ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ДИСПЛАНОР

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: Диспланор
Международное непатентованное название: цисплатин (cisplatin).
Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий и внутрибрюшинного введения

Состав
В 1 мл концентрата содержится:
активное вещество: цисплатин 1,0 мг;
вспомогательные вещества: натрия хлорид, хлористоводородная кислота 0,1 моль/л, вода для инъекций.

Описание
Прозрачная жидкость светло-желтого цвета с зеленоватым оттенком.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство – алкилирующее соединение
Код АТХ: L01XA01

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Диспланор (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 и угнетая синтез, что приводит к гибели клеток; при этом препарат не обладает циклической и фазовой специфичностью. В меньшей степени подавляет синтез белка и РНК. Обладает иммуносупрессивными и радиосенсибилизирующими свойствами.
Комплексы платины с цис-расположением атомов галогенов могут образовывать устойчивые хелатные комплексы с пуриновыми и пиримидиновыми компонентами молекулы нуклеиновых кислот, формируя таким образом связи внутри одной нити или параллельных нитей двойной спирали ДНК. Противоопухолевому действию отчасти способствует иммунодепрессивное влияние. Терапевтический эффект сохраняется в течение нескольких дней после введения.

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

Цисплатин характеризуется экстенсивным распределением в биологических жидкостях организма и в тканях; при этом наиболее высокие концентрации достигаются в почках, печени и предстательной железе. Цисплатин проникает в грудное молоко. Цисплатин плохо проникает в спинномозговую жидкость.
Платина, высвободившаяся из цисплатина, быстро связывается с белками тканей и плазмы. Через два часа после окончания трехчасовой инфузии 90% платины в плазме оказывается в связанном с белками состоянии. Цисплатин обладает способностью накапливаться в организме и обнаруживается в некоторых тканях еще в течение шести месяцев после введения последней дозы лекарственного средства.
Биотрансформация цисплатина осуществляется путем быстрого неферментного превращения с образованием неактивных метаболитов. Цитотоксическим действием обладает лишь цисплатин не связанный с белками, или его платиносодержащие метаболиты.
После внутривенной инфузии период полувыведения цисплатина составляет около 30 минут. Цисплатин выводится преимущественно почками. Цисплатин может выводиться из системного кровотока путем диализа, но только в течение первых 3 часов после введения препарата.

Показания к применению
Диспланор, обычно в составе схем комбинированной химиотерапии, широко применяется при лечении следующих солидных опухолей:
- *Герминогенные опухоли у мужчин и женщин*
- *Рак яичников и яичка*
- *Рак легкого*
- *Опухоли головы и шеи*

Кроме того, Диспланор обладает противоопухолевой активностью при следующих видах опухолей:
- *Рак шейки матки*
- *Рак мочевого пузыря*
- *Остеосаркома*
- *Меланома*
- *Нейробластома*
- *Рак пищевода*

Противопоказания
- Повышенная чувствительность к цисплатину или другим соединениям, содержащим платину, а также к любому составному компоненту препарата.
- Нарушение функции почек (концентрация креатинина в сыворотке более 115 мкмоль/л);
- Угнетение костномозгового кроветворения;
- Сердечная недостаточность;
- Беременность и период кормления грудью;
- Генерализованные инфекции;
- Снижение слуха.

С осторожностью: острые инфекционные заболевания вирусного (ветряная оспа, в т.ч. недавно перенесенная или недавний контакт с больным, опоясывающий герпес), грибкового

или бактериального генеза; гиперурикемия (в т.ч. проявляющаяся подагрой и/или уратным нефроуролитиазом), нефроуролитиаз, полиневрит.

Способ применения и дозы

Диспланор может применяться как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими цитостатиками в различных дозах в зависимости от схемы терапии. При индивидуальном подборе дозы следует руководствоваться данными специальной литературы.

Диспланор вводится внутривенно в виде инфузии или при показаниях (интраперитонеальные опухоли) в брюшную полость.

Диспланор в монотерапии или в сочетании с другими химиопрепаратами обычно вводится в дозе 50-100 мг/м^2 в виде внутривенной инфузии каждые 3-4 недели или 15-20 мг/м^2 внутривенно капельно ежедневно в течение 5 дней каждые 3-4 недели.

С целью стимуляции диуреза (до 100 мл/час) и для максимального уменьшения нефротоксичного действия препарата проводят гидратацию. Перед введением препарата Диспланор внутривенно капельно вводится до 2-х литров жидкости (0,9% раствор натрия хлорида или 5 % раствор декстрозы). После окончания инфузии препарата еще дополнительно вводится 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы. Обильное потребление жидкости и поддержание диуреза необходимо соблюдать в течение 24 часов. Если интенсивная гидратация для поддержания адекватного диуреза окажется недостаточной, можно ввести осмотический диуретик (например, маннит).

Диспланор вводится внутривенно капельно со скоростью не более 1 мг/мин. Длительные инфузии проводятся в течение 6-8-24 часов при условии достаточного диуреза до введения и во время введения препарата.

Диспланор растворяют в 2 литрах 0,9% раствора натрия хлорида.

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

Побочное действие

Со стороны мочевыделительной системы: нефротоксичность (носит кумулятивный характер и является основным токсическим фактором, ограничивающим дозу препарата Диспланор). Поражения почек, которые сопровождаются повреждением почечных канальцев, могут впервые выявляться на второй неделе после введения дозы и проявляться повышением концентрации креатинина, мочевины, мочевой кислоты в сыворотке крови и/или снижением клиренса креатинина. Почечная недостаточность, как правило, бывает незначительной или умеренно выраженной и носит обратимый характер при обычных дозах препарата Диспланор.

Со стороны системы пищеварения: тошнота и рвота, которые обычно начинаются в течение первого часа терапии и продолжаются в течение 24 часов и более, встречаются у 65% больных. 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.

Из других часто наблюдаемых нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта отмечены боль в области живота, диарея и запор. Изредка могут отмечаться

44439

незначительные и транзиторные повышения концентрации аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в сыворотке крови.

Со стороны системы кроветворения: часто - миелосупрессия (в большинстве случаев она выражена незначительно или умеренно, и при применении обычных доз носит обратимый характер). Самое низкое содержание лейкоцитов и тромбоцитов, как правило, выявляется примерно через 2 недели; их исходное значение у большинства пациентов восстанавливается в течение 4 недель. Также может наблюдаться анемия.

Со стороны системы органа слуха и равновесия: односторонний или двусторонний шум в ушах, с потерей слуха или без потери, отмечается примерно у 10% пациентов, обычно этот побочный эффект носит обратимый характер. Установлено, что поражение органа слуха носит дозозависимый и кумулятивный характер, и этот побочный эффект более часто наблюдается у пациентов очень молодого или старческого возраста. Имеются сообщения о токсическом действии препарата на вестибулярный аппарат.

Со стороны нервной системы: периферические нейропатии возникают нечасто. Обычно они имеют сенсорную природу (например, парестезии верхних и нижних конечностей), но также могут возникать моторные нарушения (снижение рефлексов и слабость в нижних конечностях). Также могут отмечаться вегетативная нейропатия, судороги, невнятная речь, потеря вкуса и потеря памяти. В литературе сообщалось о развитии синдрома Лермитта (миелопатия позвоночного столба и нейропатия вегетативной нервной системы). Лечение следует прекратить при первом появлении этих симптомов.

Аллергические реакции: иногда отмечаются аллергические и анафилактоидные реакции, проявляющиеся в виде покраснения и отека лица, бронхоспазма, одышка, тахикардии, снижения артериального давления и анафилактического шока. Эти реакции могут возникать в течение нескольких минут после начала введения цисплатина. В редких случаях могут наблюдаться крапивница и макулезно-папулезная кожная сыпь.

Со стороны органа зрения: в редких случаях отмечаются неврит зрительного нерва, отек диска зрительного нерва, корковая слепота. Также могут наблюдаться изменение восприятия цветов, особенно в желто-голубой части спектра. Единственным изменением глазного дна может быть неравномерная пигментация сетчатки в области желтого пятна. Эти побочные эффекты обычно носят обратимый характер и исчезают после отмены препарата.

Со стороны электролитного баланса: гипомагниемия, гипокальциемия и гипокалиемия. Гипомагниемия и/или гипокальциемия могут проявляться клинически повышенной мышечной чувствительностью или судорогами, тремором, карпопедальным спазмом (судороги в кистях и стопах) и/или тетанией. Возможна гипонатриемия, обусловленная синдромом неадекватной продукции антидиуретического гормона.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: инфаркт миокарда, инсульт, артериит сосудов головного мозга, аритмии, брадикардия, тахикардия, тромботическая микроангиопатия, ортостатическая гипотензия.

Прочие: гиперурикемия, незначительная алопеция, миалгия, лихорадка, и десневая линия платины.

Есть сообщения о возникновении синдрома Рейно при терапии комбинацией блеомицина и винбластина с или без цисплатина.

При попадании препарата под кожу возможно развитие флебита, воспаления подкожной клетчатки и некроза кожи.

Отмечены случаи нарушения сперматогенеза и азооспермии.

Передозировка
Основными ожидаемыми осложнениями передозировки являются нарушения функции почек, печени, нарушения зрения (включая отслойку сетчатки) и слуха (глухота), выраженная миелосупрессия, неукротимая рвота и/или тяжелый неврит. При передозировке возможен летальный исход.
Антидот к цисплатину неизвестен. Лечение симптоматическое. Частичный эффект может быть достигнут с помощью гемодиализа, проведенного в течение первых трех часов после передозировки.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия
Одновременное или последовательное применение цисплатина с антибиотиками-аминогликозидами (гентамицин, канамицин, стрептомицин) или с другими потенциально нефротоксичными (например, амфотерицин В) и ототоксичными препаратами (например, «петлевые» диуретики такие как фуросемид, клопамид, этакриновая кислота) может потенцировать его нефротоксическое и ототоксическое действие.

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

Особые указания
Введение препарата Диспланор следует осуществлять под контролем врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.
Мужчины и женщины детородного возраста во время лечения препаратом Диспланор должны использовать надежные методы контрацепции.
Больные на фоне лечения препаратом Диспланор периодически должны осматриваться неврологом. При явных симптомах токсического действия на центральную нервную систему терапию препаратом Диспланор 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 Диспланор необходимо периодически проводить общий анализ крови с определением содержания лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина. Также необходимо контролировать функциональную работу почек и печени, а также концентрацию электролитов в сыворотке крови.

При применении препарата Диспланор должны соблюдаться все обычные инструкции, принятые для применения цитотоксических препаратов.
В случае возникновения анафилактических или анафилактоидных реакций следует немедленно прекратить введение и приступить к соответствующей терапии. В некоторых случаях при введении солей платины сообщалось о возникновении перекрестных аллергических реакциях.
В случае попадания препарата в глаза их необходимо немедленно промыть большим количеством воды или 0,9% раствором натрия хлорида. В случае попадания препарата на кожу необходимо немедленно промыть место соприкосновения с препаратом большим количеством воды. В случае вдыхания препарата или попадания его в рот необходимо немедленно обратиться к врачу.
Приготовленный раствор цисплатина следует защищать от воздействия света и хранить при температуре 15-25°С в течение 24 часов. Нельзя помещать раствор в холодильник, охлаждение может привести к выпадению осадка. Неиспользованный раствор следует уничтожить.

Влияние на способность управлять автомобилем и работу с механизмами
Цисплатин не оказывает прямого влияния на способность управлять автомобилем и работу с механизмами. Однако побочные эффекты со стороны центральной нервной системы и со стороны органов чувств могут снизить быстроту психомоторных реакций, что может повлиять на способность управления автомобилем и работу с механизмами.

Форма выпуска
Концентрат для приготовления раствора для инфузий и внутрибрюшинного введения 1 мг/1 мл. По 10 мг/10 мл или 50 мг/50 мл в стеклянном флаконе, герметично укупоренном бромбутиловой резиновой пробкой с силикатным наполнителем и обкатанным алюминиевым колпачком с полипропиленовым диском желтого цвета.
По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения
Список А.
При температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности
18 месяцев.
Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Производитель:
АО «Актавис Групп», Исландия,
произведено «С.К. СИНДАН-ФАРМА С.Р.Л.»,
11й Йон Михалаче бульвар, сектор 1,
011171 Бухарест, Румыния

Претензии потребителей направлять по адресу:
ООО «Актавис»:
127018, г. Москва, ул. Сущевский Вал, д. 18
Тел. 644-44-14 Факс. 644-44-24

Координатор медицинского отдела
ООО «Актавис» Вахнина Е. В.

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕНОНСИРОВАНИЕ ДАННОЙ
ЧАСТИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 9

44439