ЛП-№(005507)-(РГ-RU) от 20.05.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.05.2024 № 9420
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Цисплатин-Тева, 0,5 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Цисплатин-Тева, 1 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

## 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цисплатин.

Цисплатин-Тева, 0,5 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 0,5 мг цисплатина.

Каждый флакон 50 мл содержит 25 мг цисплатина.

Каждый флакон 100 мл содержит 50 мг цисплатина.

Цисплатин-Тева, 1 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 1,0 мг цисплатина.

Каждый флакон 50 мл содержит 50 мг цисплатина.

Каждый флакон 100 мл содержит 100 мг цисплатина.

Вспомогательные вещества, наличие которых нужно учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный светло-желтый раствор.

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

### 4.1. Показания к применению

Цисплатин показан к применению у взрослых и детей.

Препарат Цисплатин-Тева, обычно в составе схем комбинированной химиотерапии, широко применяется при лечении следующих солидных опухолей:

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.05.2024 № 9420
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Кроме того, препарат Цисплатин-Тева обладает противоопухолевой активностью при следующих видах опухолей:

- остеосаркома;
- меланома;
- нейробластома;
- рак пищевода.

**4.2. Режим дозирования и способ применения**

Препарат Цисплатин-Тева может применяться в виде монотерапии и в комбинации с другими цитостатиками в различных дозах в зависимости от схемы терапии. При индивидуальном подборе дозы следует руководствоваться данными специальной литературы.

Режим дозирования

Препарат Цисплатин-Тева в *монотерапии* обычно вводится в дозе 50–120 мг/м$^2$ в виде внутривенной инфузии каждые 3–4 недели или 15–20 мг/м$^2$ внутривенно ежедневно в течение 5 дней каждые 3-4 недели.

При применении препарата Цисплатин-Тева в сочетании с другими химиопрепаратами его доза должна быть уменьшена. Обычной дозой является 20 мг/м$^2$ или более внутривенно каждые 3–4 недели, кроме комбинированной терапии мелкоклеточного или немелкоклеточного рака легкого, при которой обычно вводится доза 80 мг/м$^2$.

*Рекомендации по приготовлению и введению раствора препарата Цисплатин-Тева для внутривенных инфузий*

С целью стимуляции диуреза и для максимального уменьшения нефротоксического действия препарата проводят гидратацию. За 2–12 часов (желательно за 2–3 часа) перед введением препарата Цисплатин-Тева необходимо ввести пациенту внутривенно капельно 0,5–1,5(-2,0) л/м$^2$ 0,9 % раствора натрия хлорида.

В течение 6–24 часов после введения препарата необходима достаточная поддержка жидкостью (2–3 л/м$^2$ раствора 0,9 % натрия хлорида с 5 % раствором декстрозы в соотношении 1:1,5). Диурез должен составлять 100–200 мл в час. При необходимости можно применить маннитол. «Петлевые» диуретики применять не рекомендуется.

При применении препарата Цисплатин-Тева при задержке жидкости в организме более 1 л в дозе менее 60 мг/м$^2$, при условии нормальной функции почек возможно применение маннитола под контролем веса и жидкостного баланса.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.05.2024 № 9420
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

При применении препарата Цисплатин-Тева в дозе более 60 мг/м$^2$ необходимо обязательно применить маннитол в дозе 8 г/м$^2$ непосредственно перед введением препарата Цисплатин-Тева. Препарат Цисплатин-Тева можно применять только при минимальном диурезе в 250 мл за 30 минут.

*Длительные инфузии* в высоких дозах препарата Цисплатин-Тева проводятся в течение 6-8-24 часов при условии достаточного диуреза до введения и во время введения препарата. Необходимая доза препарата Цисплатин-Тева должна быть разведена в 1–2 литрах 0,9 % раствора натрия хлорида.

Особые группы пациентов

*Пациенты с угнетением функции костного мозга*

У больных с угнетением функции костного мозга доза должна быть уменьшена.

*Пациенты с нарушением функции почек*

У больных с угнетением функции костного мозга доза должна быть уменьшена.

У пациентов с умеренно выраженным нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин) рекомендуется снижение стандартной дозы на 50 %.

Дети

Режим дозирования совпадает с режимом дозирования у взрослых.

Способ применения

Препарат Цисплатин-Тева применяется внутривенно капельно со скоростью не более 1 мг/минуту.

*Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним*

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Инструкции по разведению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

### 4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к цисплатину или другим соединениям, содержащим платину, а также к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин).

Нарушение слуха.

Угнетение костномозгового кроветворения.

Беременность и период грудного вскармливания.

Дегидратация.

Вакцинация живыми противовирусными вакцинами, в том числе вакциной от желтой лихорадки.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.05.2024 № 9420
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Одновременное применение фенитоина в целях профилактики судорог.

**4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

С осторожностью

Острые инфекционные заболевания вирусной (опоясывающий лишай, ветряная оспа, в том числе недавно перенесенное вирусное заболевание или недавний контакт с больным), грибковой и бактериальной этиологии; гиперурикемия (в том числе проявляющаяся подагрой и/или уратным нефролитиазом); нефроуролитиаз, лучевая или химиотерапия в анамнезе; полиневрит.

Особые указания

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

Доза и схема приема препарата подбираются индивидуально.

Данный цитостатический препарат имеет более выраженную токсичность по сравнению с обычной антинеопластической химиотерапией. Доказано, что применение цисплатина оказывает кумулятивный, ототоксический, нефротоксический и нейротоксический эффекты.

Сообщалось о случаях развития тяжелой нейропатии. Нейропатия может быть необратимой и манифестировать в виде парестезии, арефлексии, нарушений проприоцепции и ощущений вибрации. Также сообщалось о потере двигательной функции.

Пациенты на фоне лечения препаратом Цисплатин-Тева периодически должны осматриваться неврологом. При явных симптомах токсического действия на центральную нервную систему терапию препаратом Цисплатин-Тева следует прекратить.

Ототоксичность наблюдалась у 31 % пациентов после применения единичной дозы цисплатина 50 мг/м$^2$ и проявлялась в виде шума и/или потери слуха, особенно в диапазоне высоких частот (от 4000 до 8000 Гц). Возможно периодическое снижение способности разговорной речи. Ототоксичность может быть более выражена у детей. Потеря слуха может быть односторонней или двусторонней и становится более частой и выраженной с введением новых доз; однако о глухоте после введения начальной дозы сообщалось редко. Проявления ототоксичности могут быть усилены предшествующим единовременным краниальным облучением и могут быть связаны с пиковой плазменной концентрацией цисплатина. Неизвестно, является ли ототоксичность, вызванная цисплатином, обратимой. Перед началом терапии и введением каждой дозы цисплатина следует проводить аудиометрию. При клинически значимых нарушениях слуха может потребоваться

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.05.2024 № 9420
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

коррекция дозы или отмена терапии. Также сообщалось о развитии вестибулярной токсичности.

Как и с другими препаратами платины, при применении препарата Цисплатин-Тева возможно развитие реакций гиперчувствительности, главным образом во время введения препарата, требующих прекращения введения и назначения соответствующего симптоматического лечения. Также сообщалось о перекрестных реакциях, иногда с летальным исходом, со всеми компонентами, содержащими платину.

До начала, в процессе и после лечения препаратом Цисплатин-Тева необходим еженедельный контроль функции гемопоэза (количественное содержание эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов), функции почек и печени, а также концентрации электролитов в сыворотке крови (кальция, натрия, калия, магния).

Вспомогательные вещества, входящие в состав препарата

При назначении препарата пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия, следует учитывать, что в 1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержится 9 мг натрия хлорида.

**4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Одновременное или последовательное применение цисплатина с нефротоксическими препаратами (например, цефалоспорины, аминогликозиды, амфотерицин В, контрастные вещества) или ототоксическими (например, аминогликозиды) препаратами может потенцировать его нефротоксическое действие. Во время и после лечения цисплатином рекомендуется соблюдать осторожность при применении препаратов, выводящихся преимущественно почками (например, цитостатиков, таких как блеомицин и метотрексат, из-за потенциального снижения почечной экскреции). При одновременном 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, возможно вследствие вызванного цисплатином нефротоксического действия, и усиливать токсичность этих препаратов. Петлевые диуретики (фуросемид, клопамид, этакриновая кислота), аминогликозиды, ифосфамид могут усиливать ототоксичность цисплатина. За исключением пациентов, принимающих цисплатин в дозах, превышающих 60 мг/м2, у которых суточный диурез составляет менее 1000 мл, не следует назначать

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.05.2024 № 9420
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

форсированный диурез с применением петлевых диуретиков по причине возможного повреждения мочевыделительной системы и ототоксичности.

При одновременном применении цисплатина, гексаметилмеламина и пиридоксина при лечении рака яичников отмечено сокращение продолжительности ремиссии.

При одновременном применении пероральных антикоагулянтов требуется тщательный контроль МНО.

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 фенитоинами 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 – 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 синдрома Рейно.

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

Хелатирующие вещества, в частности пеницилламин, могут снижать эффективность лечения цисплатином. Одновременное применение антигистаминных препаратов буклизина, циклизина, локсапина, меклозина, фенотиазинов, тиоксантенов или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.05.2024 № 9420
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

триметобензамидов может маскировать симптомы ототоксичности (такие как головокружение, звон (шум) в ушах).

Живая аттенуированная вакцина 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.

**4.6. Фертильность, беременность и лактация**

Контрацепция у мужчин и женщин

Мужчины и женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время и в течение 6 месяцев после окончания терапии препаратом Цисплатин-Тева.

Беременность

Применение препарата Цисплатин-Тева противопоказано при беременности, поскольку цисплатин может быть токсичен для плода.

Лактация

Цисплатин выделяется с грудным молоком. Следует прекратить грудное вскармливание при применении препарата Цисплатин-Тева.

Фертильность

Поскольку в процессе лечения возможно развитие необратимого бесплодия, мужчинам следует рассмотреть возможность крио-сохранения спермы в банке перед началом лечения.

**4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

В связи с тем, что при применении препарата Цисплатин-Тева у пациентов могут возникнуть головокружение, нарушение зрения и цветовосприятия, пациентам следует воздержаться от управления транспортными средствами и другими механизмами, а также соблюдать осторожность при занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных функций.

**4.8. Нежелательные реакции**

Резюме профиля безопасности

При применении цисплатина наиболее часто (> 10 %) сообщалось о нежелательных реакциях гематологического профиля (лейкопения, тромбоцитопения и анемия), нежелательных реакциях со стороны ЖКТ (анорексия, тошнота, рвота и диарея),

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.05.2024 № 9420
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

нарушениях со стороны органа слуха (снижение слуха), почек (почечная недостаточность, нефротоксичность, гиперурикемия) и лихорадке.

После применения одной дозы цисплатина тяжелые токсические реакции со стороны почек, костного мозга и органа слуха были отмечены у 1/3 пациентов; реакции в целом являются дозозависимыми и кумулятивными. Ототоксичность может проявляться более тяжело у детей.

Табличное резюме нежелательных реакций

Для оценки частоты встречаемости НР использованы следующие критерии (согласно классификации ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения)):

очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, но <1/10); нечасто (≥ 1/1000, но <1/100); редко (≥ 1/10000, но <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (поскольку информация о данных НР получена методом спонтанных сообщений, точно оценить частоту встречаемости и причинно-следственную связь с препаратом не всегда представляется возможным, для данных реакций указано «частота неизвестна»). В каждой частотной группе НР расположены в порядке понижения степени их серьезности.

*Нежелательные реакции, о которых сообщалось при проведении клинических исследований и при пост-маркетинговом применении (терминология MedDRA).*

*Инфекции и инвазии:* часто – сепсис; неизвестная частота – инфекция (в т.ч. с летальным исходом).

*Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):* редко – лейкоз.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* очень часто – тромбоцитопения, лейкопения, анемия, миелосупрессия; частота неизвестна – гемолитическая анемия с положительной пробой Кумбса.

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

*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.

*Эндокринные нарушения:* частота неизвестна – повышение активности амилазы в сыворотке крови, синдром неадекватной продукции антидиуретического гормона.

*Нарушения метаболизма и питания:* очень часто – гипонатриемия; нечасто – гипомагниемия; редко – гиперхолестеринемия; очень редко – повышение содержания железа в сыворотке крови; частота неизвестна – обезвоживание, гипокалиемия, гипофосфатемия, гиперурикемия, гипокальциемия, тетания.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.05.2024 № 9420
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

*Нарушения со стороны нервной системы:* редко - периферическая нейропатия, судороги, лейкоэнцефалопатия (в т.ч. синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии); частота неизвестна – нарушение мозгового кровообращения, инсульт (геморрагический, ишемический), потеря вкуса, церебральный артериит, 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, приобретенный дальтонизм (особенно в желто-голубой части спектра), корковая слепота, неврит зрительного нерва, отек диска зрительного нерва, пигментация сетчатки.

*Со стороны органа слуха и лабиринта*: нечасто – снижение слуха, особенно в диапазоне высоких частот (4000–8000 Гц) (ототоксичность носит дозозависимый и кумулятивный характер, но неизвестно, является ли она обратимой); частота неизвестна – шум в ушах, глухота.

*Нарушения со стороны сердца:* часто – аритмия, брадикардия, тахикардия; редко – инфаркт миокарда; очень редко – остановка сердца; частота неизвестна – нарушения со стороны сердца.

*Нарушения со стороны сосудов:* часто –тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия; частота неизвестна – тромботическая микроангиопатия (гемолитико-уремический синдром), синдром Рейно.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* частота неизвестна – тромбоэмболия легочной артерии.

*Желудочно-кишечные нарушения:* редко – воспаление слизистой оболочки полости рта; частота неизвестна – тошнота, рвота, анорексия, икота, диарея.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* частота неизвестна – повышение активности «печеночных» ферментов, повышение концентрации билирубина в плазме крови.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* частота неизвестна – кожная сыпь, алопеция.

*Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:* частота неизвестна – мышечные судороги.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.05.2024 № 9420
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

*Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* нечасто – нарушение сперматогенеза.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:* очень часто – лихорадка; частота неизвестна – астения, недомогание, десневая линия платины, экстравазация в месте инъекции (сопровождается местным токсическим повреждением мягких тканей: покраснение, отек, боль, целлюлит, фиброз, некроз).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

https://roszdravnadzor.gov.ru/

### 4.9. Передозировка

Симптомы

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.

Лечение

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; другие противоопухолевые средства; соединения платины.

Код АТХ: L01XA01.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.05.2024 № 9420
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Цисплатин (цис-диамминдихлорплатина (II)) 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.

**5.2. Фармакокинетические свойства**

Абсорбция

После быстрой внутривенной (в/в) инъекции (1–5 мин) или после быстрой в/в инфузии (15–60 мин) максимальная концентрация ($C_{max}$) цисплатина в плазме крови определяется немедленно после введения. При медленной в/в инфузии (в течение 6–24 часов) $C_{max}$ в плазме возрастает постепенно, достигая максимального значения в конце введения. В случаях, когда равные дозы цисплатина вводились пациентам с нормальной функцией почек и печени (как путем быстрой в/в инфузии, так и посредством медленной в/в инфузии, длящейся 2-3 или 24 часа) площади под кривыми “концентрация-время” платины с небелковыми связями в плазме крови (AUC) выглядят аналогичными.

Распределение

Цисплатин характеризуется экстенсивным распределением в биологических жидкостях организма и тканях; при этом наиболее высокие концентрации достигаются в почках, печени и в предстательной железе. Меньшие концентрации цисплатина обнаруживаются в мочевом пузыре, мышечной ткани, яичках, поджелудочной железе, селезенке. Самые низкие концентрации наблюдаются в толстом и тонком кишечнике, надпочечниках, сердце, легких, головном мозге. Плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, хотя уровень накопления его в неповрежденной ткани мозга минимальный, в интрацеребральных опухолях определяются значительные концентрации цисплатина.

Платина, высвободившаяся из цисплатина, быстро и в значительной степени связывается с белками тканей и плазмы, включая альбумин, гамма-глобулины и трансферрин. Через 3 часа после в/в болюсного введения и через 2 часа после окончания трехчасовой в/в инфузии 90 % платины в плазме оказывается в связанном с белками состоянии. Связывание с белками тканей и плазмы оценивается главным образом как необратимый процесс. При повторных курсах терапии происходит накопление платины в организме, и платина

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.05.2024 № 9420
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

обнаруживается в некоторых тканях еще в течение 6 месяцев после введения последней дозы цисплатина.

Биотрансформация

Биотрансформация цисплатина осуществляется путем быстрого неферментного превращения с образованием неактивных метаболитов. Цитотоксическим действием обладает лишь цисплатин, не связанный с белками, или его платино-содержащие метаболиты.

Элиминация

Концентрация цисплатина в плазме снижается в два этапа. Начальный период полувыведения (T½) составляет 25–49 минут, на втором этапе T½ составляет 58–73 часа. Цисплатин выводится преимущественно почками. Экстенсивные связи с белками приводят к длительной или неполной его экскреции, составляющей от 27 % до 43 % от дозы в первые 5 дней. У пациентов с нарушениями функции почек и печени клиренс свободной платины зависит от дозы препарата и резервных возможностей организма. При выраженной почечной недостаточности T½ может колебаться в пределах 1–240 часов. Имеются также некоторые свидетельства того, что у пациентов с нарушениями функции печени может наблюдаться повышение в плазме концентраций платины, не связанной с белками.

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

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

1 М раствор хлористоводородной кислоты

1 М раствор натрия гидроксида

Вода для инъекций

### 6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

Не использовать для разведения препарата Цисплатин-Тева раствор декстрозы.

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

### 6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.05.2024 № 9420
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

2 года.

Разбавленный раствор

Раствор для инфузии, приготовленный в 0,9 % растворе натрия хлорида в концентрации 1 мг/мл стабилен в течение 6–8 часов при температуре не выше 25 °С в защищенном от света месте.

**6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре от 15 до 25 °С.

Условия хранения после разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

**6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

Цисплатин-Тева, 0,5 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

50 мл, 100 мл препарата во флакон темного стекла EP или USP тип I, с пробкой из резины бромбутиловой, алюминиевым колпачком, снабженным защитной крышкой-вставкой из цветного полипропилена. Флаконы покрыты прозрачной ПВХ или ОПС пленкой.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку, на которую могут быть нанесены защитные наклейки.

Цисплатин-Тева, 1 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

50 мл, 100 мл препарата во флакон темного стекла EP или USP тип I, с пробкой из резины бромбутиловой, алюминиевым колпачком, снабженным защитной крышкой-вставкой из цветного полипропилена. Флаконы покрыты прозрачной ПВХ или ОПС пленкой.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку, на которую могут быть нанесены защитные наклейки.

**6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом**

При работе с препаратом Цисплатин-Тева 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-Тева 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 их мылом и водой либо (глаза) большим количеством воды. Цисплатин следует вводить внутривенно. При экстравазации необходимо тщательно следить за местом введения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.05.2024 № 9420
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

Приготовление раствора для инфузий

Необходимое количество препарата Цисплатин-Тева разбавляют в 1–2 литрах 0,9 % раствора натрия хлорида. Не использовать для разведения препарата Цисплатин-Тева раствор декстрозы. Так как алюминий реагирует с цисплатином и инактивирует его, а также вызывает образование осадка, при приготовлении и при введении препарата Цисплатин-Тева не следует использовать иглы и другое оборудование, содержащее алюминий. Начинать введение раствора следует сразу после его приготовления. Раствор препарата Цисплатин-Тева 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-Тева.

## 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,

124 Двора А-Невиа Ст., Тель-Авив 6944020, Израиль

### 7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35

Тел.: +7 (495) 644 22 34

Факс: +7 (495) 644 22 35

info@teva.ru

## 8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

## 9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.05.2024 № 9420
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

## 10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Цисплатин-Тева доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org.