ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ПЛАТИДИАМ (Platidiam)

Регистрационный номер:
Торговое название: Платидиам
Международное непатентованное название: цисплатин (cisplatin)

Лекарственные формы
лиофилизат для приготовления раствора для инфузий и внутрибрюшинного введения;
концентрат для приготовления раствора для инфузий и внутрибрюшинного введения

Состав
1 флакон с лиофилизатом содержит:
активное вещество: цисплатин 10 мг или 25 мг или 50 мг.
вспомогательные вещества: маннитол, натрия хлорид, хлористоводородная кислота.
В 1 мл концентрата для приготовления раствора содержится:
активное вещество: цисплатин 0,5 мг.
вспомогательные вещества: натрия хлорид, кислота хлористоводородная или натрия гидроксид для коррекции pH раствора, вода для инъекций.

Описание
Лиофилизат - желтоватая пористая масса, легко распадающаяся в порошок, полностью растворимая в воде.
Концентрат для приготовления раствора - прозрачный раствор со слегка желтоватым оттенком.

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

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Платидиам (цис-диаминдихлорплатина) представляет собой противоопухолевый препарат, содержащий тяжелый металл платину.
Платидиам 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.

Фармакокинетика
После быстрой внутривенной инфузии (15 мин – 1 час) появление цисплатина в плазме крови и пик его концентрации определяется немедленно после введения. 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. 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 платино-содержащие метаболиты.
Период полувыведения общей платины носит очень широкую индивидуальную вариабельность и колеблется в пределах 2-72 часа у здоровых людей, и 1-240 часов при выраженной почечной недостаточности. Цисплатин выводится преимущественно с мочой. Цисплатин может выводиться из системного кровотока путем диализа, но только в течение первых 3 часов после введения препарата.

Показания к применению
Платидиам, обычно в составе схем комбинированной химиотерапии, широко применяется при лечении следующих солидных опухолей:

- *Герминогенные опухоли женщин и мужчин*
- *Рак яичников и яичка*
- *Рак легкого*
- *Опухоли головы и шеи*

Кроме того, Платидиам обладает противоопухолевой активностью при следующих видах опухолей:

- *Рак шейки матки*
- *Рак мочевого пузыря*
- *Остеосаркомы*
- *Меланома*
- *Нейробластома*
- *Рак пищевода*

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к цисплатину или другим соединениям, содержащим платину, а также к любому составному компоненту препарата.
- Нарушение функции почек (уровень креатинина в сыворотке более 115 мкмоль/литр);
- Выраженное угнетение костномозгового кроветворения;
- Сердечная-сосудистая 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, угнетение костномозгового кроветворения (в т.ч. на фоне предшествующей лучевой или химиотерапии), полиневрит.

Способ применения и дозы

Платидиам 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.

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

Платидиам 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 нефротоксического действия препарата проводят гидратацию. Перед введением Платидиама внутривенно капельно вводится до 2-х литров жидкости (0,9% раствор натрия хлорида или 5 % раствор декстрозы). После окончания инфузии 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).

Платидиам 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.

Платидиам разбавляют в 0,9% растворе натрия хлорида до концентрации 1 мг/1 мл. Лиофилизат Платидиама предварительно следует растворить в 10-25 мл воды для инъекций.

Не использовать для разбавления Платидиама раствор декстрозы (глюкозы).

Примечание: Так как алюминий реагирует с цисплатином и инактивирует его, а также вызывает образование осадка, очень важно при приготовлении и при введении Платидиама 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 Платидиама). Поражения почек, которые сопровождаются повреждением почечных канальцев, могут впервые выявляться на второй неделе после введения дозы и проявляться повышением уровня 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 Платидиама.

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 незначительные и транзиторные повышения уровня АСТ и АЛТ 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). Самые низкие уровни лейкоцитов и тромбоцитов, как правило, выявляются примерно через 2 недели; их исходный уровень у большинства пациентов восстанавливается в течение 4 недель. Также может наблюдаться анемия.

Со стороны системы слуха: 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 ЦНС и периферической нервной системы. Периферические нейропатии возникают не часто. 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 автономная нейропатия). Лечение следует прекратить при первом появлении этих симптомов.

Со стороны иммунной системы: иногда отмечаются аллергические реакции, проявляющиеся в виде покраснения и отека лица, свистящих хрипов в легких, тахикардии и снижения артериального давления. Эти реакции могут возникать в течение нескольких минут после начала введения цисплатина. В редких случаях могут наблюдаться крапивница и пятнисто-папулезная кожная сыпь.

Со стороны системы 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 нерегулярная пигментация сетчатки в области желтого пятна.

Эти побочные эффекты обычно носят обратимый характер и исчезают после отмены препарата.

Нарушения 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.

Прочие: нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, аритмии, ортостатическая гипотензия, тромботическая микроангиопатия и т.д.), гиперурикемия, незначительная алопеция, миалгия, лихорадка и десневая линия платины.

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 не известен. 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 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.

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 дозировки этих препаратов, чтобы контролировать гиперурикемию и приступы подагры.

Особые указания

- Введение Платидиама следует осуществлять под контролем врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.
- Мужчины и женщины детородного возраста во время лечения Платидиамом должны использовать надежные методы контрацепции.
- Больные на фоне лечения Платидиамом периодически должны осматриваться невропатологом. При явных симптомах токсического действия на ЦНС терапию Платидиамом 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 дозировки или отмена терапии.
- В процессе лечения Платидиамом необходим периодический анализ крови, определение содержания лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, форменных элементов крови, почечных и печеночных функциональных тестов, а также уровня электролитов в сыворотке крови.

- При применении Платидиама должны соблюдаться все обычные инструкции, принятые для применения цитотоксических препаратов.
- 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.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий и внутрибрюшинного введения.

По 10 мг, 25 мг и 50 мг активного вещества во флаконах коричневого стекла, укупоренных резиновыми пробками с алюминиевыми колпачками и полипропиленовыми крышками.

По 10 флаконов (*10 мг*), по 5 флаконов (*25 мг*), по 1 флакону (*50 мг*) вместе с инструкцией по применению помещены в картонную пачку.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий и внутрибрюшинного введения.

По 10 мг/20 мл, 25 мг/50 мл и 50 мг/100 мл во флаконах коричневого стекла, укупоренных резиновыми пробками с алюминиевыми колпачками и полипропиленовыми крышками.

По 10 флаконов (по 20 мл), 5 флаконов (по 50 мл), 1 флакону (по 100 мл) вместе с инструкцией по применению помещены в картонную пачку.

Условия хранения

Лиофилизат и приготовленный раствор - в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Концентрат для приготовления раствора - в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С;

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности:

Лиофилизат - 3 года, приготовленный раствор – 24 часа.

Концентрат для приготовления раствора – 2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

ПЛИВА - Лахема А.О.

Карасек 1, 62133 Брно, Чешская Республика

Претензии потребителей направлять по адресу представительства в РФ

Представительство компании «Плива Хрватска д.о.о.»

117418 г. Москва, ул. Новочеремушкинская, д. [illegible]

тел. (495) 937-23-20; факс (495) 937-23-21

Представитель фирмы Н.А. Кузнецова

И.о. Директора [illegible] А.Н. Васильев