

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЦИСПЛАТИН-ТЕВА

(CISPLATIN-TEVA)

Склад:

діюча речовина: цисплатин;

1 мл концентрату 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.

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

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Сполуки платини.

Код АТХ L01X A01.

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 пригнічується, 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/м² 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 % загальної кількості цисплатину у плазмі крові зв'язується з білками. Цей зв'язок, імовірно, має необоротний характер. Зв'язаний з білками цисплатин не виявляє протипухлинних властивостей. Фармакокінетика цисплатину нелінійна. Без участі ферментів він трансформується в один або кілька метаболітів. Після струминного внутрішньовенного введення у дозі 50–100 мг/м² 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.

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

Рак легенів, цервікальні пухлини.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до цисплатину або до інших препаратів, які містять платину або будь-який компонент препарату, 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 із вакциною проти жовтої лихоманки;
- застосування разом із проведенням профілактичної терапії фенітоїном.

Особливі заходи безпеки.

Як і при роботі з будь-якими іншими цитотоксичними препаратами, при маніпуляціях з препаратом Цисплатин-Тева необхідно дотримуватися правил безпеки: обов'язково користуватися захисним одягом (одноразовими рукавичками, масками, окулярами, халатами, шапочками), при можливості працювати під витяжкою.

Слід уникати потрапляння розчинів цисплатину на шкіру та/або слизові оболонки. Якщо це все ж сталося, уражене місце ретельно промити водою з милом 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 види взаємодій.

Нефротоксичні/ототоксичні препарати

Нефротоксичні препарати (наприклад цефалоспорини, аміноглікозиди, амфотерицин В або контрастні засоби) та ототоксичні лікарські засоби (наприклад аміноглікозиди, петльові діуретики) потенціюють токсичну дію цисплатину на нирки/слух. Під час або після лікування цисплатином слід з обережністю призначати препарати, які виводяться переважно нирками (такі як блеоміцин і метотрексат), оскільки цисплатин може знижувати ниркову елімінацію.

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

При комбінованій терапії цисплатином, блеоміцином та етопозидом зафіксовано кілька випадків зменшення концентрації літію у крові. Тому під час лікування рекомендується контролювати рівень літію.

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 спричиняє підвищення концентрації сечової кислоти у крові.

За винятком пацієнтів, яким цисплатин вводять у дозах понад 60 мг/м² поверхні тіла і у яких сечовиділення не перевищує 1000 мл за 24 години, хворим не слід проводити форсований діурез з використанням петльових діуретиків, оскільки це може призвести до ураження нирок і

посилення ототоксичності.

Ослабленні живі вакцини

Застосування вакцини проти жовтої лихоманки суворо протипоказане через ризик розвитку летального системного захворювання. З огляду на виникнення ризику системного захворювання рекомендується застосовувати інактивовані вакцини.

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

Пероральні антикоагулянти

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

Фенотіазини, антигістамінні та інші засоби

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

Протисудомні препарати

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

Цисплатин може зменшувати абсорбцію фенітоїну і, таким чином, знижувати ефективність протиепілептичної терапії. Протягом періоду лікування цисплатиною суворо протипоказано розпочинати нову протиепілептичну терапію фенітоїном.

Піридоксин альтретамін, комбінація

Під час одного рандомізованого клінічного дослідження було відзначено, що у пацієток із прогресуючим раком яєчника відповідь на терапію гірша при супутньому застосуванні піридоксину з альтретаміном (гексаметилмеламіном) та цисплатиною.

Паклітаксел

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

Інші

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

Застосування цисплатину в комбінації з блеоміцином та вінбластином може призвести до розвитку феномену Рейно.

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

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

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

Особливості застосування.

Цисплатин реагує з алюмінієм з утворенням чорного платиного осаду. Тому слід уникати використання інструментів, які містять алюміній (зокрема систем для внутрішньовенних інфузій, голок, катетерів, шприців). Детальніше див. у розділі «Несумісність».

Лікування цисплатином має здійснюватися під наглядом кваліфікованого лікаря-онколога.

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

Для цисплатину характерні кумулятивні ототоксична, нефротоксична та нейротоксична дії. 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/м² 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

Ототоксичність спостерігалася у 31 % пацієнтів, яким застосовували разову дозу цисплатину 50 мг/м²; і проявлялася шумом у вухах та/або погіршенням слуху у діапазоні високих частот (4000–8000 Гц). У деяких випадках може спостерігатися зниження слуху в мовному 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. Також повідомлялося про вестибулярну токсичність (див. розділ «Побічні реакції»).

Алергічні реакції

Як і при застосуванні інших платиновмісних лікарських засобів, можуть виникати реакції гіперчутливості, в більшості випадків протягом перфузії. Вони вимагають припинення перфузії і проведення відповідного симптоматичного лікування. Повідомлялося про перехресні реакції, інколи летальні, з усіма сполуками платини (див. розділи «Побічні реакції» та «Протипоказання»).

При застосуванні цисплатину спостерігались анафілактичні реакції. Ці реакції можна контролювати за допомогою антигістамінних препаратів, адреналіну та/або глюкокортикоїдів.

Функція печінки і формула крові

Слід регулярно контролювати формулу крові та функцію печінки.

Можливість канцерогенного впливу

В рідких випадках у людей виникнення гострої лейкемії збігалось в часі з застосуванням цисплатину; ці випадки зазвичай були пов'язані із застосуванням інших лейкемогенних засобів.

Цисплатин являє собою бактеріальний мутаген та спричиняє хромосомні аберації в культурах тваринних клітин. Канцерогенність можлива, але досі не була продемонстрована. Цисплатин чинить тератогенний та ембріотоксичний вплив на мишей.

Реакції в місці введення

Під час введення цисплатину можуть виникати реакції в місці введення. Враховуючи можливість екстравазації, при введенні препарату слід уважно спостерігати за місцем інфузії щодо можливої інфільтрації. Специфічна терапія у випадку виникнення реакцій екстравазації

на теперішній час невідома.

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 застосування розчину для інфузій з концентрацією цисплатину вище за рекомендовану).

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

Застереження

Цей цитостатичний засіб має більш виражену токсичність, ніж звичайні засоби протипухлинної хіміотерапії.

Ниркова токсичність, яка є насамперед кумулятивною, тяжка та потребує особливих запобіжних заходів при введенні препарату (див. розділи «Побічні реакції» та «Спосіб застосування та дози»). Після введення цисплатину часто спостерігаються нудота, блювання та діарея (див. розділ «Побічні реакції»). У більшості пацієнтів ці симптоми зникають протягом 24 годин. Менш виражені нудота та анорексія можуть тривати до 7 діб після лікування.

Нудота і блювання можуть бути інтенсивними і потребувати відповідного лікування антиеметичними засобами. Профілактичне застосування антиеметиків може допомогти запобігти нудоті та блюванню або ж зменшити їх інтенсивність. Втрату рідини унаслідок блювання або діареї необхідно компенсувати.

Слід ретельно контролювати стан пацієнта щодо ототоксичності, мієлосупресії та анафілактичних реакцій (див. розділ «Побічні реакції»).

Був продемонстрований мутагенний ефект цисплатину. Цей препарат також може негативно впливати на фертильність. Відомо, що інші антинеопластичні засоби мають канцерогенний ефект, і цю можливість слід враховувати при тривалому застосуванні цисплатину.

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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Контрацепція у чоловіків та жінок. У зв'язку з генотоксичним потенціалом цисплатину жінки, здатні до дітонародження, повинні застосовувати ефективні засоби контрацепції в період лікування цисплатином та протягом 7 місяців після завершення лікування. Чоловікам рекомендується застосовувати ефективні засоби контрацепції та уникати зачаття в період застосування цисплатину і протягом 4 місяців після завершення лікування.

Вагітність. 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.

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

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

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

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, 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/м² поверхні тіла кожні 3–4 тижні;
- щоденне введення доз 15–20 мг/м² поверхні тіла протягом 5 днів з повторенням курсу кожні

3–4 тижні.

При комбінованій хіміотерапії дози мають бути нижчими. Зазвичай цисплатин призначають у дозі 20 мг/м² 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 2 л одного із зазначених розчинів зі швидкістю 100–200 мл/год протягом 6–12 годин.

Якщо після гідратації сечовиділення менше 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 разі, коли доза цисплатину перевищує 60 мг/м² поверхні тіла.

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

Діти.

У дітей перед початком наступного курсу лікування препаратом Цисплатин-Тева головні лабораторні показники (креатинін сироватки, сечовина, лейкоцити, тромбоцити, аудіограма) мають повертатися 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 неврити. Передозування може бути летальним. Ефективна гідратація та осмотичний діурез одразу ж після передозування можуть зменшити токсичний вплив цисплатину.

У разі значного передозування (≥ 200 мг/м² поверхні тіла) внаслідок проходження цисплатину

крізь гематоенцефалічний бар'єр можливий безпосередній вплив на респіраторний центр з виникненням загрозливих для життя респіраторних розладів і порушення кислотно-основної рівноваги.

Специфічного антидоту у разі передозування цисплатиною немає. Ефект від гемодіалізу, проведеного протягом 4 годин після передозування, дуже незначний, оскільки цисплатина міцно та швидко зв'язується з білками.

У разі передозування показані загальні підтримуючі заходи.

Для усунення судом застосовують протисудомні лікарські засоби. Необхідно проводити щоденний моніторинг функцій нирок, серцево-судинної системи та аналіз крові з метою оцінювання потенційної токсичної дії на ці системи організму. Слід ретельно моніторувати сироватковий рівень магнію та кальцію щодо наявності симптомів та ознак подразнення скелетних м'язів. У разі розвитку тетанії необхідно застосовувати електроліти. Після гострого передозування необхідний щоденний моніторинг сироваткового рівня печінкових ензимів та сечової кислоти.

Побічні реакції.

Побічні ефекти залежать від доз цисплатину і можуть мати кумулятивний характер.

Побічними явищами, 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 цисплатину як монотерапію, повідомлялося про серйозну ототоксичну дію, вплив на нирки, кістковий мозок; дія загалом дозозалежна та кумулятивна. У дітей ототоксичність може бути серйознішою.

Інфекції та інвазії

Часто відзначалися інфекції (ускладнення інфекції були летальними у деяких пацієнтів), сепсис.

Доброякісні, злоякісні, неспецифічні пухлини (включаючи кісти та поліпи)

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

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи

Цисплатина спричиняє дозозалежну, кумулятивну і переважно оборотну лейкопенію, тромбоцитопенію та анемію. Мієлосупресія має кумулятивний характер. Суттєве зниження кількості лейкоцитів відбувається приблизно через 14 діб після введення цисплатину (у 5 % пацієнтів – до $1,5 \times 10^9/\text{л}$ і нижче). Мінімальна кількість тромбоцитів спостерігається приблизно через 21 добу (у 10 % пацієнтів вона зменшується до $50 \times 10^9/\text{л}$ 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, свистяче дихання, 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 внаслідок ураження ниркової системи цисплатином (при цьому реабсорбція зазначених катіонів у ниркових каналцях зменшується). У поодиноких випадках відзначалися гіперхолестеринемія, підвищення концентрації заліза у крові, дегідратація, гіперурикемія, тетанія.

Порушення з боку нервової системи

Лікування цисплатином може спричинити периферичну нейропатію (зазвичай двобічну і сенсорну), у поодиноких випадках – втрату смакової або тактильної функції чи ретробульбарний неврит із 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 артеріїт, оклюзію сонної артерії, енцефалопатію), конвульсії, лейкоенцефалопатію, синдром оборотної задньої 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 кіркову сліпоту. Зафіксовано лише один випадок розвитку однобічного ретробульбарного невриту із втратою гостроти зору після поліхіміотерапії з подальшим лікуванням цисплатином.

Повідомлялося про порушення зору та кольоросприйняття, розпливчатий зір, набряк диска зорового нерва, пігментацію сітківки, проте вони є оборотними і після завершення лікування зір відновлюється.

Порушення з боку органів слуху

Спостерігалася 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 у звичайному слуховому діапазоні (250–2000 Гц) відзначаються у 10–15 % пацієнтів.

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.

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

У поодиноких випадках 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. 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.

Порушення з боку судинної системи

Спостерігалися флебіти у місці ін'єкції. Може виникати венозна тромбоемболія.

У поодиноких випадках повідомлялося про розвиток васкулярних порушень (церебральна або міокардіальна ішемія, порушення периферичної циркуляції крові, подібні до синдрому Рейно). Можлива 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, гикавка, 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

Спостерігалось 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 після одноразового або багаторазового введення цисплатину. Незначні оборотні порушення функції нирок можливі після одноразового застосування цисплатину у середніх дозах (20–50 мг/м² поверхні тіла). При введенні цисплатину у високих дозах (50–120 мг/м² поверхні тіла) або щоденному застосуванні цисплатину може розвинути ниркова недостатність з некрозом канальців, 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 у дозі 50 мг/м² 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, порушення функції ниркових канальців.

Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз

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

Загальні порушення

Спостерігалися лихоманка, транссудація у місці ін'єкції, гикавка, неспокій, астенія, слабкість, втома, озноб.

Термін придатності.

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

Концентрат для розчину для інфузій 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 разі 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). 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 заморозувати.

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.

Несумісність.

Цисплатин вступає в реакцію з алюмінієм з утворенням чорного платиного осаду. Тому при приготуванні і введенні розчину для інфузій не можна використовувати інструменти, 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 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.

Розчин для інфузій 0,5 мг/мл: по 20 мл або по 50 мл, або по 100 мл у флаконі. По 1 флакону у пачці.

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.

Виробник. Фармахеми Б.В.

Місцезнаходження виробника та адреси місця провадження його діяльності.

Вул. Свенсвег 5, 2031 GA Харлем, Нідерланди.