерапії у схожих дозах.

При одночасному застосуванні цисплатину та циклоспорину слід враховувати надмірне пригнічення імунної системи з ризиком розвитку лімфопроліферації.

Цисплатин може зменшувати абсорбцію фенітоїну і, таким чином, знижувати ефективність протиепілептичної терапії.

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

Під час і протягом трьох місяців після закінчення лікування цисплатином не слід проводити вакцинацію живими вакцинами. Застосування вакцини проти жовтої лихоманки суворо протипоказане через ризик розвитку летального системного захворювання. З огляду на виникнення ризику системного захворювання рекомендується застосовувати інактивовані вакцини.

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

У пацієнтів, які отримують одночасно цисплатин та протисудомні препарати, концентрація останніх у сироватці крові може знижуватись до субтерапевтичних рівнів.

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.

Нефротоксичність. Цисплатин спричиняє тяжкі кумулятивні нефротоксичні ефекти. Для зниження нефротоксичності необхідно проводити адекватну гідратацію хворих перед, під час і після внутрішньовенного введення цисплатину. Діурез 100 мл/год або більше має мінімізувати нефротоксичну дію цисплатину. Належний діурез може бути забезпечений за допомогою попередньої гідратації шляхом внутрішньовенного введення 2 л відповідного розчину або аналогічної гідратації після введення цисплатину (рекомендується введення розчину в об´ємі 2500 мл/м^2 протягом 24 годин). Якщо активної гідратації недостатньо для підтримання належного діурезу, можуть бути призначені осмотичні діуретики (наприклад манітол).

Нейропатія. Повідомлялося про випадки тяжкої нейропатії. Ці ускладнення можуть бути необоротними і можуть проявлятися у вигляді парестезії, арефлексії, втрати пропріоцептивної чутливості та відчуття вібрацій. Повідомлялося також про випадки втрати рухової функції. Неврологічне обстеження пацієнтів слід проводити на регулярній основі.

Ототоксичність. Симптомами ототоксичності можуть бути шум у вухах та/або порушення слуху у діапазоні високих частот (4000 до 8000 Гц). У деяких випадках може спостерігатися порушення слуху у нормальному слуховому діапазоні. Втрата слуху може бути односторонньою або двосторонньою і має більшу частоту і тяжкість при повторному введенні препарату, але у поодиноких випадках повідомлялося про розвиток глухоти після першого введення цисплатину. Попереднє або одночасне опромінювання зони черепа збільшує ризик ототоксичних ускладнень, що може бути пов’язано з піком концентрації цисплатину у плазмі крові. Не з’ясовано, чи є ототоксичність, індукована цисплатином, оборотною. Перед початком лікування цисплатином і перед початком кожного наступного курсу терапії необхідно знімати аудіограми.

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 крові: ≤ 130 мкмоль/л (1,5 мг/дл);
- сечовина: < 25 мг/дл;
- кількість лейкоцитів: > 4,0 ´ 10^9/л;
- кількість тромбоцитів: > 100 ´ 10^9/л;

· аудіограма: результати у межах нормальних показників.

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 їх 0,9 % розчином натрію хлориду (особливо у разі застосовування розчину для інфузій з концентрацією цисплатину вищою за рекомендовану).

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

Кумулятивна і дозозалежна ниркова недостатність є основним фактором токсичності, який обмежує дозу цисплатину. Найчастіше відзначають падіння рівня клубочкової фільтрації, яке проявляється підйомом рівня креатиніну сироватки крові і зниженням ефективного ниркового плазмотоку. Гіперурикемія і гіперальбумінемія можуть сприяти розвитку нефротоксичності. Перед введенням наступної дози необхідно переконатися у нормалізації функції нирок.

Пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію, слід бути обережними, оскільки цей лікарський засіб містить:

флакон 10 мг/ 20 мл – 3 ммоль (69 мг)/ дозу натрію

флакон 25 мг/ 50 мл – 7,7 ммоль (177 мг)/ дозу натрію

флакон 50 мг/ 100 мл – 15,4 ммоль (354 мг)/ дозу натрію

флакон 100 мг/ 100 мл – 15,4 ммоль (354 мг)/ дозу натрію

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки дітородного віку / контрацепція у чоловіків і жінок. Через генотоксичний потенціал цисплатину жінкам дітородного віку рекомендується використовувати ефективні засоби контрацепції та уникати вагітності під час лікування цисплатином і протягом щонайменше 7 місяців після його припинення. Чоловікам рекомендується використовувати ефективні засоби контрацепції та не зачинати дітей під час лікування цисплатином і протягом щонайменше 4 місяців після його припинення.

Фертильність. Цисплатин може спричинити тимчасову або постійну безплідність. Тому чоловікам, які в майбутньому бажають стати батьками, необхідно порадити кріоконсервацію сперми до початку терапії.

Вагітність. Немає достатньої кількості інформації щодо застосування цисплатину вагітним жінкам. Цисплатин може мати токсичний вплив на плід та, ґрунтуючись на фармакологічних властивостях, може спричиняти серйозні вади плода. Дослідження на тваринах засвідчили

репродуктивну токсичність та трансплацентарну канцерогенність. Тому цисплатин не слід застосовувати вагітним, якщо для цього немає життєвих показань.

І чоловікам, і жінкам репродуктивного віку, які приймають цисплатин, слід користуватися контрацептивними засобами для запобігання запліднення під час і щонайменше протягом 6 місяців після лікування препаратом. Якщо після закінчення терапії пацієнт бажає мати дітей, йому слід попередньо проконсультуватися у фахівця-генетика.

Годування груддю. Цисплатин був виявлений у грудному молоці, тому годування груддю під час терапії цисплатином протипоказане.

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

Досліджень щодо впливу на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами не проводилося. Проте побічні реакції (наприклад, нефротоксичність) можуть негативно впливати на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами. Пацієнтам, у яких з'являються такі побічні реакції (наприклад сонливість або блювання), не слід керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Цисплатин «Ебеве», концентрат для розчину для інфузій, перед застосуванням слід розводити.

Приготування розчину для інфузій.

Цисплатин «Ебеве» перед застосуванням необхідно розвести в асептичних умовах. При приготуванні і введенні розчину для інфузій не можна використовувати вироби медичного призначення, частини яких 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 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 манітолу у співвідношенні 1 : 1 – (у такому розчині концентрація натрію хлориду становить 0,45 %, а манітолу – 2,5 %).

Розчини для інфузій з концентрацією цисплатину 0,1 мг/мл, приготовані шляхом розведення Цисплатину «Ебеве» 0,9 % розчином натрію хлориду, сумішшю 0,9 % розчину натрію хлориду і 5 % розчину глюкози у співвідношенні 1 : 1 є фізично і хімічно стабільними протягом 28 діб, а розведені сумішшю 0,9 % розчину натрію хлориду і 5 % розчину манітолу у співвідношенні 1 : 1, - протягом 3 діб у разі зберігання у захищеному від світла місці при температурі 2–8 °С. З мікробіологічної точки зору розчин для інфузій необхідно вводити одразу ж після приготування. Якщо розчин не використовується негайно, за тривалість та умови його зберігання відповідає медичний персонал або лікар. Зазвичай час зберігання не повинен перевищувати 24 години при температурі 2–8 °С, якщо тільки розчин не готувався у

контрольованих і атестованих асептичних умовах.

Можна застосовувати лише прозорі та безбарвні розчини без видимих механічних включень. Розчин для інфузій призначений лише для одноразового використання.

Розведений розчин можна вводити лише шляхом внутрішньовенного вливання.

Дози для дорослих та дітей

Дози цисплатину визначають залежно від нозології, очікуваної реакції пацієнта 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^2 поверхні тіла кожні 3–4 тижні;

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

При комбінованій хіміотерапії дози повинні бути нижчими. Стандартна доза становить 20 мг/м^2 або більше одноразово кожні 3–4 тижні.

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

Пацієнти з порушенням функції нирок або пригніченою функцією кісткового мозку

При розвитку порушень функції нирок або пригніченні функції кісткового мозку дози препарату необхідно відповідним чином знижувати.

Спосіб застосування

Для внутрішньовенного вливання

Розчин для інфузій можна вводити лише шляхом внутрішньовенної краплинної інфузії протягом 6–8 годин. Протягом 2–12 годин до введення препарату і не менше 6 годин після закінчення інфузії цисплатину слід проводити адекватну гідратацію організму, яка необхідна для підтримки достатнього діурезу у процесі та після введення цисплатину. Гідратація здійснюється шляхом внутрішньовенного вливання одного з таких розчинів: 0,9 % розчину натрію хлориду або суміші 0,9 % розчину натрію хлориду і 5 % розчину глюкози у співвідношенні 1 : 1.

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

Гідратація після введення препарату: внутрішньовенна інфузія ще 2 л одного із зазначених розчинів зі швидкістю 100–200 мл/год протягом 6–12 годин. Якщо після гідратації сечовиділення менше за 100-ї–200 мл/год, може бути необхідним форсований діурез. Для цього пацієнту внутрішньовенно ввести 37,5 мг манітолу у вигляді 10 % розчину (375 мл 10 % розчину манітолу) або застосовувати діуретики за умови нормальної функції нирок. Манітол або діуретики також необхідно призначати у випадках, коли доза цисплатину перевищує 60 мг/м^2 поверхні тіла. Необхідно, щоб пацієнт вживав велику кількість рідини протягом 24 годин

після вливання цисплатину для забезпечення достатнього виділення сечі.

Діти.

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

Передозування.

Гостре передозування цисплатину може призвести до ниркової недостатності, печінкової недостатності, глухоти, офтальмотоксичності (включаючи відшарування сітківки), значного пригнічення функції кісткового мозку, нудоти, що не піддається лікуванню, блювання та/або невриту. Передозування може бути летальним. Ефективна гідратація та осмотичний діурез одразу ж після передозування можуть зменшити токсичний вплив цисплатину.

У разі значного передозування (≥ 200 мг/м^2 поверхні тіла) внаслідок проходження цисплатину крізь гематоенцефалічний бар'єр може спостерігатися безпосередній вплив на респіраторний центр з виникненням загрозливих для життя респіраторних розладів і порушення кислотно-лужного балансу.

Специфічного антидоту у разі передозування цисплатином немає. Навіть якщо провести гемодіаліз протягом 4 годин після передозування, ефект від виведення цисплатину з організму буде дуже незначним, оскільки цисплатин міцно та швидко зв'язується з білками.

У разі передозування показані загальні підтримуючі заходи.

Побічні реакції.

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

Побічними явищами, про які повідомлялося, були: гематологічні порушення (лейкопенія, тромбоцитопенія та анемія), шлунково-кишкові розлади (анорексія, нудота, блювання та діарея), розлади слуху (слухові порушення), ниркові розлади (ниркова недостатність, нефротоксичність, гіперурикемія) та лихоманка.

У пацієнтів, які отримували цисплатин як монотерапію, повідомлялося про серйозну ототоксичну дію, вплив на нирки, кістковий мозок та органи слуху; ці явища загалом дозозалежні та кумулятивні. У дітей ототоксичність може бути серйознішою.

Інфекції та інвазії. Відзначався сепсис, інфекції (ускладнення інфекції призвело до летального наслідку у деяких пацієнтів).

З боку нирок і сечовидільної системи. Незначні оборотні порушення функції нирок можуть спостерігатися після одноразового застосування цисплатину у середніх дозах (20–50 мг/м^2 поверхні тіла). При введенні цисплатину у високих дозах (50–120 мг/м^2 поверхні тіла) або щоденному застосуванні цисплатину може розвинутися ниркова недостатність з некрозом

канальців, що проявляється уремією або анурією. Ниркова недостатність може бути необоротною.

Нефротоксичність має кумулятивний характер. Вона може проявлятися 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 діурез 100 мл/год або більше зменшують ризик нефротоксичних уражень. Після одноразового введення цисплатину у дозі 50 мг/м^2 поверхні тіла без проведення достатньої гідратації спостерігалися симптоми нефротоксичності. Можлива гіперурикемія (безсимптомна або із симптомами подагри). Гіперурикемія у поєднанні з нефротоксичними ураженнями була відзначена у 25-30 % пацієнтів.

З боку системи крові. Цисплатин спричиняє дозозалежну і переважно оборотну лейкопенію, тромбоцитопенію та анемію. Мієлосупресія має кумулятивний характер. Відзначені 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). Приблизно через 14 діб після введення цисплатину кількість лейкоцитів у пацієнтів може значно знижуватися (до 1,5 ´ 10^9/л і нижче). Мінімальна кількість тромбоцитів спостерігається приблизно через 21 добу (у деяких пацієнтів вона може зменшувати до 50 ´ 10^9/л і нижче). Показники нормалізуються приблизно через 39 діб.

Доброякісні, злоякісні, неспецифічні пухлини. Спостерігалися випадки гострої лейкемії.

З боку травного тракту. Відзначаються анорексія, нудота, блювання, біль у ділянці шлунка та діарея (зазвичай через 1–4 години після введення цисплатину), ікота. Зазначені симптоми у більшості пацієнтів минають протягом 24 годин. Менш виражені нудота та анорексія можуть тривати до 7 діб після введення препарату. У поодиноких випадках розвивається запалення слизових оболонок ротової порожнини.

З боку органів слуху. Порушення слуху були відзначені у деяких пацієнтів, яким цисплатин вводили у дозі 50 мг/м^2 поверхні тіла. Ототоксичність цисплатину є кумулятивною. Порушення слуху можуть бути необоротними, інколи вражається лише одне вухо. Зазвичай спостерігаються шум у вухах та/або порушення слуху у діапазоні високих частот (4000–8000 Гц). Порушення слуху відзначалися також у звичайному слуховому діапазоні (250–2000 Гц). Також можливі глухота і порушення роботи вестибулярного апарату у комбінації із системними запамороченнями (вертиго). Опромінювання зони черепа до терапії цисплатином або одночасно з нею збільшує ризик втрати слуху. Однак лише у поодиноких випадках пацієнти втрачають здатність до нормального спілкування після лікування цисплатином. У дітей ускладнення можуть бути серйознішими.

З боку органів зору. У поодиноких випадках після комбінованої хіміотерапії цисплатином та іншими препаратами спостерігалася втрата зору. Відзначені випадки розвитку набряку диска зорового нерва з порушеннями зору, порушення кольоросприймання, розпливчатий зір, пігментація сітківки, проте вони є оборотними і після закінчення лікування зір відновлюється. Зафіксований лише один випадок розвитку однобічного ретробульбарного невриту з втратою гостроти зору після поліхіміотерапії з подальшим лікуванням цисплатином.

З боку нервової системи. Лікування цисплатином може спричинити периферичну невропатію (зазвичай двобічну і сенсорну), у деяких 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). Відзначено випадки розвитку симптому Лермітта, автономної нейропатії і мієлопатії спинного мозку. Повідомлялося про тяжкі ураження головного мозку (зокрема про один випадок гострих цереброваскулярних ускладнень, церебральний артеріїт, оклюзію сонної артерії, енцефалопатію). Також можуть виникати судоми. Якщо у пацієнта відзначений один із зазначених вище церебральних симптомів, лікування цисплатином необхідно негайно припинити. Нейротоксична дія цисплатину може бути оборотною, однак у деяких 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. Невідомі: геморагічний інсульт, ішемічний інсульт

Порушення обміну речовин, метаболізму. У поодиноких випадках розвиваються гіпомагніємія, гіпокальціємія, гіпонатріємія, гіпофосфатемія та гіпокаліємія з м'язовими спазмами та/або змінами ЕКГ внаслідок ушкодження ниркової системи цисплатином (при цьому реабсорбція зазначених катіонів у ниркових канальцях зменшується). Зневоднення.

Алергічні реакції. У поодиноких випадках розвиваються анафілактичні реакції (з такими проявами, як висипання, кропив'янка, еритема, свербіж). 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. Можливе виникнення ангіоневротичного набряку.

З боку гепатобіліарної системи. У поодиноких випадках розвиваються порушення функції печінки з підвищенням рівнів сироваткових трансаміназ, однак ці зміни є оборотними. Інколи відзначається зниження рівня альбуміну, можливо пов'язане з лікуванням цисплатином. Можливе підвищення рівнів печінкових ферментів і білірубіну крові.

З боку серцево-судинної системи. У поодиноких випадках розвиваються порушення серцевого ритму, зокрема брадикардія, тахікардія та інші аритмії. Іноді відзначаються зміни ЕКГ. Повідомлялося про зупинку серця при лікуванні цисплатином у комбінації з іншими цитостатиками, однак це трапляється надзвичайно рідко. Можливе виникнення тяжкої ішемічної хвороби серця, порушення серцевої діяльності, інфаркту міокарда.

З боку судинної системи. У поодиноких випадках повідомлялося про розвиток васкулярних порушень (церебральна або міокардіальна ішемія, порушення периферичної циркуляції крові, подібні до синдрому Рейно). Можливі тромботична мікроангіопатія (гемолітичний уремічний синдром), лейкоенцефалопатія, емболія легеневої артерії. Часто може виникати венозна тромбоемболія.

З боку імунної системи. Можлива імуносупресія, хрипи.

Порушення з боку ендокринної системи. Можливе підвищення рівня амілази у сироватці крові. У поодиноких випадках відзначалася неадекватна секреція антидіуретичного гормону.

Інші побічні ефекти. Після внутрішньовенного введення препарату можливий локальний набряк і біль, еритема, виразки на шкірі та флебіт у місці ін'єкції. З огляду на можливість екстравазації, рекомендується ретельно контролювати стан місця інфузії щодо можливої інфільтрації під час введення препарату.

Спостерігалась поява металевих відкладень на яснах, гикавка.

Можливі алопеція, порушення сперматогенезу та овуляції, а також болюча гінекомастія.

Відзначені випадки пневмонії, дихальної недостатності.

Повідомлялося про можливий зв’язок між застосуванням цисплатину і розвитком вторинного нелімфобластного лейкозу.

Згідно з інформацією з кількох незалежних джерел, можливий зв’язок між комбінованою хіміотерапією цисплатином у поєднанні з іншими препаратами і розвитком васкулярних порушень (церебральною або коронарною ішемією, порушеннями периферичної циркуляції крові, подібними до синдрому Рейно).

Теоретично цисплатин є канцерогенним (зважаючи на механізм його дії), проте практичних доказів цього немає. У поодиноких випадках спостерігалися прояви гострого лейкозу на тлі терапії цисплатином, які в цілому асоціюються і з іншими лейкомогенними препаратами.

При лікуванні цисплатином у поодиноких випадках також відзначалися гіперхолестеринемія, неадекватна секреція антидіуретичного гормону, підвищення рівня амілази у сироватці крові, тромботична мікроангіопатія у поєднанні з гемолітичним уремічним синдромом.

Іноді спостерігається підвищення концентрації заліза у крові.

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

Термін придатності.

Концентрат для розчину для інфузій 0,5 мг/мл – 3 роки.

Концентрат для розчину для інфузій 1 мг/мл – 2 роки.

Умови зберігання.

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

Несумісність.

Цисплатин вступає в реакцію 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 «Ебеве» не можна змішувати з будь-якими лікарськими засобами, за винятком зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози». Цисплатин «Ебеве» не можна розводити 5 % розчином глюкози або 5 % розчином манітолу, а можна 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.

Упаковка.

По 20 мл (10 мг) або 50 мл (25 мг), або 100 мл (50 мг) у флаконі або по 100 мл (100 мг) у флаконі.

Флакони з коричневого скла, закупорені сірими пробками з каучуку і додатково запечатані алюмінієвими обжимними ковпачками; по 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ФАРЕВА Унтерах ГмбХ

або

ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Мондзеєштрассе 11, 4866 Унтерах ам Аттерзеє, Австрія.

Мондзеєштрассе 11, 4866 Унтерах ам Аттерзеє, Австрія.