

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 11-7373/16.05.09

637/08-07.03 *Миле*

1. Търговско име на лекарствения продукт  
PLATIDIAM 10

2. Количествен и качествен състав

PLATIDIAM 10 съдържа 10.0 mg cisplatin (cisplatin, cis-DDP).

3. Лекарствена форма

Прах за инжекционен разтвор.

4. Клинични данни

4.1. Показания

PLATIDIAM 10 е цитостатик с широк спектър на действие, използван самостоятелно и най-често при комбинирана терапия при тумори на тестисите и яйчниците, особено в комбинация с Vinblastin, Bleomycin, Etoposide и Doxorubicin и при лечение на тумори в областта на урогениталните органи, тумори на главата и шията, белите дробове и гастроинтестиналния тракт.

4.2. Дозировка и начин на употреба

PLATIDIAM 10 се употребява изключително под формата на бавна капкова интравенозна инфузия. PLATIDIAM 10 се употребява обикновено в дози от 80 – 120 mg/m<sup>2</sup> въведен еднократно или разделен на 5 дози, които се прилагат в 5 последователни дни, както при моно, така и при комбинираната химиотерапия. Интервалът между терапевтичните курсове е от 3 до 4 седмици. Общата доза цисплатин се разпределя равномерно в 1500 до 2000 ml разтвор за инфузия, съдържащ хлорни йони например Ringer ½ или физиологичен разтвор (NaCl 0,9%). На хидратацията с форсирана диуреза се основава безопасната употреба на лекарствения продукт PLATIDIAM 10.

Препоръчва се следната схема за капкова интравенозна инфузия.

Предварителна хидратация с 500 до 1000 ml 5% глюкозен разтвор от 1 до 2 часа, прилагане на PLATIDIAM 10 в 1500 до 2000 ml Ringer ½ или физиологичен разтвор (NaCl 0,9%) от 1 до 4 часа, 100 ml от 15%

манитол за половин час и хидратация след приключване на вливането на цисплатин с 500 ml 5% глюкозен разтвор за 1 час. PLATIDIAM 10 може да се прилага при деца от 6 месечна възраст нагоре. Употребата при децата се извършва по модифицирани схеми.

#### **4.3. Противопоказания**

PLATIDIAM 10 е противопоказан при болни с бъбречна недостатъчност; с подтисната функция на костния мозък; със сърдечносъдова недостатъчност; и при болни, при които са се проявили алергични реакции през време на предходно приложение на цисплатин; при бременни и кърмачки.

#### **4.4. Специални предупреждения за употреба**

PLATIDIAM 10 трябва да се прилага само от квалифициран лекар, който има опит с употребата на лекарствени продукти съдържащи цисплатин.

Тъй като PLATIDIAM 10 не съдържа консерванти, разтварянето и подготовката на развора за инфузия трябва да се прави непосредствено преди употреба. Приготвеният разтвор трябва да бъде на защитено от светлина място по време на употребата му.

#### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

Едновременната употреба на цисплатин и на други цитостатици може да потенцира миелотоксичния ефект на лекарствения продукт. PLATIDIAM 10 не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти с нефротоксичен и ототоксичен ефект, като аминогликозидни антибиотици (Gentamicin), цефалоспоринови антибиотици (Cefalotin, Kefadim) или сулфонамиди (Furosemid).

#### **4.6. Бременност и кърмене**

PLATIDIAM 10 е противопоказан по време на бременността. При предклиничните тестове върху животни е било установено ембриотоксично и тератогенно влияние на цисплатин. Поради възможността от преминаването на PLATIDIAM 10 в майчиното мляко, употребата му по време на кърмене е противопоказана.

Болните в репродуктивна възраст (мъже и жени) трябва да бъдат информирани от лекуващия лекар за възможните рискове в случай на забременяване (генотоксичност, ембриотоксичност, тератогенен ефект) по време на химиотерапията с цисплатин и до 6 месеца след нейната употреба.

#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Способността за шофиране и работа с машини, може да бъде повлияна от нежеланите лекарствени реакции на цисплатин. Болните, които не са настанени в болница трябва да бъдат предупредени от лекуващия лекар за възможността от понижено внимание и да бъдат много внимателни при шофиране и работа с машини.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-важната нежелана лекарствена реакция е нефротоксичността, която се дължи на натрупване на лекарствения продукт и е в зависимост от използваната доза. Появява се през втората седмица от започване на инфузията и се изяснява с повишени стойности на уреята и на креатинина в плазмата, като и с намаляване на креатининовия клирънс. В повечето случаи тези промени са обратими.

Посредством хидратация и форсирана диуреза с манитол, се намалява нефротоксичността и се дава възможност за употреба на по-високи дози при добра поносимост.

Други нежелани лекарствени реакции са:

- миелосупресията, която в повечето случаи е лека и обратима и зависи от дозата;
- ототоксичност (увреждане на слуховия апарат) се появява при около 30% от болните, преди всичко при децата, с прояви на звънтене (tinnitus) и увреждане на слуха, особено в областта на високите честоти;
- невротоксичност, особено след повторна употреба на лекарствения продукт, като в този случай се наблюдават периферни невропатии.

Почти при всички болни от 1 до 4 часа, след прилагане на лекарствения продукт се наблюдават гадене и повръщане. Продължителността им е до 24 часа, но могат и да продължат до няколко дни.

Тези нежелани лекарствени реакции могат да бъдат успешно намалени чрез премедикация с антиеметици, антагонисти на серотонинови 5-HT<sub>3</sub> рецептори, например лекарствения продукт ZOFTRAN (ondasetron), KYTRIL (granisetron) или NOVOBAN (tropisetron).

При около 30% от болните се наблюдава хиперурукемия, която е най-изразена на третия до петия ден от употребата на цисплатин. За лечение и профилактика на тази нежелана лекарствена реакция могат да бъдат приложени, лекарствени продукти, инхибиращи образуването на пикочна киселина (Allopurinolum). Хепатотоксичността се проявява с обратимо повишаване на трансaminaзите.

Описани са и случаи на хипокалцемия и промени в нивото на магнезия, дължащи се на повишените загуби на магнезий вследствие увреждането на тубулите. Клинично това се проявява чрез спазми на мускулите и тетания.

В някои случаи, непосредствено след започване на лечението, може да се появи анафилактична реакция, изразена с тахикардия, понижаване на кръвното налягане, недостиг на въздух или отток на лицето. Тази реакция може да се овладее с прилагането на адреналин, кортикостероиди и антихистаминни.

При увеличение на нежеланите лекарствени реакции е необходим индивидуален подход. Дозата трябва да се намали или лечението да се преустанови.

#### 4.9. Предозиране

В случай на предозиране се препоръчва симптоматична терапия.

### 5. Фармакологични данни

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

Цитостатик.

Лекарственото вещество на лекарствения продукт PLATIDIAM 10 е cis-diamin-dichloroplatin (II) комплекс (cisplatin, cis-DDP) в който централният атом на двувалентната платина е заобиколен от два хлорни йони и две молекули амоняк в "cis" позиция.

Механизмът на действие на PLATIDIAM 10 е подобен на този на бифункционалните алкилиращи агенти. Инхибирането на синтезата на ДНК е в резултат на образуването на междуверижни и вътрешноверижни връзки (cross-linking). Крайният ефект е инхибиране на репродукцията на ДНК. Действието на PLATIDIAM 10 е неспецифично по отношение на клетъчния цикъл и повлиява клетките в фазата S. Подобно на повечето цитостатици подтилка определени имунни процеси, но стимулира цитотоксичността на макрофагите.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на лекарствения продукт PLATIDIAM 10 има определени специфични особености, произтичащи от високата реактивност на лекарственото вещество, което след взаимодействие с елементите на биологичната среда образува различни видове ниско и високомолекулярни метаболити. След интравенозното приложение на лекарствения продукт, цисплатин бързо се разпределя в тъканите, като в някои органи (бъбреци, черен дроб, яйчници, тестиси) се концентрира във високи нива. Равновесие между тъканите и телесните течности настъпва за няколко часа след приключване на инфузията. Платината се отделя чрез урината двуфазно. През първите 24 часа се отделя около  $\frac{1}{4}$  от употребеното количество.

Във водния разтвор, особено при алкално рН настъпва хидролиза. Скоростта ѝ може да бъде намалена от по-високата концентрация на хлорни йони. Затова при инфузионната терапия се използва физиологичен разтвор или разтвор Ringer вместо 5% глюкозен разтвор. Освен хидролиза във водния разтвор може да настъпи промяна на цисплатин на транс-изомер, който няма антитуморен ефект, но се характеризира с висок мутагенен ефект. Този процес може да бъде ускорен от светлината. Това обяснява защо е необходимо да се съхраняват приготвените разтвори на защитено от светлина място.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Острата токсичност на лекарствения продукт PLATIDIAM 10 е била изследвана върху мишки и плъхове. Като сравняващ стандарт е бил използван лекарствения продукт Cisplatyl (Rhone – Poulec Roger, Bellon. Разликите между двата лекарствени продукти са незначителни.

Токсичността на цисплатин при повторна употреба е била изследвана върху плъхове и кучета. Наблюдавано е потискане на хематопоезата, като промените в кръвната картина не са застрашавали живота. При здрави кучета не са били наблюдавани значителни клинични промени, но при кучета с изразени бъбречни увреждания преди опита, влошаването на бъбречната недостатъчност води до смърт. Аутопсията потвърди изразени патологични промени само в органите на умрелите животни (хеморагии, гломерулонефрит, чернодробна дистрофия). Проследяването на промените в биохимичните и хематологичните

параметри показва, че първоначалното намаление на стойностите на тези параметри е било обратимо.

Поради това, че нефротоксичността на цисплатин при хора е основната нежелана лекарствена реакция, зависеща от дозировката, са проведени изследвания върху прасета. Изследването е насочено към проследяване на степента на бъбречното увреждане в зависимост от дозата на цисплатин, начина на употреба и хидратационния режим. Потвърдено е, че хидратационният режим има по-голямо значение за запазване на туболарния епител, отколкото общата доза на цисплатин и начина на нейната употреба. Цитогинетичните изследвания "in vitro" върху лимфоцитите от човешката периферна кръв са потвърдили, че цисплатин има значителни мутагенни ефекти и дори в дози с една степен по-ниски от колкото са терапевтичните.

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1. Списък на помощните вещества и техните количества**

натриев хлорид 90,0 mg (sodium chloride 90,0 mg)

манитол 100,0 mg (mannitol 100,0 mg)

хлороводородна киселина 25% до pH 4,5–6,5 (hydrochloric acid 25% ad pH 4,5-6,5)

### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

Лекарственият продукт PLATIDIAM 10 трябва да се съхранява на защитено от светлина място. Подготвените разтвори за инфузия трябва да се употребят в същия ден и трябва да се прилагат на защитено от светлина място.

Платиновите цитостатици не трябва да са в контакт с метал и сяра.

### **6.3. Срок на годност**

36 месеца.

Химическата и физическата стабилност след разтваряне във вода за инжекции или в разтвори за инфузия (физиологичен разтвор NaCl 0,9%, Ringer) е непроменена за 24 часа при температура до 25° C на защитено от светлина място. От микробиологична гледна точка, лекарствения продукт, трябва да бъде употребен веднага след разтварянето му.

**6.4. Специални условия на съхранение**

Лекарственият продукт PLATIDIAM 10 трябва да се съхранява в оригинална опаковка при температура до 25° C на защитено от светлина място.

**6.5. Данни за опаковката**

Първична опаковка на лекарствения продукт PLATIDIAM 10 – стъклен кафяв флакон, затворен с гумена тапа (bromobutyl or chromobutyl), алуминиева капачка и защитен с полипропиленова обвивка.

Оригинална опаковка – картонена кутия с 10 флакона и листовка за употреба.

**6.6. Препоръки при употреба**

Един флакон от лекарствения продукт PLATIDIAM 10 се разтваря с прибавяне на 10 ml вода за инжекционен разтвор. След разтварянето на праха се получава еднакъв разтвор, съдържащ 1mg/1 ml от лекарственото вещество (цисплатин).

Разтворите допълнително се разреждат в 1500 до 2000 ml за инфузия с физиологичен разтвор NaCl 0,9% или Ringer.

**7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба.**

PLIVA – Lachema a.s.

Karásek 1

621 33 Brno

Czech Republic

**8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ**

**9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт**

1990 г.

**10. Дата на актуализация на текста**

2002 г.