

ИНСТРУКЦИЯ  
по медицинскому применению лекарственного препарата

**Цисплатин**  
**концентрат для приготовления раствора для инфузий 0,5 мг/мл, 1,0 мг/мл**  
**АО «Фармасинтез-Норд», Россия**

**Регистрационный номер:** ЛП-004924 от 12.07.2018

**Торговое наименование:** Цисплатин

**Международное непатентованное наименование (МНН):** цисплатин

**Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий

**Состав на 1 мл:**

**действующее вещество:** цисплатин (в пересчете на 100% вещество) 0,5 мг и 1,0 мг

**вспомогательные вещества:** натрия хлорид - 9,0 мг и 12,0 мг;

хлористоводородной кислоты раствор 1 М до pH 3,3-5,5; вода для инъекций до 1 мл.

**Описание:** Прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, алкилирующее соединение.

**Код АТХ:** L01XA01

**Фармакологические свойства**

*Фармакодинамика*

Цисплатин (цис-диаминдихлорплатина) представляет собой противоопухолевый препарат, содержащий тяжелый металл платину. Цисплатин обладает свойствами, сходными со свойствами бифункциональных алкилирующих агентов, образующих межтяжевые и внутритяжевые сшивки в ДНК, тем самым нарушая ее функции, что приводит к гибели клеток, при этом препарат не обладает циклической и фазовой специфичностью. Обладает иммуносупрессивными и радиосенсибилизирующими свойствами.

*Фармакокинетика*

Препарат связывается с белками крови (альбуминами, гамма-глобулином, трансферрином) на 90 % и с клеточными элементами плазмы (в т.ч. с эритроцитами). Быстро метаболизируется путем неферментативного превращения в неактивные метаболиты. Цитотоксическим действием обладает лишь цисплатин, не связанный с белками, или его платиносодержащие метаболиты.

После быстрой внутривенной (в/в) инфузии (15 мин - 1 час) появление цисплатина в плазме крови и максимальная концентрация цисплатина достигается немедленно после введения. При внутривенной инфузии в течение 6-24 часов концентрация препарата в плазме возрастает постепенно, достигая максимума к концу введения.

Цисплатин характеризуется экстенсивным распределением в биологических жидкостях организма и в тканях; при этом наиболее высокие концентрации достигаются в почках, печени и в предстательной железе. Биотрансформация цисплатина осуществляется путем быстрого неферментного превращения с образованием неактивных метаболитов.

После струйной инъекции или внутривенного вливания продолжительностью от 2 до 7 часов в интервале доз от 50 до 100 мг/м<sup>2</sup> период полувыведения цисплатина из плазмы крови составляет приблизительно 30 минут. После введения дозы 100 мг/м<sup>2</sup> соотношение между цисплатином и общей свободной (ультрафильтрующейся) платиной в плазме крови составляет от 0,3 до 1,1. Через три часа после болюсного введения и через два часа после окончания трехчасовой инфузии 90 % общей свободной платины в плазме оказывается в связанном с белками состоянии. При повторных курсах терапии происходит накопление платины в тканях организма, и платина обнаруживается в некоторых тканях еще в течение шести месяцев после введения последней дозы лекарственного средства. Период полувыведения общей платины носит очень широкую индивидуальную вариабельность и колеблется в пределах 2-72 часа у здоровых людей, и 1-240 часов при выраженной почечной недостаточности. Через 1 час после введения препарата большая часть цисплатина выводится через почки в неизменном виде. Почечный клиренс свободной (ультрафильтрующейся) платины также превышает клиренс креатинина, является нелинейным и зависит от дозы, скорости оттока мочи и индивидуальных особенностей канальцевой секреции и реабсорбции у больного. Строгой корреляции между почечным клиренсом свободной (ультрафильтрующейся) платины или цисплатина и клиренсом креатинина не установлено. При ежедневном введении препарата существует опасность накопления свободной (ультрафильтрующейся) платины в плазме крови. При других режимах введения такого риска нет. После введения препарата небольшие концентрации платины обнаруживаются в желчи и толстом кишечнике, но путь выведения платины через пищеварительный тракт незначителен.

Цисплатин может выводиться из системного кровотока путем диализа, но только в течение первых 3 часов после введения препарата.

**Показания к применению**

Цисплатин широко применяется в монотерапии или в составе комбинированной химиотерапии при лечении следующих солидных опухолей:

- герминогенные опухоли женщин и мужчин;
- рак яичников и яичка;
- рак мочевого пузыря;
- плоскоклеточный рак головы и шеи.

- рак легкого;
- рак шейки матки (в том числе в комбинации с лучевой терапией)

Кроме того, цисплатин обладает противоопухолевой активностью при остеосаркоме, меланоме, нейробластоме, раке пищевода.

**Противопоказания**

- повышенная чувствительность к цисплатину или другим соединениям, содержащим платину, а также к любому составному компоненту препарата;
- нарушение функции почек (уровень креатинина в сыворотке более 115 мкмоль/л);
- выраженное угнетение костномозгового кроветворения;
- нарушения слуха;
- беременность и период кормления грудью.

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Применение цисплатина в период беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

**С осторожностью**

Острые инфекционные заболевания вирусной (в том числе опоясывающий лишай, ветряная оспа), грибковой и бактериальной этиологии; гиперурикемия (в том числе проявляющаяся подагрой и/или уратным нефролитиазом); нефроуролитиаз, угнетение костномозгового кроветворения (в том числе на фоне лучевой и химиотерапии); полиневрит.

Вакцинация живыми противовирусными вакцинами, в том числе вакциной от желтой лихорадки; дегидратация; одновременное применение фенитоина в целях профилактики судорог.

#### **Способ применения и дозы**

Цисплатин вводится в виде внутривенной инфузии со скоростью не более 1 мг/мин. Длительные инфузии проводятся в течение 6 - 8 - 2 4 часов при условии достаточного диуреза до введения и во время введения препарата.

Цисплатин может применяться как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими цитостатиками в различных дозах в зависимости от схемы терапии.

Цисплатин вводится внутривенно, а также, при показаниях, в плевральную и брюшную полости.

С целью стимуляции диуреза (до 100 мл/час) и для максимального уменьшения нефротоксичного действия препарата проводят гидратацию. За 8-12 часов до применения цисплатина в виде в/в инфузии вводят до 2-х литров жидкости (0,9 % раствор натрия хлорида или 5 % раствор декстрозы). После введения цисплатина дополнительно вводят 400 мл 0,9 % раствор натрия хлорида или 5 % раствор декстрозы. Обильное потребление жидкости и поддержание диуреза необходимо соблюдать в течение 24 часов. Если интенсивная гидратация для поддержания адекватного диуреза окажется недостаточной, рекомендуется применение осмотических диуретиков (в том числе маннитола).

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

Для лечения рака шейки матки в сочетании с лучевой терапией рекомендуемая доза цисплатина составляет 40 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю на протяжении 6 недель.

Доза должна быть уменьшена у больных с угнетением функции костного мозга или при развитии нарушений функции почек.

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

Необходимое количество препарата Цисплатин разбавляют в 1-2 литрах 0,9 % раствора натрия хлорида.

Не использовать для разведения препарата Цисплатин раствор декстрозы.

Так как алюминий реагирует с цисплатином и инактивирует его, а также вызывает образование осадка, при приготовлении и при введении препарата Цисплатин не следует использовать иглы и другое оборудование, содержащее алюминий.

Начинать введение раствора следует сразу после его приготовления.

Раствор препарата Цисплатин не следует смешивать с другими растворами и лекарственными препаратами.

Инфузию следует завершить в течение 24 ч после приготовления раствора.

Беременные женщины не должны работать с препаратом Цисплатин.

#### **Побочное действие**

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (>1/10), часто ( $\geq 1/100$ , <1/10), нечасто ( $\geq 1/1000$ , <1/100), редко ( $\geq 1/10000$ , <1/1000) и очень редко (<1/10000); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

##### *Нарушения со стороны нервной системы*

*редко:* периферическая нейропатия, судороги, лейкоэнцефалопатия (в т.ч. синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии);

*частота неизвестна:* инсульт (геморрагический, ишемический), потеря вкуса, симптом Лермитта (пронизывающая боль, напоминающая удар электрическим током, проходящая вниз по рукам или туловищу при сгибании шеи), миелопатия, вегетативная нейропатия.

##### *Нарушения со стороны органа зрения*

*частота неизвестна:* нечеткость зрения, изменение восприятия цветов, особенно в желто-голубой части спектра, приобретенная цветовая слепота, неврит зрительного нерва, отек диска зрительного нерва, корковая слепота, нерегулярная пигментация сетчатки в области желтого пятна.

##### *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения*

*нечасто:* односторонний или двусторонний шум в ушах, снижение слуха, особенно в диапазоне высоких частот (4000-8000 Гц) (ототоксичность носит дозозависимый и кумулятивный характер, но неизвестно, является ли она обратимой);

*частота неизвестна:* глухота.

##### *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

*редко:* воспаление слизистой оболочки полости рта;

*частота неизвестна:* тошнота, икота, рвота, диарея, анорексия.

##### *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы*

*часто:* аритмия, брадикардия, тахикардия;

*редко:* инфаркт миокарда;

*очень редко:* остановка сердца;

*частота неизвестна:* тромболитическая микроангиопатия (гемолитико-уремический синдром), церебральный артериит, феномен Рейно, эмболия легочной артерии.

##### *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей, половых органов и молочной железы*

*нечасто:* нарушение сперматогенеза;

*частота неизвестна:* острая почечная недостаточность, токсическое повреждение почек (в т.ч. тубулярное), проявляющееся повышением концентрации мочевины, мочевой кислоты, креатинина в плазме крови и/или снижением клиренса креатинина.

##### *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

*очень часто:* тромбоцитопения, лейкопения, анемия, миелосупрессия.

После применения цисплатина в высоких дозах возможно тяжелое угнетение функции костного мозга (включая агранулоцитоз и/или апластическую анемию);

*нечасто:* острый лейкоз;

*частота неизвестна:* кумбс-положительная гемолитическая анемия.

##### *Нарушения со стороны иммунной системы*

*нечасто:* анафилактикоидные реакции (покраснение и отек лица, бронхоспазм, свистящие хрипы в легких, тахикардия, снижение артериального давления);

*очень редко:* крапивница, пятнисто-папулезная кожная сыпь.

### *Инфекционные и паразитарные заболевания*

*часто:* сепсис;

*частота неизвестна:* инфекция (в т.ч. с летальным исходом).

### *Лабораторные и инструментальные данные*

*очень часто:* гипонатриемия (может быть обусловлена синдромом неадекватной продукции антидиуретического гормона);

*нечасто:* гипомагниемия;

*редко:* гиперхолестеринемия;

*очень редко:* повышение уровня железа в сыворотке крови;

*частота неизвестна:* повышение активности амилазы в сыворотке крови, повышение активности «печеночных» ферментов и концентрации билирубина в плазме крови, гипокальциемия, гипокалиемия, гипофосфатемия, гиперурикемия.

### *Общие расстройства и нарушения в месте введения*

*очень часто:* лихорадка;

*частота неизвестна:* алоpecia, астения, недомогание, обезвоживание, мышечный спазм, десневая линия платины, экстравазация в месте инъекции (сопровождается локальной токсичностью мягких тканей: покраснение, отек, боль, целлюлит, фиброз, некроз);

### **Передозировка**

Основными ожидаемыми осложнениями передозировки являются нарушения функции почек, печени, нарушения зрения (включая отслойку сетчатки) и слуха (глухота), выраженная миелосупрессия, неукротимая рвота и/или тяжелый неврит. При передозировке возможен летальный исход.

Антидот к цисплатину не известен. Лечение симптоматическое. Частичный эффект может быть достигнут с помощью гемодиализа, проведенного в течение первых трех часов после передозировки.

### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

Одновременное или последовательное применение цисплатина с *нефротоксическими препаратами* (например, *цефалоспорины, аминогликозиды, амфотерицин В, контрастные вещества*) может потенцировать его нефротоксическое действие.

При одновременном или предварительном применении цисплатина и *ифосфамида* возможно увеличение нефротоксичности последнего и повышение белковой экскреции.

Нефротоксическое действие цисплатина может усиливаться при сопутствующем лечении такими антигипертензивными препаратами, как *фуросемид, гидралазин, diaзоксид и пропранолол*.

Цисплатин может нарушать выведение через почки *блеомицина* и *метотрексата* (возможно, вследствие вызванного цисплатином нефротоксического действия) и усиливать токсичность этих препаратов.

Петлевые диуретики (*фуросемид, клопамид, этакриновая кислота*), *аминогликозиды, ифосфамид* могут усиливать ототоксичность цисплатина.

При одновременном применении цисплатина и *гексаметилеламина* и *пиридоксина* при лечении рака яичников отмечено сокращение продолжительности ремиссии.

У пациентов, получающих цисплатин и *противосудорожные препараты*, концентрация последних в сыворотке крови может снижаться до субтерапевтических значений. Цисплатин может снижать абсорбцию *фенитоина* и таким образом уменьшать эффективность противоэпилептической терапии. В период применения цисплатина начинать лечение фенитоином впервые противопоказано.

Цисплатин может вызывать повышение концентрации мочевой кислоты в крови. Поэтому у пациентов, которые одновременно принимают лекарственные средства для лечения подагры, такие как *аллопуринол, колхицин, пробенецид или сульфинпиразон*, может возникнуть необходимость коррекции дозы этих препаратов, чтобы контролировать гиперурикемию и приступы подагры.

При взаимодействии цисплатина с *алюминием* образуется осадок.

В случае введения *паклитаксела* после цисплатина клиренс паклитаксела может снижаться до 33% и нейротоксичность – усиливается.

В клинических исследованиях показано, что у пациентов с поздней стадией рака или метастазами *доцетаксел* в комбинации с цисплатином вызывает более выраженные проявления нейротоксического действия (дозозависимый эффект), чем эти препараты при применении по отдельности в идентичных дозах.

Одновременное применение цисплатина и других *препаратов, угнетающих функцию красного костного мозга, или лучевой терапии* усиливает миелосупрессивный эффект. Взаимодействие цисплатина и *циклоспорина* усиливает иммуносупрессивный эффект и может вести к развитию лимфопролиферативных заболеваний.

Цисплатин в комбинации с *блеомицином* и *винбластином* может способствовать развитию феномена Рейно.

При комбинированной терапии цисплатином, *блеомицином* и *этопозидом* в нескольких случаях было зафиксировано снижение концентрации лития в крови. Поэтому в процессе лечения рекомендуется контролировать концентрацию лития.

*Хелатирующие вещества*, в частности *пеницилламин*, могут снижать эффективность лечения цисплатином.

Одновременное применение *антигистаминных препаратов, фенотиазинов, тиоксантинов* может маскировать симптомы ототоксичности (такие как головокружение, звон (шум) в ушах).

Живая *аттенуированная вакцина желтой лихорадки* строго противопоказана для введения в связи с возможным риском развития летальных системных реакций на вакцину. При необходимости следует использовать инактивированную вакцину.

*Живые вирусные вакцины* рекомендуется использовать не ранее, чем через 3 месяца после окончания лечения.

### **Особые указания**

Применение препарата Цисплатин должно осуществляться под наблюдением квалифицированного врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми химиотерапевтическими препаратами.

Доза и схема приема препарата подбирается индивидуально.

При работе с препаратом Цисплатин необходимо соблюдать осторожность. Разводить препарат следует в асептических условиях в специально отведенном помещении. Этим должен заниматься подготовленный персонал. Необходимо принимать все меры для предотвращения попадания раствора препарата Цисплатин на кожу и слизистые оболочки, в частности пользоваться защитной одеждой (халат, шапочка, маска, очки и одноразовые перчатки). При попадании препарата на кожу или слизистые оболочки необходимо тщательно промыть мылом и водой либо (глаза) большим количеством воды. Цисплатин следует вводить внутривенно. При экстравазации необходимо тщательно следить за местом введения. Специфического лечения при попадании препарата в окружающие ткани в настоящее время не существует.

Цисплатин химически взаимодействует с алюминием, образуя черные преципитаты платины, поэтому все приборы, в составе которых есть алюминий, а также катетеры, шприцы не рекомендуются к применению у данных пациентов.

Мужчины и женщина детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время и в течение 6

месяцев после окончания терапии препаратом Цисплатин. Поскольку в процессе лечения возможно развитие необратимого бесплодия, мужчинам следует рассмотреть возможность криосохранения спермы в банке перед началом лечения.

Пациенты на фоне лечения препаратом Цисплатин периодически должны осматриваться неврологом. При явных симптомах токсического действия на центральную нервную систему терапию препаратом Цисплатин следует прекратить. Перед началом терапии следует проводить аудиометрию, и в тех случаях, когда появляются симптомы поражения органа слуха или выявляются клинические нарушения слуха, показана повторная аудиометрия. Ототоксичность может быть более выражена у детей. При клинически значимых нарушениях слуха может потребоваться коррекция дозы или отмена терапии.

До начала, в процессе и после лечения препаратом Цисплатин необходим еженедельный контроль клинического анализа крови, почечных и печеночных функциональных тестов, а также концентрации электролитов в сыворотке крови.

Повторно препарат не следует применять до тех пор, пока концентрация креатинина сыворотки крови не снизится  $\leq 130$  мкмоль/л, мочевины  $< 250$  мг/л; содержание тромбоцитов в крови не станет  $> 100 \times 10^9$ /л, лейкоцитов  $> 4,0 \times 10^9$ /л. Самое низкое содержание лейкоцитов и тромбоцитов в крови, как правило, наблюдается с 18-го по 23-й день после введения препарата Цисплатин. У большинства пациентов эти показатели восстанавливаются к 39-ому дню. После введения цисплатина часто возникают тошнота, рвота, диарея, которые у большинства пациентов проходят через 24 ч. Несильная тошнота и отсутствие аппетита могут продолжаться в течение 7 дней после лечения. Профилактическое применение противорвотных препаратов может уменьшить или предотвратить нежелательные реакции. При интенсивной тошноте и рвоте требуется противорвотная терапия и, если необходимо, восполнение потерь жидкости. При развитии аллергических реакций в виде отека лица, бронхоспазма, тахикардии и снижения артериального давления следует применить эпинефрин, глюкокортикостероиды и антигистаминные препараты.

Уровень диуреза 100 мл/ч и выше способствует снижению нефротоксичности при лечении цисплатином. Рекомендуется прегидратация (коллоидные растворы, 2 л внутривенно) с последующей гидратацией 2500 мл/м<sup>2</sup> в течение 24 ч. При невозможности – форсированный диурез (с использованием, например, маннитола).

В редких случаях при лечении цисплатином и наличии других лейкомогенных факторов развивается острый лейкоз.

При одновременном применении пероральных антикоагулянтов требуется тщательный контроль МНО.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.**

Учитывая, что при применении препарата Цисплатин у больных могут возникнуть головокружение, нарушения зрения и цветовосприятия, на время введения препарата следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами и выполнения других работ, требующих концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

#### **Форма выпуска**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 0,5 мг/мл, 1,0 мг/мл.

0,5 мг/мл: по 20 мл, 50 мл и 100 мл во флакон из светозащищенного стекла типа I гидролитического класса по EP/USP, с бромбутиловыми пробками, и закрытые алюминиевыми колпачками типа «flip-off».

1,0 мг/мл: по 10 мл, 20 мл и 50 мл во флакон из светозащищенного стекла типа I гидролитического класса по EP/USP, с бромбутиловыми пробками, и закрытые алюминиевыми колпачками типа «flip-off».

На каждый флакон наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

По 1 флакону с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

#### **Срок годности**

2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. Готовый раствор должен быть использован сразу же после приготовления.

#### **Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

#### **Производитель**

АО «Фармасинтез-Норд», Россия.

*Юридический адрес:* 194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д.74, пом. 1-Н,

Тел. +7 (812) 240-45-15

*Адрес производственной площадки:*

г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А.

#### **Организация, принимающая претензии потребителей**

АО «Фармасинтез-Норд», Россия, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А.

Тел: 8-800-100-1550,

www.pharmasyntez.com