

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета фармации  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от « 05 » июня 2017 года  
№ 008613

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного средства**

**ЦИСПЛАТИН – КЕЛУН КАЗФАРМ**

**Торговое название**

Цисплатин - Келун Казфарм

**Международное непатентованное название**

Цисплатин

**Лекарственная форма**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/20 мл

**Состав**

1 мл препарата содержит

*активное вещество* - цисплатин 1.0 мг

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

**Описание**

Бесцветная или бледно-желтого цвета жидкость

**Фармакотерапевтическая группа**

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

Код АТХ L01XA01

**Фармакологические свойства**

**Фармакокинетика**

Плазменные концентрации исходного соединения, цисплатина, подвергаются распаду моноэкспоненциально с периодом полувыведения от 20 до 30 минут после болюсного введения дозы 50 или 100 мг/м<sup>2</sup>. Моноэкспоненциальный распад и период полувыведения из плазмы около 0,5 часа также наблюдается после двухчасового или семичасового вливания дозы 100 мг/м<sup>2</sup>. После последнего, общий клиренс и объем

распределения в равновесном состоянии для цисплатина составляет около 15 - 16 л/ч/м<sup>2</sup> и 11 - 12 л/м<sup>2</sup>.

Благодаря своей уникальной химической структуре, атомы хлора цисплатина более подвержены химической реакции замещения нуклеофилами, такими как, вода или сульфгидрильные группы, чем метаболизму с катаболизмом ферментов. При физиологическом значении рН в присутствии 0,1 М NaCl, преобладающими молекулами являются цисплатин и моногидрокси-монохлоро *цис*-диамин платина (II) в почти равных концентрациях. Последние, в сочетании с возможным прямым замещением атомов хлора сульфгидрильной группой аминокислот или белков, приводят к нестабильности цисплатина в биологических матрицах. Соотношения цисплатина к общей свободной (ультра-фильтруемой) платине в плазме значительно различаются между пациентами и составляют в диапазоне от 0,5 до 1,1, после введения дозы 100 мг/м<sup>2</sup>.

Цисплатин не подвергается мгновенному и обратимому связыванию с белками плазмы, что характерно для нормального связывания лекарственных препаратов с белками. Тем не менее, платина из цисплатина, но не цисплатин сам по себе, связывается с несколькими белками плазмы, включая альбумин, трансферрин и гамма-глобулин. Через три часа после болюсной инъекции и через два часа после окончания трехчасовой инфузии, 90% платины в плазме связывается с белками. Комплексы между альбумином и платиной из цисплатина не диссоциируются в значительной степени и медленно выводятся с минимальным периодом полураспада от пяти дней или более.

После введения цисплатина в дозах от 20 до 120 мг/м<sup>2</sup>, самые высокие концентрации платины обнаруживаются в печени, простате и почках, несколько ниже в мочевом пузыре, мышцах, яичках, поджелудочной железе и селезенке, и низкие в кишечнике, надпочечниках, сердце, легких, головном мозге и мозжечке. Платина присутствует в тканях в течение примерно 180 дней после последнего введения дозы. За исключением внутримозговых опухолей, концентрации платины в опухоли, как правило, несколько ниже, чем концентрации в органе, где располагается опухоль. Различные метастатические участки у одного и того же пациента могут иметь различные концентрации платины. Метастазы в печени имеют самые высокие концентрации платины, но такие концентрации схожи концентрациям платины в здоровой печени. Максимальные концентрации платины в красных кровяных клетках достигаются в течение от 90 до 150 минут после введения дозы цисплатина 100 мг/м<sup>2</sup> и снижаются двухфазным образом с терминальным периодом полураспада от 36 до 47 дней.

В диапазоне доз от 40 до 140 мг цисплатина/м<sup>2</sup>, вводимых болюсным вливанием или инфузией, продолжительностью от 1 часа до 24 часов, от 10% до примерно 40% от введенной платины выводится с мочой в течение 24 часов. В течение пяти дней после введения дозы от 40 до 100 мг/м<sup>2</sup>, в

виде быстрого вливания, или инфузии продолжительностью от 2 до 3 часов или от 6 до 8 часов, в среднем от 35% до 51% введенной платины выводится с мочой. Похожие средние значения платины, обнаруживаемой в моче, составляют от 14% до 30% дозы после пяти ежедневных инъекций по 20, 30 или 40 мг/м<sup>2</sup>/день. Лишь небольшой процент введенной платины выводится в течение более 24 часов после инфузии, и большая часть платины, экскретируемая с мочой в течение 24 часов, выводится в течение первых нескольких часов. Платина-содержащие виды, выводимые с мочой, такие же, как те, которые обнаруживаются после инкубации цисплатина с мочой у здоровых субъектов, за исключением различий в пропорциях.

Исходное соединение, цисплатин, выводится из организма с мочой и составляет от 13% до 17% дозы, выводимой в течение одного часа после введения дозы 50 мг/м<sup>2</sup>. Средний почечный клиренс цисплатина превышает клиренс креатинина и составляет 62 и 50 мл/мин/м<sup>2</sup> после введения дозы 100 мг/м<sup>2</sup> в виде двухчасовой или 6 - 7 часовой инфузии, соответственно.

Почечный клиренс свободной (ультрафильтруемой) платины также превышает скорость клубочковой фильтрации, указывая на то, что цисплатин или другие содержащие платину молекулы активно секретируются почками.

Почечный клиренс свободной платины является нелинейным и переменным, и зависит от дозы, скорости выделения мочи, и индивидуальной изменчивости в степени активной секреции и возможной канальцевой реабсорбции.

Существует вероятность накопления концентраций ультрафильтруемой платины в плазме, когда цисплатин вводят на ежедневной основе, но не тогда, когда дозирование осуществляется на периодической основе. Не существует никаких существенных взаимосвязей между почечным клиренсом свободной платины или цисплатина и клиренсом креатинина. Хотя небольшие количества платины присутствуют в желчи и толстом кишечнике после введения цисплатина, только незначительные количества выводятся с калом.

### ***Фармакодинамика***

Цисплатин 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. Препарат не обладает циклической и фазовой специфичностью. Обладает иммуносупрессивными свойствами.

### **Показания к применению**

Цисплатин применяют как в монотерапии, так и в составе комбинированной химиотерапии:

### *Метастазирующие опухоли яичка*

В установленной комплексной терапии вместе с другими противоопухолевыми препаратами, эффективными в лечении больных с метастазирующими опухолями яичек, которые уже прошли соответствующее хирургическое и/или химиотерапевтическое лечение.

### *Метастазирующие опухоли яичников*

В установленной комплексной терапии вместе с другими противоопухолевыми препаратами, эффективными в лечении больных с метастазирующими опухолями яичников, которые уже прошли соответствующее хирургическое и/или химиотерапевтическое лечение. В комплексной терапии цисплатин применяется с циклофосфамидом. Цисплатин применяемый в качестве монопрепарата, назначается при вторичной терапии пациентам с метастазирующими злокачественными опухолями яичников, резистентными к стандартной химиотерапии, и ранее не получавшими цисплатин.

### *Прогрессирующие опухоли мочевого пузыря*

Цисплатин назначается в виде монотерапии пациентам с переходноклеточной опухолью мочевого пузыря, которые уже не поддаются местному хирургическому лечению и химиотерапии.

## **Способ применения и дозы**

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

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

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

### *У детей и взрослых*

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

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

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

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

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

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

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

- Раствор хлорида натрия 0.9%;

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

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

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

Форсированный диурез необходим в том случае, если секреция мочи составляет менее 10-200 мл/час после восполнения потерь жидкости.

Форсированный диурез можно проводить путем внутривенного введения 37.5 г маннитола в виде 10% раствора (375 мл раствора маннитола 10%), или путем приема диуретика, если функционирование почек является нормальным. Введение маннитола или диуретика также необходимо, когда доза введенного цисплатина превышает 60 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела.

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

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

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

- Раствор хлорида натрия 0.9 %;

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

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

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

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

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

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

## **Побочные действия**

### *Нефротоксичность*

Дозозависимая и куммулятивная почечная недостаточность, в том числе острая почечная недостаточность, являются основной токсичностью, ограничивающей дозу цисплатина. Почечная токсичность была зарегистрирована у 28% - 36% пациентов, получавших разовую дозу 50 мг/м<sup>2</sup>. Первое проявление токсичности наблюдается в течение второй недели после введения дозы и характеризуется увеличением уровней азота мочевины крови (BUN) и креатинина, мочевой кислоты в сыворотке крови и/или снижением клиренса креатинина. Почечная токсичность становится более длительной и тяжелой с повторными курсами введения препарата. Почечная функция должна вернуться в норму прежде, чем вводить следующую дозу цисплатина. Пожилые пациенты могут быть более восприимчивы к нефротоксичности. Нарушение функции почек связано с поражением почечных канальцев. Введение цисплатина путем 6-часовой или 8-часовой инфузии с внутривенной гидратацией и маннитом предпринимается для снижения нефротоксичности. Тем не менее, почечная токсичность все же может развиться после проведения данных процедур.

### *Ототоксичность*

Ототоксичность наблюдается у 31% пациентов, получавших разовую дозу цисплатина 50 мг/м<sup>2</sup>, и характеризуется шумом в ушах и/или потерей слуха в диапазоне высоких частот (от 4000 до 8000 Гц). Сообщается о снижении способности слышать разговорную речь в нормальном тоне. Также сообщается о развитии глухоты после начальной дозы цисплатина. Ототоксичные эффекты могут быть более выраженными и серьезными у детей, получающих цисплатин. Потеря слуха может быть односторонней или двусторонней, и, как правило, становится более частой и серьезной, при введении повторных доз цисплатина. Остается неясным, является ли ототоксичность, вызванная цисплатином, обратимой. Ототоксические эффекты могут быть связаны с пиковой концентрацией цисплатина в плазме. Ототоксичность может проявиться во время лечения или произойти в более позднее время. Аудиометрическое обследование должно быть проведено до начала терапии, перед каждой последующей

дозой, и в течение нескольких лет после завершения терапии. Также сообщается о вестибулярной токсичности. Риск ототоксичности может увеличиваться при предшествующем или одновременном облучении головы, и может носить более серьезный характер у детей в возрасте младше 5 лет, и у пациентов, получающих лечение другими ототоксичными препаратами (например, аминогликозиды и ванкомицин), а также у пациентов с почечной недостаточностью. Генетические факторы (например, вариации в гене тиопурин S-метилтрансферазы (TPMT) связаны с повышенным риском ототоксичности, вызываемой цисплатином; хотя такая связь не является последовательной среди популяции в целом и дизайна исследования.

#### *Гематологические нарушения*

Миелосупрессия развивается у 25% до 30% пациентов, получающих цисплатин. Самые низкие уровни циркулирующих тромбоцитов и лейкоцитов наблюдаются между 18 и 23 сутками (диапазон от 7,5 до 45), и у большинства пациентов уровни восстанавливаются до нормы на 39 день (диапазон от 13 до 62). Лейкопения и тромбоцитопения более выражены при более высоких дозах ( $> 50 \text{ мг/м}^2$ ). Анемия (снижение гемоглобина  $2 \text{ г/100 мл}$ ) наблюдается приблизительно с той же самой частотой, что и лейкопения, и тромбоцитопения. Также сообщалось о проявлении лихорадки и инфекциях у пациентов с нейтропенией. Сообщается о летальных исходах по причине инфекции (вторичной к миелосупрессии). Пожилые пациенты могут быть более восприимчивы к миелосупрессии. В дополнение к анемии, вторичной к миелосупрессии, сообщается о проявлении положительной гемолитической анемии Кумбса. В присутствии гемолитической анемии, вызванной цисплатином, последующие курсы лечения могут сопровождаться повышенным гемолизом, и такой риск должен быть взвешен лечащим врачом. Сообщается о развитии острого лейкоза на фоне лечения цисплатином. В таких сообщениях, цисплатин обычно назначали в комбинации с другими препаратами для лечения лейкоза.

#### *Желудочно-кишечные нарушения*

Выраженная тошнота и рвота возникают почти у всех пациентов, получающих цисплатин, и может быть настолько серьезной, чтобы потребовать прекращения лечения препаратом. Тошнота и рвота могут начаться в течение от 1 до 4 часов после введения дозы и продолжаться до 24 часов. Различные степени тошноты, рвоты и/или анорексии могут сохраняться в течение 1 недели после лечения. Поздняя тошнота и рвота (начинается или сохраняется спустя 24 часа или более после химиотерапии) наблюдается у пациентов, достигших полного контроля рвоты в день введения цисплатин. Также сообщается о диарее.

#### *Другие виды токсичности*

Сообщается о развитии сердечно-сосудистой токсичности при применении цисплатина в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. События клинически неоднородны и могут включать в себя инфаркт

миокарда, инсульт, тромботическую микроангиопатию (гемолитико-уремический синдром [ГУС]), или церебральный артериит. Различные механизмы лечения были предложены в отношении таких осложнений со стороны сосудов. Также сообщается о феномене Рейно, возникающем у пациентов, которых получали комбинацию блеомицина, винбластина с или без цисплатина. Было высказано предположение, что может развиваться гипомагниемия при добавлении к этой комбинации цисплатина, хотя и не обязательно, что данный фактор имеет отношение к такому проявлению. Тем не менее, в настоящее время неизвестно, является ли причиной синдрома Рейно в таких случаях заболевание, лежащее в основе поражения сосудов, и гипомагниемия, вызванная блеомицином, винбластином или комбинацией любых из этих факторов.

#### *Нарушение сывороточных электролитов*

Гипомагниемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипокалиемия и гипофосфатемия были зарегистрированы у пациентов, получавших цисплатин, и, вероятно, связано с поражением почечных канальцев. Сообщалось о тетании у больных гипокальциемией и гипомагниемией. Как правило, нормальные уровни сывороточного электролита восстанавливаются путем введения дополнительных электролитов и прекращения лечения цисплатином. Сообщений о развитии синдрома антидиуретического гормона не поступало.

#### *Гиперурикемия*

Гиперурикемия, как сообщается, происходит примерно с той же частотой, что и увеличение уровней мочевины и креатинина в сыворотке. Состояние является более выраженным после введения доз свыше 50 мг/м<sup>2</sup>, а пиковые уровни мочевой кислоты обычно достигаются через 3 - 5 дней после введения дозы. Лечение гиперурикемии препаратом аллопуринол эффективно снижает уровни мочевой кислоты.

#### *Нейротоксичность*

Сообщается о развитии нейротоксичности, которая, как правило, характеризуется периферической невропатией. Невропатия обычно происходит после длительной терапии (от 4 до 7 месяцев), однако, неврологические симптомы, как сообщается, могут наблюдаться после разовой дозы. Хотя симптомы и признаки невропатии характерны для лечения цисплатином, симптомы невропатии могут проявляться спустя от 3 до 8 недель после введения последней дозы цисплатина. Лечение цисплатином следует прекратить, если начинают проявляться симптомы. Невропатия, однако, может прогрессировать даже после прекращения лечения. Предварительные данные показывают, что периферическая невропатия может быть необратимой у некоторых пациентов. Пожилые пациенты могут быть более восприимчивы к периферической невропатии. Также сообщается о проявлении симптома Лермитта, миелопатии спинного мозга и вегетативной невропатии.

Также сообщается о потере вкуса, судорогах, лейкоэнцефалопатии и обратимом лейкоэнцефалопатическом синдроме (RPLS). Мышечные



судороги, определяемые как локализованные, болезненные непроизвольные сокращения скелетных мышц характеризуются внезапным началом и короткой продолжительностью, и, как правило, проявляются у пациентов, получающих относительно высокие кумулятивные дозы цисплатина, и у пациентов с относительно развитой симптоматической стадией периферической невропатии.

#### *Окулярная токсичность*

Неврит зрительного нерва, отек диска зрительного нерва, и церебральная слепота были зарегистрированы у больных, получающих стандартные рекомендованные дозы цисплатина. Улучшение и/или полное выздоровление обычно происходит после прекращения лечения цисплатинм.

Для минимизации данных симптомов, использовались стероиды с или без маннита; однако, их эффективность не была установлена. Помутнение зрения и измененное восприятие цвета было зарегистрировано после использования схем лечения с более высокими дозами цисплатина или большей частотой, чем дозы, рекомендуемые в инструкции по применению. Измененное восприятие цвета проявляется как потеря цветового восприятия, особенно в сине-желтой оси. Единственным отклонением, выявленным в ходе исследования глазного дна, является изменение пигментации макулярной области сетчатки глаза.

#### *Реакции, подобные анафилактическим*

Сообщается о развитии подобных анафилактическим реакций у пациентов, ранее получавших цисплатин. Такие реакции характеризуются отеком лица, одышкой, тахикардией и гипотензией в течение нескольких минут после введения препарата. Реакции можно контролировать путем внутривенного введения адреналина с кортикостероидами и/или антигистаминными препаратами. Пациенты, получающие цисплатин должны находиться под строгим контролем, с целью возможности раннего обнаружения проявления подобных анафилактическим реакций, и поддерживающее оборудование и лекарственные препараты должны быть доступны для лечения такого осложнения.

#### *Гепатотоксичность*

Сообщается о переходящем увеличении показателей пробы печени, особенно SGOT и билирубина, при введении цисплатина в рекомендованных дозах.

#### *Другие события*

Сообщается о нарушениях со стороны сердечно-сосудистой системы, икоте, повышенном уровне амилазы, сыпи, алопеции, недомогании, астении и обезвоживании. Также сообщается о местной токсичности мягких тканей после экстравазации цисплатина. Тяжесть местной токсичности тканей, по-видимому, связана с концентрацией раствора цисплатина. Вливание растворов с концентрацией цисплатина

превышающей 0,5 мг/мл может привести к развитию целлюлита, фиброза, некроза тканей, болям, отекам и эритеме.

### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к цисплатину или к другим соединениям платины
- нарушения слуха
- угнетение костномозгового кроветворения
- выраженные нарушения функции почек
- полиневрит
- беременность, период лактации

### **Лекарственные взаимодействия**

Одновременное или последовательное применение цисплатина с антибиотиками-аминогликозидами (гентамицин, канамицин, стрептомицин) или с другими потенциально нефротоксичными препаратами (например, амфотерицин В) может потенцировать его нефротоксическое и ототоксическое действие.

“Петлевые” диуретики (фуросемид, клопамид, этакриновая кислота) могут усиливать ототоксичность цисплатина.

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

При одновременном применении цисплатина, гексаметилмеламин 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 вызывать повышение концентрации мочевой кислоты в крови. Поэтому у пациентов, которые одновременно принимают лекарственные средства для лечения подагры, такие как аллопуринол, колхицин, пробенецид или сульфипиразон, может возникнуть необходимость коррекции дозировки этих препаратов, чтобы контролировать гиперурикемию и приступы подагры.

При взаимодействии цисплатина с алюминием образуется осадок.

### **Особые указания**

Цисплатин вызывает кумулятивную нефротоксичность, которая усиливается при применении антибиотиков группы аминогликозидов. Сывороточный креатинин, азот мочевины крови (BUN), клиренс креатинина, и уровни магния, натрия, калия и кальция должны быть определены до начала терапии и перед каждым последующим курсом лечения. В рекомендуемой дозировке, цисплатин не следует вводить чаще,

чем один раз в 3 до 4 недели. Пожилые пациенты могут быть более восприимчивы к нефротоксичности.

Сообщается о тяжелых случаях нейропатии у пациентов, у которых использовались схемы лечения с более высокими дозами цисплатина или более высокой частотой дозирования, в сравнении с рекомендуемыми. Такая нейропатия могут быть необратимой и проявляться как парестезия конечностей по типу "чулок - перчаток", арефлексия, и потеря проприоцепции и вибрирующих ощущений. Пожилые пациенты могут быть более восприимчивы к периферической нейропатии.

Также сообщается о потере моторной функции. Сообщений о реакциях, подобных анафилактическим, при применении цисплатина не поступало. Эти реакции происходят в течение нескольких минут введения препарата пациентам, которые ранее получали цисплатин, и такие реакции снимались путем введения адреналина, кортикостероидов и антигистаминных препаратов. Поскольку ототоксичность цисплатина является кумулятивной, аудиометрические тесты должны быть проведены до начала терапии и перед каждым последующим введением дозы препарата.

Все дети, получающие цисплатин должны пройти аудиометрические тесты перед началом лечения, а также и перед каждым последующим введением дозы препарата, и в течение нескольких лет после завершения терапии.

Цисплатин может вызвать повреждения у плода при ведении в период беременности. Цисплатин обладает мутагенным действием у бактерий и производит к хромосомным абберациям в клетках животных в тканевой культуре. У мышей цисплатин показал тератогенное и эмбриотоксическое действие. При введении препарата во время беременности или в случае наступления беременности по время лечения, пациент должен быть ознакомлен с потенциальной опасностью применения препарата для плода. Пациентам рекомендуют предпринять все меры по предупреждению наступления беременности. Канцерогенный эффект цисплатина был изучен на крысах B6D1X. Цисплатин вводили внутривенно 50 крысам B6D1X в течение 3 недель, в дозе 3 x 1 мг/кг массы тела в неделю. В течение четырехста пятьдесят пяти дней после первого введения, 33 животных погибли, 13 из них по причине злокачественных новообразований; 12 из-за лейкоза и 1 по причине фибросаркомы почки. Сообщалось о развитии острого лейкоза при применении цисплатина. В таких сообщениях указывалось, что цисплатин, как правило, вводили в сочетании с другими препаратами для лечения лейкоза.

Реакции на участке инъекции могут возникнуть во время введения цисплатина. Учитывая возможность экстравазации, рекомендуется внимательно контролировать участок вливания препарата при причине возможной инфильтрации во время введения препарата.

#### *Предупреждение*

Цисплатин для инъекций следует вводить под наблюдением

квалифицированного врача, имеющего опыт обращения с химиотерапевтическими противораковыми препаратами. Надлежащее проведение терапии и устранение осложнений возможны только в условиях стационара, оснащенного соответствующими диагностическими и терапевтическими средствами. Куммулятивная почечная токсичность, связанная с введением цисплатина, является серьезным проявлением. Другими выраженными токсичными эффектами, связанными с дозированием препарата, являются миелосупрессия, тошнота и рвота. Ототоксичность, которая более выражена у детей, и проявляется как шум в ушах, и/или потеря слуха, в частности высокочастотных звуков, а иногда и как полная глухота, является значимым побочным действием. Сообщается о развитии схожих с анафилактическими реакций на цисплатин. Отек лица, бронхоспазм, тахикардия и гипотония могут развиваться в течение нескольких минут после введения цисплатина. Эпинефрин, кортикостероиды и антигистаминные средства эффективно используются для облегчения симптомов. Следует проявлять осторожность, чтобы предотвратить случайную передозировку цисплатином. Дозы более 100 мг/м<sup>2</sup>/цикл один раз каждые 3 до 4 недель редко используются. Необходимо соблюдать осторожность, чтобы избежать непреднамеренной передозировки цисплатином из-за путаницы с химиотерапией карбоплатином или практики назначения лекарственных средств, которые не дифференцируют суточные дозы от общей дозы на один цикл.

#### *Меры предосторожности*

Картину периферической крови следует контролировать на еженедельной основе. Также следует периодически проверять функцию печени. Также должно регулярно проводиться неврологическое обследование.

#### *Грудное вскармливание*

Как сообщается, цисплатин обнаруживается в грудном молоке; пациенткам, принимающим цисплатин, следует прекратить грудное вскармливание

#### *Применение в педиатрии*

Безопасность и эффективность применения препарата у детей не установлена. Всем детям следует проводить аудиометрию перед началом курса лечения и вплоть до каждой последующей дозы и в течение нескольких лет после курса лечения. Последние достижения в методах тестирования позволяют диагностировать потерю слуха на ранней стадии с целью принятия необходимых мер, которые могли бы снизить потенциальное неблагоприятное воздействие нарушений слуха на когнитивное и социальное развитие ребенка.

### *Применение у пожилых пациентов*

Недостаточно данных, полученных из клинических исследований цисплатина в лечении метастазирующих опухолей яичка или прогрессирующих злокачественных опухолей мочевого пузыря, которые позволили бы определить реагируют ли пожилые пациенты иным образом на препарат, чем пациенты более молодого возраста. В четырех клинических исследованиях комбинированной химиотерапии прогрессирующего рака яичников, 1484 пациентов получали цисплатин либо в сочетании с циклофосфамидом, либо с паклитакселом. Из них 426 (29%) были пациенты старше 65 лет. В данных исследованиях, возраст не являлся прогностическим фактором выживания. Тем не менее, в более позднем вторичном анализе одного из этих исследований, было установлено, что среди пожилых пациентов наблюдался более короткий период выживаемости, чем среди пациентов более молодого возраста. Во всех четырех исследованиях, у пожилых пациентов наблюдалась более серьезная нейтропения, чем у более молодых пациентов. Больше случаев тяжелой тромбоцитопении и лейкопении было также замечено у пожилых людей, чем у пациентов более молодого возраста, хотя и не во всех группах лечения цисплатин содержащими препаратами. В двух исследованиях, где негематологическая токсичность оценивалась в зависимости от возраста пациентов, у пожилых пациентов наблюдалась более высокий уровень периферической невропатии, чем у более молодых пациентов. Другие сообщения о клиническом опыте применения показывают, что пожилые пациенты могут быть более восприимчивы к миелосупрессии, инфекционным осложнениям, нефротоксичности, чем более молодые пациенты.

Цисплатин, как известно, в основном выводится почками, и противопоказан пациентам с нарушениями функции почек в анамнезе. Так как пожилые пациенты более склонны к снижению почечной функции, следует с осторожностью подбирать дозы и осуществлять контроль за функцией почек этих пациентов.

*Особенности влияния лекарственного препарата на способность управлять автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами*

Учитывая побочные действия препарата, следует воздержаться от управления автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами.

### **Передозировка**

Для предотвращения ненамеренной передозировки необходимо соблюдать осторожность.

В случае передозировки ( $> 200$  мг/м<sup>2</sup> площади тела), вследствие прохождения через гематоэнцефалический барьер, возможно поражение

дыхательного центра с развитием опасных для жизни нарушений лёгочной вентиляции и кислотно-щелочного баланса.

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

**Лечение:** определенного антидота в случае передозировки цисплатином не существует. Эффект, хотя бы частичный, достигается только с помощью гемодиализа, если он применяется в течение первых трех часов после передозировки, поскольку платина быстро связывается с белками плазмы. Даже если гемодиализ начат через 4 часа после передозировки, он оказывает незначительный эффект на выведение цисплатина из организма. Лечение в случае передозировки состоит из общих поддерживающих мер. Снижению токсичности цисплатина могут способствовать эффективная гидратация и осмотический диурез, при условии проведения этих мероприятий немедленно после передозировки.

#### **Форма выпуска и упаковка**

По 20 мл концентрата во флакон из светозащитного стекла с резиновой пробкой, закрепленной с помощью алюминиевого колпачка с пластмассовой съемной крышкой синего цвета.

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

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

#### **Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте! Не замораживать!

#### **Срок хранения**

2 года

Не применять по истечении срока годности.

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

#### **Наименование и страна организации-производителя/Упаковщика**

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

#### **Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения**

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

**Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:**

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек., тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: [kelun\\_reg@mail.ru](mailto:kelun_reg@mail.ru)