МИНЗДРАВ РОССИИ
П N015106/01- 141015
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Инструкция

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Цисплатин-Эбеве

концентрат для приготовления раствора для инфузий, 0,5 мг/мл

Эбеве Фарма Гес.м.б.Х. Нфг.КГ, Австрия

Изменение № 2

Срок введения изменений с «__»141015 20___г.

Старая редакция	Новая редакция
Противопоказания • Повышенная чувствительность к цисплатину или другим соединениям, содержащим платину, а также к любому составному компоненту препарата. • Нарушение функции почек (концентрация креатинина в сыворотке крови более 115 мкмоль/литр). • Угнетение костномозгового кроветворения. • Нарушения слуха. • Вакцинация от желтой лихорадки. • Беременность и период кормления грудью.	**Противопоказания** • повышенная чувствительность к цисплатину или другим соединениям, содержащим платину, а также к любому составному компоненту препарата; • нарушение функции почек (концентрация креатинина в сыворотке крови более 115 мкмоль/л); • угнетение костномозгового кроветворения; • нарушения слуха; • вакцинация от желтой лихорадки; • беременность и период грудного вскармливания; • обезвоживание; • одновременное применение фенитоина в целях профилактики судорог.
Побочное действие По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии	**Побочное действие** По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии

с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000); частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.	с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000); частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.
Со стороны центральной нервной системы *редко*: периферическая нейропатия, судороги, лейкоэнцефалопатия; *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 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.
Со стороны органов чувств *нечасто:* односторонний или двусторонний шум в ушах, ототоксичность; *частота неизвестна:* изменение восприятия цветов, особенно в желто-голубой части спектра, неврит зрительного нерва, отек диска зрительного нерва, корковая слепота, нерегулярная пигментация сетчатки в области желтого пятна, глухота. Эти побочные эффекты носят дозозависимый, кумулятивный и обратимый характер.	*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.
Со стороны желудочно-кишечного тракта *редко:* воспаление слизистой оболочки полости рта; *частота неизвестна*: тошнота, икота,	*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)

рвота, диарея, анорексия, повышение активности «печеночных» ферментов и концентрации билирубина в плазме крови. *Со стороны сердечно-сосудистой системы* *часто:* аритмия, брадикардия, тахикардия; *редко:* инфаркт миокарда; *очень редко*: остановка сердца; *частота неизвестна:* тромболитическая микроангиопатия, церебральный артериит, болезнь Рейно. *Со стороны мочеполовой системы* *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. *Со стороны водно-электролитного обмена* *очень часто:* гипонатриемия (может быть обусловлена синдромом неадекватной продукции антидиуретического гормона); *нечасто:* гипомагниемия; *частота неизвестна:* обезвоживание, гипокальциемия, гипокалиемия, гипофосфатемия, гиперурикемия. *Со стороны органов кроветворения* *очень часто:* тромбоцитопения, лейкопения, анемия, миелосупрессия. После применения цисплатина в высоких дозах возможно тяжелое угнетение функции костного мозга (включая агранулоцитоз и/или апластическую	(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.

анемию). *частота неизвестна*: кумбс-положительная гемолитическая анемия. *Аллергические реакции* *нечасто:* анафилактические реакции (покраснение и отек лица, бронхоспазм, свистящие хрипы в легких, тахикардия, снижение артериального давления); *очень редко*: крапивница, пятнисто-папулезная кожная сыпь. *Прочие* *очень часто:* лихорадка; *часто:* сепсис; *нечасто:* острая лейкемия; *частота неизвестна:* инфекция (в т.ч. с летальным исходом), повышение активности амилазы в сыворотке крови, алопеция, астения, недомогание, десневая линия платины, эмболия легочной артерии, экстравазация в месте инъекции (сопровождающееся локальной токсичностью мягких тканей: покраснение, отек, боль, целлюлит, фиброз, некроз).	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:* анафилактоидные 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:* алопеция, астения, недомогание, обезвоживание, мышечный спазм, десневая линия платины, экстравазация в месте инъекции (сопровождается локальной токсичностью мягких тканей: покраснение, отек, боль, целлюлит, фиброз, некроз).
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами Одновременное или последовательное применение цисплатина с нефротоксическими препаратами (например, цефалоспорины, аминогликозиды, амфотерицин В, контрастные вещества) может потенцировать его нефротоксическое и ототоксическое действие. При одновременном применении цисплатина и ифосфамида возможно увеличение нефротоксичности последнего. «Петлевые» диуретики (фуросемид, клопамид, этакриновая кислота), аминогликозиды, ифосфамид могут усиливать ототоксичность цисплатина. Цисплатин может нарушать выведение через почки блеомицина и метотрексата (возможно, вследствие вызванного цисплатином нефротоксического действия) и усиливать токсичность этих препаратов.	**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, диазоксид и пропранолол.* Цисплатин может нарушать выведение через почки *блеомицина и метотрексата*

При одновременном применении цисплатина, гексаметилмеламина 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 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 на 70–75 %. 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. Цисплатин может снижать абсорбцию фенитоина и таким образом уменьшать эффективность противоэпилептической	(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 *гексаметилмеламина 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.

терапии. 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).	В случае введения *паклитаксела* после цисплатина клиренс паклитаксела может снижаться до 33 % и нейротоксичность – усиливаться. 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-Эбеве 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-Эбеве 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-Эбеве на кожу и слизистые оболочки, в частности пользоваться защитной одеждой (халат, шапочка, маска, очки и одноразовые перчатки). При попадании препарата на	**Особые указания** Применение препарата Цисплатин-Эбеве 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-Эбеве 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-Эбеве 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. Мужчины и женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время и в течение 6 месяцев после окончания терапии препаратом Цисплатин-Эбеве. 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-Эбеве периодически должны осматриваться неврологом. При явных симптомах токсического действия на центральную нервную систему терапию препаратом Цисплатин-Эбеве 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. При клинически значимых нарушениях слуха может потребоваться коррекция дозы или отмена терапии. В процессе лечения препаратом Цисплатин-Эбеве необходим регулярный контроль клинического анализа крови, почечных и печеночных функциональных тестов, а также концентрации электролитов в сыворотке крови.	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 женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время и в течение 6 месяцев после окончания терапии препаратом Цисплатин-Эбеве. 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-Эбеве периодически должны осматриваться неврологом. При явных симптомах токсического действия на центральную нервную систему терапию препаратом Цисплатин-Эбеве следует прекратить. Перед началом терапии следует проводить аудиометрию, и в тех случаях, когда

Возникновение у пациентов тошноты, рвоты обычно происходит в течение первого часа терапии и продолжается в течение 24 часов и более. Эти побочные эффекты лишь частично устраняются при применении стандартных противорвотных препаратов. Тяжесть этих симптомов может быть уменьшена путем разделения общей дозы, рассчитанной на цикл терапии, на меньшие дозы, которые вводятся один раз в сутки в течение пяти дней. Повторно препарат не следует применять до тех пор, пока концентрация креатинина сыворотки крови не повысится до 15 - 20 мг/л; содержание тромбоцитов в крови не станет 100000/мм^3, лейкоцитов - не менее 4000/мм^3. Самое низкое содержание лейкоцитов и тромбоцитов в крови, как правило, наблюдается с 18-го по 23-й день после введения препарата Цисплатин-Эбеве. У большинства пациентов эти показатели восстанавливается к 39-ому дню. При развитии аллергических реакций в виде отека лица, бронхоспазма, тахикардии и снижения артериального давления следует применить эпинефрин, глюкокортикостероиды и антигистаминные препараты.	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-Эбеве 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 ≤130 мкмоль/л, мочевины <250 мг/л; содержание тромбоцитов в крови не станет >100x10^9/л, лейкоцитов >4,0 x10^9/л. Самое низкое содержание лейкоцитов и тромбоцитов в крови, как правило, наблюдается с 18-го по 23-й день после введения препарата Цисплатин-Эбеве. У большинства пациентов эти показатели восстанавливается 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^2 в течение 24 ч. При невозможности – форсированный диурез (с использованием, например, маннитола). В редких случаях при лечении цисплатином и наличии других лейкемогенных факторов развивается острый лейкоз. При одновременном применении пероральных антикоагулянтов требуется тщательный контроль МНО.

Директор по развитию бизнеса,
регистрации и ценообразованию
ЗАО «Сандоз»

Геворкян А.Э.