

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату:
ЦИСПЛАТИН-ТЕВА
(CISPLATIN-TEVA)

Загальна характеристика:

міжнародна назва: cisplatin;

основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин світло-жовтого кольору, вільний від видимих механічних включень;

склад: 1 мл містить 0,5 або 1 мг цисплатину;

допоміжні речовини: натрію хлорид, кислота хлористоводнева розведена, розчин натрію гідроксиду, вода для ін'єкцій.

Форма випуску. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби, сполуки платини.

Код АТС L01X A01.

Фармакологічні властивості. *Фармакодинаміка.* Цисплатин-Тева за механізмом дії близький до алкілюючих агентів. Інгібує синтез ДНК у клітинах. Препарат зв'язується з ДНК, утворюючи сполучення всередині та між нитками ДНК, що приводить до загибелі пухлинних клітин у всіх фазах клітинного циклу. Цисплатин-Тева виявляє також імуносупресивні та радіосенсибілізуючі властивості. *Фармакокінетика.* Максимальна концентрація препарату в плазмі крові досягається безпосередньо після внутрішньовенної ін'єкції. Відразу ж після введення препарат дисоціює з утворенням вільної платини. Якщо Цисплатин-Тева вводять шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 6 та 24 год., концентрація препарату та вільної платини в плазмі крові зростає поступово протягом інфузії, а пік відзначається відразу ж після її закінчення. Величина АUC (площа під кривою «концентрація-час») для вільної платини не змінюється залежно від тривалості інфузії. Після внутрішньовенного введення Цисплатин-Тева розподіляється в рідких середовищах та тканинах організму; максимальна концентрація препарату відзначається у нирках, печінці та передміхуровій залозі. Більш низька концентрація Цисплатину-Тева виявляється у сечовому міхурі, м'язах, яечках, підшлунковій залозі та селезінці; Цисплатин-Тева також розподіляється у тканинах тонкої та товстої кишок, надниркових залоз, серця, легень, лімфатичних вузлів, щитовидної залози, жовчного міхура, вилочкової залози, тканинах мозку, мозочка, яєчників та матки. Незначна кількість Цисплатину-Тева визначається у лейкоцитах та еритроцитах. Цисплатин-Тева має здатність до кумуляції та визначається в тканинах протягом більш ніж 6 міс. після введення останньої дози. Хоча Цисплатин-Тева погано проникає крізь ГЕБ, значна концентрація препарату може накопичуватися у пухлинах мозку. Цисплатин-Тева необоротно та практично повністю зв'язується з білками тканин та плазми крові (альбумін, глобуліни та трансферин); через кілька годин після внутрішньовенного введення менше 2 - 10% Цисплатину-Тева у крові міститься у незв'язаному вигляді. Цисплатин-Тева швидко трансформується з утворенням неактивних метаболітів. Кінетика препарату після внутрішньовенної болюсної ін'єкції двофазна; період напіввиведення у першій фазі становить 25 - 49 хв., у другій – 58 - 73 год. Цисплатин-Тева виводиться переважно з сечею, приблизно 27 – 43 % препарату – протягом перших 5 днів. Елімінація препарату та вільної платини при порушеннях функції нирок може уповільнюватися.

Показання для застосування. Злоякісні пухлини яєчка, рак яєчників та сечового міхура.

Спосіб застосування та дози. Вводять тільки внутрішньовенно крапельно. Звичайно призначають у дозі 20 – 120 мг/м² як монотерапію або в комбінації з іншими протипухлинними препаратами. Факторами, які визначають вибір схеми лікування, є характер захворювання, супутня терапія та індивідуальна чутливість до препарату. Перед початком введення препарату рекомендується провести гідратацію внутрішньовенним введенням 1 - 2 л рідини протягом 8 - 12 год. Розчин Цисплатину-Тева для ін'єкцій перед введенням розводять у 2 л 5 % розчину декстрази з 0,45 % розчином натрію хлориду та вводять внутрішньовенно крапельно протягом 6 – 8 год. Необхідно забезпечити адекватну гідратацію протягом наступних 24 год. після

введення препарату.

Повторні курси лікування призначають тільки після нормалізації складу периферичної крові (кількість тромбоцитів – не менше 100 000 у 1 мм³, лейкоцитів – не менше 4 000 у 1 мм³), функції нирок (концентрація креатиніну в плазмі крові – нижче 250 мг/л та гостроти слуху (аудиометричний контроль).

При злоякісних пухлинах яєчка Цисплатин-Тева призначають у дозі 20 мг/м² на добу протягом 5 днів. При проведенні поліхіміотерапії раку яєчників послідовно призначають Цисплатин-Тева та доксорубіцин; Цисплатин-Тева вводять у дозі 50 мг/м² 1 раз на 3 тижні (1-й день), доксорубіцин - у дозі 50 мг/м² в/в 1 раз на 3 тижні (1-й день).

При монохіміотерапії Цисплатин-Тева вводять у дозі 100 мг/м² 1 раз на 4 тижні.

При поширеному раку сечового міхура Цисплатин-Тева застосовують як монохіміотерапію. Препарат у дозі 50 - 70 мг/м² вводять 1 раз на 3 - 4 тижні залежно від попередньої променевої або хіміотерапії. Для тяжкохворих, які раніше не отримували лікування, початкова доза становить 50 мг/м² та вводиться кожні 4 тижні.

Побічна дія. Можливі нефротоксична дія (у 28 – 36 % хворих), яка проявляється підвищенням рівня залишкового азоту, креатиніну, концентрації сечової кислоти та зниженням кліренса креатиніну; мієлосупресія (у 30% випадків), яка проявляється лейкопенією та тромбоцитопенією, анемією; прояви нейротоксичності - периферична нейропатія (звичайно виникає через 4 - 7 міс. лікування), які у деяких хворих можуть мати необоротний характер, а також порушення відчуття смаку, судом; явища ототоксичності – у 31 % хворих. Звичайно ототоксичність проявляється шумом у вухах, втратою слуху у діапазоні високих частот (4 000 - 8 000 Гц). Ототоксична дія Цисплатину-Тева у дітей проявляється частіше і може мати тяжкий характер, особливо після повторного введення препарату. Порушення слуху може бути одно- або двобічним. Ототоксичний ефект препарату сильніше виражений у хворих, яким раніше проводилося опромінення головного мозку або які отримували променево-терапію одночасно із введенням Цисплатину-Тева. Можливий також розвиток неврити зорового нерва, набряку диска зорового нерва та мінуча сліпота; після відміни Цисплатину-Тева відзначається покращання і/або повне відновлення зору. При використанні високих доз Цисплатину-Тева може спостерігатися нечіпкість зору та порушення кольоросприйняття, особливо у жовто-блакитній ділянці спектра. При дослідженні очного дна визначається нерівномірна пігментація сітківки в ділянці зорової плями.

У більшості хворих, які отримують Цисплатин-Тева, виникають нудота та блювання, які іноді настільки виражені, що потребують припинення прийому препарату. Вказані симптоми звичайно розвиваються через 1 - 4 год після введення препарату та тривають протягом 24 год. Нудота та анорексія можуть відзначатися протягом тижня після введення Цисплатину-Тева. Для профілактики нудоти, яка спричиняється Цисплатином-Тева, застосовують метоклопрамід у високих дозах. При лікуванні Цисплатином-Тева може відзначатися зниження резистентності до інфекцій, подовження термінів загоєння ран та кровоточивість ясен, розвиток стоматиту. Препарат має ангіо- та кардіотоксичні властивості, особливо при поєднанні з іншими протипухлинними препаратами; можливий розвиток інфаркту міокарда, інсульту, тромбозу дрібних судин, синдрому Рейно. Застосування Цисплатину-Тева може супроводжуватися розвитком гіпомагніємії, гіпокальціємії, гіпонатріємії, гіпокаліємії та гіпофосфатемії, пов'язаних, напевно, з порушенням функції ниркових каналців. У хворих з гіпокальціємією та гіпомагніємією можливий розвиток тетанічних судом. Можливе підвищення рівня заліза в плазмі крові, розвиток гіперурикемії та зміна вмісту антидіуретичного гормону. У пацієнтів з підвищеною чутливістю можуть розвиватися анафілактичні реакції. У поодиноких випадках спостерігаються флебіти, пов'язані з внутрішньовенним введенням Цисплатину-Тева. Відзначено кілька випадків розвитку некрозу м'яких тканин при екстравазації Цисплатину-Тева. Внутрішньовенна інфузія Цисплатину-Тева може спричинити місцеву болочість, набряк та гіперемію. Можливі анорексія, підвищення активності сироваткових трансаміназ, шкірний висип, алопеція.

Протипоказання. Підвищена чутливість до препарату або інших сполук платини, ниркова або серцева недостатність, пригнічення гемопоєзу.

Передозування. Проявляється нефротоксичною, ототоксичною, нейротоксичною та мієлотоксичною дією. Специфічного антидоту немає. Лікування симптоматичне. Необхідно спостерігати за хворими протягом 3-4 міс. після передозування.

Особливості застосування. Лікування Цисплатином-Тева може здійснювати тільки досвідчений фахівець з хіміотерапії в умовах спеціалізованого стаціонару. Під час лікування та після його закінчення необхідно контролювати склад периферичної крові, функціональний стан печінки та нирок.

Максимальне зниження кількості тромбоцитів та лейкоцитів спостерігається між 13-им та 23-ім днями, у більшості пацієнтів нормалізація вказаних показників відзначається на 39-ий день лікування. Нефротоксична дія препарату більш виражена при проведенні повторних курсів хіміотерапії. Зниження нефротоксичності препарату досягається шляхом внутрішньовенної гідратації та форсованим діурезом із застосуванням манітолу. Перед початком лікування та перед кожним наступним курсом необхідно визначати концентрацію креатиніну в плазмі крові, кліренс креатиніну, рівень залишкового азоту, магнію, кальцію, калію та натрію.

При розвитку анафілактичних реакцій необхідно негайно припинити інфузію препарату, призначити кортикостероїди, антигістамінні засоби, провести корекцію ОЦК.

Каламутні розчини, а також розчини, які містять осад, не придатні для застосування.

Вагітність і лактація. Препарат є потенційним ембріотоксичним, тератогенним та мутагенним агентом. Необхідно припинити грудне вигодовування при лікуванні препаратом.

Медичному персоналу при роботі з препаратом необхідно користуватися захисним одягом (рукавички, халат, окуляри, маска).

У разі потраплення препарату в очі або на слизові оболонки необхідно промити їх великою кількістю проточної води або ізотонічного розчину. Не можна допускати до роботи з препаратом вагітних жінок.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Цисплатин-Тева посилює нефротоксичні та ототоксичні ефекти аміноглікозидів, потенціює мієлотоксичність інших препаратів з аналогічною дією. Цисплатин-Тева посилює нефро- та ототоксичність карбоплатину. Необхідно уникати контакту розчинів Цисплатину-Тева з ін'єкційними голками та іншим обладнанням, яке містить алюміній (інактивація препарату з утворенням преципітатів). Цисплатин-Тева може зменшувати концентрацію протисудомних речовин у плазмі крові, знижувати ефективність урикозуричних засобів. Застосування препарату знижує ефективність вакцинації.

Умови та термін зберігання. Зберігати при температурі від 15 °С до 25 °С у недоступному для дітей місці. Термін придатності – 3 роки.

Умови відпуску. За рецептом

Упаковка.

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

Розчин для ін'єкцій 1 мг/мл: по 100 мл у флаконі. По 1 флакону в пачці.

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

Виробник. Фармахемі Б.В., Нідерланди (Pharmachemie B.V., the Netherlands).

Адреса. Свенсвег 5 – 2031 ГА Харлем, Нідерланди (Swensweg 5 – 2031 GA Haarlem, the Netherlands).