

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PLATAMINE 10 mg Polvere per soluzione iniettabile
PLATAMINE 25 mg Polvere per soluzione iniettabile
PLATAMINE 50 mg Polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

PLATAMINE 10 mg Polvere per soluzione iniettabile
Ogni flacone da 10 mg contiene: cisplatino 10 mg.
Eccipiente con effetti noti: sodio.

PLATAMINE 25 mg Polvere per soluzione iniettabile
Ogni flacone da 25 mg contiene: cisplatino 25 mg.
Eccipiente con effetti noti: sodio.

PLATAMINE 50 mg Polvere per soluzione iniettabile
Ogni flacone da 50 mg contiene: cisplatino 50 mg.
Eccipiente con effetti noti: sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

PLATAMINE ha dimostrato elevata attività antitumorale sia come singolo agente, sia in combinazione con altri farmaci antitumorali specialmente nei tumori del testicolo e dell'ovaio.

Usato in polichemioterapia PLATAMINE si è dimostrato efficace contro altri tumori solidi: carcinoma della testa e del collo, della prostata e della vescica.

Dati preliminari indicano che PLATAMINE è attivo anche nei sarcomi, linfomi, cancro polmonare, cancro esofageo, cancro della tiroide, neuroblastoma e melanoma maligno.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Quando usato in monochemioterapia i due schemi più comunemente seguiti prevedono l'iniezione endovenosa, preferibilmente per infusione lenta (6 ore), di una dose unica di 50-100 mg/m² ogni 3-4 settimane, oppure di 15-20 mg/m² al giorno per 5 giorni consecutivi ogni 3-4 settimane. Nei pazienti con ridotta funzionalità renale o depressione midollare si useranno dosi più basse.

Nel caso di impiego in associazione con altri farmaci antitumorali, le dosi devono essere opportunamente vagliate.

Modo di somministrazione

PLATAMINE deve essere disciolto in acqua per preparazioni iniettabili in modo da ottenere una soluzione contenente 1 mg/ml di farmaco: tale soluzione deve essere diluita in almeno 500 ml di soluzione fisiologica salina.

PLATAMINE viene somministrato dopo idratazione del paziente per ridurre la nefrotossicità. Diversi autori hanno impiegato a questo scopo anche il mannitolo per infusione.

Il paziente può essere idratato con una infusione intravenosa di 2 litri di glucosio al 5% in soluzione salina da 1/2 a 1/3 Normale, per 2-4 ore. E' consigliabile continuare una adeguata idratazione per tutte le 24 ore successive alla somministrazione del farmaco. La quantità totale di liquidi da introdurre per ogni singolo trattamento, varia a seconda della modalità di somministrazione.

Durante la fleboclisi, il flacone deve essere mantenuto al riparo dalla luce. Poiché PLATAMINE a contatto con l'alluminio si degrada, non si devono usare apparecchiature contenenti tale metallo.

4.3 Controindicazioni

PLATAMINE è controindicato nei pazienti con storia di ipersensibilità al principio attivo o ad altri medicinali contenenti platino o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

PLATAMINE è controindicato in pazienti con mielosoppressione, in pazienti disidratati e quelli con precedenti problemi di disfunzione renale o con problemi all'udito in quanto cisplatino è nefrotossico e neurotossico (in particolare ototossico) e durante la gravidanza o l'allattamento.

Tali tossicità possono essere cumulative se queste problematiche sono pre-esistenti la somministrazione.

Le pazienti che assumono cisplatino non devono allattare.

La contemporanea somministrazione di vaccino per la febbre gialla è controindicata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

PLATAMINE deve essere somministrato sotto il controllo del medico specialista in chemioterapia antitumorale, esclusivamente in centri specializzati e opportunamente attrezzati.

Il cisplatino reagisce con l'alluminio per formare un precipitato nero di platino. Tutti i set per infusione, aghi, cateteri e siringhe contenenti alluminio devono essere evitati.

PLATAMINE deve essere somministrato sotto stretto controllo di un medico qualificato, specialista nell'uso di agenti chemioterapici.

Un controllo e una gestione appropriata del trattamento e delle sue complicazioni sono possibili solo a fronte di una diagnosi adeguata e di esatte condizioni di impiego.

1) Nefrotossicità

Prima dell'inizio della terapia e ad ogni ciclo è necessario valutare la funzionalità renale mediante controlli di azotemia, creatinemia e, in particolare, della clearance della creatinina. E' opportuno inoltre controllare la diuresi e la concentrazione degli elettroliti del siero, compresa la magnesemia. La tossicità renale si aggrava con il ripetersi dei cicli di trattamento. La funzionalità renale deve ritornare alla norma prima di somministrare la dose successiva.

Al fine di minimizzare il rischio di nefrotossicità, si consiglia di idratare il paziente prima e dopo il trattamento con il Platamine (vedere paragrafo 4.2).

Il cisplatino causa grave nefrotossicità cumulativa. Un'escrezione di urina di 100 ml/h o maggiore tende a minimizzare la nefrotossicità di cisplatino. Questo si può realizzare con un'idratazione preventiva di 2 litri di un'appropriata soluzione endovenosa, e da una simile idratazione post infusione (si raccomandano 2500 ml/m²/24h). Se l'idratazione massiccia è insufficiente a mantenere adeguata l'escrezione di urina, può essere somministrato un diuretico osmotico (ad esempio mannitolo).

2) Neuropatie

Sono stati segnalati casi gravi di neuropatie. Queste neuropatie possono essere irreversibili e possono manifestarsi con parestesia, areflessia e perdita propriocettiva e una sensazione di vibrazioni. E' stata riportata anche la perdita della funzione motoria. Un esame neurologico deve essere effettuato ad intervalli regolari.

3) Ototossicità

Dosi elevate possono essere ototossiche; è consigliabile valutare la capacità uditiva prima e a intervalli regolari durante la terapia. Ototossicità è stata osservata fino al 31% dei pazienti trattati con una singola dose di cisplatino di 50 mg/m², e si manifesta con tinnito e/o perdita dell'udito nella gamma di frequenza elevata (da 4000 a 8000Hz). Occasionalmente si può verificare una diminuzione della capacità di percepire i toni di una conversazione. L'effetto ototossico può essere più pronunciato nei bambini che ricevono cisplatino. La perdita dell'udito può essere unilaterale o bilaterale e tende a diventare più frequente e grave con dosi ripetute; tuttavia, raramente è stata segnalata sordità dopo la dose iniziale di cisplatino. L'ototossicità può essere aumentata da una precedente irradiazione cranica simultanea e

può essere collegata al picco della concentrazione plasmatica del cisplatino. Non è chiaro se l'ototossicità indotta da cisplatino sia reversibile.

Prima di iniziare la terapia e prima di successive dosi di cisplatino deve essere eseguito un controllo accurato tramite audiometria. E' stata riportata anche tossicità vestibolare (vedere paragrafo 4.8).

4) Fenomeni allergici

Come con gli altri prodotti a base di platino, si possono verificare reazioni di ipersensibilità che appaiono nella maggior parte dei casi durante l'infusione, e richiedono la sospensione dell'infusione e un appropriato trattamento sintomatico. Reazioni crociate, talvolta fatali, sono state riportate con tutti i composti del platino (vedere paragrafi 4.8 e 4.3).

5) Funzione epatica e conta ematologica

La conta ematologica e la funzione epatica devono essere controllate a intervalli regolari.

6) Potenziale cancerogeno

Negli esseri umani, in rari casi la comparsa di leucemia acuta ha coinciso con l'utilizzo di cisplatino, che era in genere associato con altri agenti leucemogeni.

Il cisplatino è un agente mutageno nei batteri e provoca aberrazioni cromosomiche in colture su cellule animali. La cancerogenicità è possibile, ma non è stata dimostrata. Il cisplatino è teratogeno ed embriotossico nei topi.

7) Reazioni nel sito di iniezione

Durante la somministrazione di cisplatino possono verificarsi reazioni nel sito di iniezione. Data la possibilità di stravasamento, si raccomanda di controllare attentamente il sito di infusione per la possibilità d'infiltrazione durante la somministrazione del farmaco. Al momento, non si conosce un trattamento specifico per le reazioni da stravasamento.

8) Mielotossicità

La mielotossicità è dose dipendente; è necessario controllare frequentemente la crasi ematica mediante conteggio di eritrociti, leucociti e piastrine.

9) Neurotossicità

La possibile neurotossicità da PLATAMINE richiede esami neurologici regolari.

10) Reazioni di tipo anafilattico

Le reazioni di tipo anafilattico possono essere controllate con antistaminici, adrenalina e/o glicocorticoidi.

Periodicamente occorre controllare la funzionalità epatica.

11) Effetti immunosoppressori/Aumentata suscettibilità alle infezioni

La somministrazione di vaccini vivi o vivi attenuati in pazienti immunocompromessi dagli agenti chemioterapici incluso il cisplatino, possono determinare infezioni serie o fatali. La vaccinazione con un vaccino vivo deve essere evitata nei pazienti che assumono cisplatino. I vaccini uccisi o inattivati possono essere somministrati; tuttavia, la risposta a tali vaccini potrebbe essere ridotta.

Avvertenze

Questo agente citostatico ha mostrato una tossicità più marcata di quanto di solito si osserva in chemioterapia antineoplastica. La tossicità renale, che è cumulativa, è grave e richiede particolari precauzioni durante la somministrazione (vedere paragrafi 4.8 e 4.2).

Nausea e vomito possono essere intensi e richiedono un adeguato trattamento antiemetico.

Deve essere esercitata una stretta sorveglianza relativamente a reazioni di ototossicità, mielodepressione e reazioni anafilattiche (vedere paragrafo 4.8).

Preparazione della soluzione endovenosa

Avvertenze

Come con tutti gli altri prodotti potenzialmente tossici, sono essenziali precauzioni quando si maneggia la soluzione di cisplatino. In caso di esposizione accidentale al prodotto sono possibili lesioni cutanee. Si consiglia di indossare guanti. Nel caso in cui la soluzione di cisplatino entrasse in contatto con la pelle o le mucose, lavare la pelle o le mucose energicamente con acqua e sapone. Si raccomanda di adeguarsi alle procedure appropriate per la manipolazione e l'eliminazione degli agenti citostatici.

Prima di somministrare la soluzione al paziente, verificare la limpidezza della soluzione e l'assenza di particelle.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

Questo medicinale contiene 13,9 mmol (o 318,8 mg) di sodio per dose.

Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Farmaci potenzialmente nefrotossici o ototossici, quali gli antibiotici aminoglicosidici o i diuretici dell'ansa, possono aggravare gli effetti nefrotossici ed ototossici del cisplatino.

PLATAMINE può essere opportunamente associato ad altri farmaci antineoplastici. Tuttavia è sconsigliabile mescolare contemporaneamente più farmaci nella stessa siringa.

Sostanze nefrotossiche

La somministrazione concomitante di medicinali nefrotossici (ad esempio cefalosporine, aminoglicosidi, amfotericina B o mezzi di contrasto) o ototossici (ad esempio aminoglicosidi) potenzia l'effetto tossico del cisplatino sui reni. Durante o dopo il trattamento con cisplatino si raccomanda cautela con sostanze eliminate prevalentemente per via renale, come ad esempio agenti citostatici come la bleomicina e il metotrexato, a causa della potenziale riduzione dell'eliminazione renale.

La tossicità renale di ifosfamide può essere maggiore se usato in combinazione con cisplatino o in pazienti che in precedenza hanno ricevuto cisplatino.

In alcuni casi, dopo il trattamento con cisplatino in combinazione con bleomicina ed etoposide, è stata riscontrata una riduzione dei valori di litio del sangue. Si raccomanda pertanto di monitorare i valori di litio.

Sostanze ototossiche

La somministrazione concomitante di sostanze ototossiche (ad esempio aminoglicosidi, diuretici dell'ansa) potenzia l'effetto tossico del cisplatino sulla funzione uditiva. Fatta eccezione per i pazienti trattati con dosi di cisplatino superiore a 60mg/m², la cui secrezione urinaria è inferiore a 1000 ml per 24 ore, non dovrebbe essere applicata nessuna diuresi forzata con diuretici dell'ansa considerando i possibili danni per l'apparato renale e l'ototossicità.

Ifosfamide può aumentare la perdita dell'udito a causa di cisplatino.

Vaccini vivi attenuati

Il vaccino contro la febbre gialla è strettamente controindicato a causa del rischio di malattia sistemica fatale da vaccinazione (vedere paragrafo 4.3). In considerazione del rischio di malattia generalizzata, si consiglia di utilizzare un vaccino inattivato, se disponibile.

Anticoagulanti orali

In caso di utilizzo contemporaneo di anticoagulanti orali, si consiglia di controllare regolarmente l'INR.

Antistaminici, fenotiazine e altro

L'uso contemporaneo di antistaminici, buclizina, ciclizina, loxapina, meclozine, fenotiazine, tioxanteni o trimetobenzamidi può mascherare i sintomi di ototossicità (come vertigini e tinnito).

Sostanze antiepilettiche

Le concentrazioni sieriche di farmaci anticonvulsivanti possono rimanere a livelli subterapeutici durante il trattamento con cisplatino.

Combinazione piridossina + altretamina

Durante uno studio randomizzato del trattamento del carcinoma ovarico avanzato, il tempo di risposta è stato sfavorevolmente influenzato quando piridossina è stata usata in combinazione con altretamina (Esametilmelamina) e cisplatino.

Paclitaxel

Il trattamento con cisplatino prima di un'infusione di paclitaxel potrebbe ridurre la clearance del paclitaxel del 33% e quindi intensificare la neurotossicità.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

E' possibile che PLATAMINE abbia influenza sulla fertilità maschile e femminile.

Gravidanza

Il cisplatino ha dimostrato di essere mutagenico nelle colture batteriche e produce alterazioni cromosomiche nelle colture tissutali di cellule animali. Nei topi, il cisplatino ha azione teratogena ed embriotossica; pertanto, non è raccomandata la somministrazione di questo prodotto in donne gravide. Le donne in età fertile devono utilizzare adeguate misure contraccettive e la somministrazione del cisplatino va effettuata solo nei casi in cui i potenziali benefici superino i rischi di tale terapia. Nel caso di pazienti che restino gravide durante la terapia con il cisplatino, esse dovranno essere informate dei rischi per il feto.

Il cisplatino può essere tossico per il feto quando somministrato ad una donna incinta.

Durante il trattamento con cisplatino e per almeno i successivi 6 mesi, devono essere intraprese misure appropriate per evitare la gravidanza; questo vale per i pazienti di entrambi i sessi.

E' raccomandata una consulenza genetica se il paziente desidera avere figli dopo la cessazione del trattamento.

Dal momento che un trattamento con cisplatino può causare sterilità irreversibile, si raccomanda che gli uomini che desiderino diventare padri in futuro, chiedano consiglio sulla crioconservazione di sperma prima del trattamento.

Allattamento

Il cisplatino viene escreto nel latte materno. I pazienti trattati con cisplatino non devono allattare.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, il profilo degli effetti indesiderati (come nefrotossicità) può influenzare la capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati dipendono dalla dose utilizzata e possono avere effetti cumulativi.

Gli eventi avversi più frequentemente riportati (> 10%) per cisplatino sono stati quelli ematologici (leucopenia, trombocitopenia e anemia), gastrointestinali (anoressia, nausea, vomito e diarrea), disturbi dell'udito (compromissione dell'udito), disturbi renali (insufficienza renale, nefrotossicità, iperuricemia) e febbre.

Gravi effetti tossici sui reni, midollo osseo e l'udito sono stati riportati fino a circa un terzo dei pazienti trattati con una singola dose di cisplatino; gli effetti sono generalmente correlati alla dose e cumulativi.

Ototossicità può essere più grave nei bambini.

Le frequenze sono definite utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rari ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1000$); molto raro ($\leq 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione sistema ed organo	per	Frequenza	Termine MedDRA
<i>Infezioni e infestazioni</i>		Non nota	Infezione ^a
		Comune	Sepsi
<i>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</i>		Rara	Leucemia acuta
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>		Molto comune	Insufficienza midollare, trombocitopenia, leucopenia, anemia
		Non nota	Anemia emolitica positiva al test di Coombs
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>		Non comune	Reazioni anafilattoidi
<i>Patologie endocrine</i>		Non nota	Amilasi ematica aumentata, secrezione inappropriata di ormone antidiuretico
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>		Non nota	Disidratazione, ipopotassiemia, ipofosfatemia, iperuricemia, ipocalcemia, tetania
		Non comune	Ipomagnesemia
		Molto	Iponatriemia

	comune	
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Non nota	Accidenti cerebrovascolari, ictus emorragico, ictus ischemico, ageusia, arterite cerebrale, segno di Lhermitte, mielopatia, neuropatia autonoma
	Rara	Convulsioni, neuropatia periferica, leucoencefalopatia, sindrome della leucoencefalopatia posteriore reversibile
<i>Patologie dell'occhio</i>	Non nota	Visione offuscata, cecità per i colori acquisita, cecità corticale, neurite ottica, papilledema, pigmentazione retinica
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	Non comune	Ototossicità
	Non nota	Tinnito, sordità
<i>Patologie cardiache</i>	Non nota	Disturbi cardiaci
	Comune	Aritmia, bradicardia, tachicardia
	Rara	Infarto del miocardio
	Molto rara	Arresto cardiaco
<i>Patologie vascolari</i>	Comune	Tromboembolismo venoso
	Non nota	Microangiopatia trombotica (sindrome uremica emolitica), fenomeno di Raynaud
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Non nota	Embolia polmonare
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Non nota	Vomito, nausea, anoressia, singhiozzo, diarrea

	Rara	Stomatite
<i>Patologie epatobiliari</i>	Non nota	Aumento degli enzimi epatici, bilirubinemia aumentata
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Non nota	Rash, alopecia
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Non nota	Spasmi muscolari
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Non nota	Insufficienza renale acuta, insufficienza nella funzione renale ^b , disturbo tubulare renale
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Non comune	Spermatogenesi anomala
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Non nota	Piressia (molto comune), astenia, malessere, stravasamento in sede di iniezione ^c

a: complicazioni infettive hanno portato alla morte di alcuni pazienti.

b: aumenti di azotemia e creatinina, acido urico sierico, e/o una diminuzione della clearance della creatinina sono compresi nel concetto di insufficienza renale.

c: tossicità locale per i tessuti molli, comprese cellulite dei tessuti, fibrosi e necrosi (comune), dolore (comune), edema (comune) ed eritema (comune) a seguito di stravasamento.

Patologie renali e urinarie

La possibile tossicità renale dopo cicli ripetuti richiede uno scrupoloso monitoraggio della funzione renale. La compromissione renale è svelata da un aumento dell'azotemia, della creatinemia e dell'uricemia, nonché da una diminuita clearance della creatinina. Sono stati inoltre osservati casi di microematuria. Le lesioni renali sono localizzate nei tubuli distali e nei dotti collettori.

Patologie gastrointestinali

Gran parte dei pazienti trattati con PLATAMINE lamenta nausea e vomito. I sintomi iniziano di solito entro un'ora dal trattamento e durano fino a 24 ore. A volte anoressia, nausea e vomito possono persistere più a lungo, fino ad una settimana e talvolta questi sintomi sono così gravi da dover procedere alla sospensione del trattamento.

Patologie del sistema emolinfopoietico

PLATAMINE può provocare una depressione di tutte e tre le serie cellulari. La leucopenia è dose-dipendente, forse cumulativa ed è di solito

reversibile: essa inizia tra il 6° e 26° giorno dalla somministrazione e regredisce tra il 21° e 45° giorno.

Anche la piastrinopenia rappresenta un effetto dose-limitante di PLATAMINE, ma è solitamente reversibile; essa inizia tra il 10° e 26° giorno dalla somministrazione e regredisce tra il 28° e 45° giorno.

L'anemia (caduta dell'emoglobina superiore a 2 g/100 ml), che si presenta con una certa frequenza, è un effetto di difficile interpretazione data la molteplicità dei fattori che, nel paziente canceroso, possono portare ad anemia.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Si manifesta con ronzii e perdita dell'udito alle frequenze più elevate (4.000-8.000 Hz); è stata osservata anche dopo una dose singola, ma sembra correlata alla dose totale o alla somministrazione di alte dosi. Nei bambini essa appare particolarmente grave. E' ancora oggetto di discussione se sia reversibile.

Patologie del sistema nervoso

In alcuni pazienti è stata segnalata la comparsa di una neuropatia periferica con parestesie agli arti superiori e inferiori e tremori. Sono stati anche osservati casi di perdita del gusto e del senso dello spazio.

Questi disturbi si sono verificati di solito dopo cicli ripetuti di terapia. La sintomatologia neurologica è stata tuttavia osservata anche dopo la somministrazione di una singola dose.

Il trattamento con PLATAMINE deve essere immediatamente sospeso alla comparsa dei sintomi sopraindicati. I dati preliminari fanno ritenere che le neuropatie periferiche in alcuni pazienti sono irreversibili.

Nei pazienti trattati con PLATAMINE sono stati segnalati incidenti cerebrovascolari.

Disturbi del sistema immunitario

In alcuni casi, entro pochi minuti dalla somministrazione endovenosa di PLATAMINE, si sono verificate reazioni di tipo anafilattico, quali: rossore improvviso, edema del volto, broncospasmo, tachicardia, ipotensione. Tali reazioni sono controllabili con antistaminici, adrenalina e/o corticosteroidi.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

In un certo numero di pazienti è stata documentata ipomagnesiemia asintomatica; solo in pochi casi sono stati rilevati sintomi di ipomagnesiemia. Essa è dovuta ad un difetto di riassorbimento del magnesio da parte del rene.

PLATAMINE può causare iperuricemia, più elevata quando la dose supera i 50 mg/m², controllabile mediante allopurinolo.

Patologie dell'occhio

La tossicità a livello della retina si manifesta con visione offuscata ed alterazione della percezione dei colori. Sono stati riportati casi di neurite ottica in seguito a somministrazione del cisplatino.

Patologie epatobiliari

Durante la terapia con il cisplatino alle dosi raccomandate possono verificarsi aumenti transitori degli enzimi epatici e della bilirubina.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

La somministrazione accidentale di cisplatino nei tessuti perivascolari può dar luogo a reazioni locali di entità variabile, dipendenti dalla concentrazione del farmaco, che possono esitare in cellulite, fibrosi e necrosi.

Altre tossicità: sia pure raramente, sono stati riportati casi di tossicità vascolare con la somministrazione di cisplatino in associazione ad altri farmaci antineoplastici. Le manifestazioni osservate sono eterogenee includendo, tra l'altro, infarto miocardio, ictus, arterite cerebrale e sindrome emolitico-uremica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Si raccomanda un trattamento sintomatico. Vedere paragrafo 4.8 per possibili complicazioni. E' essenziale esercitare cautela per evitare un sovradosaggio accidentale.

Un sovradosaggio acuto di cisplatino può causare insufficienza renale, insufficienza epatica, sordità, tossicità oculare (compreso il distacco della retina), mielosoppressione significativa, nausea e vomito intrattabile e/o neurite. Un sovradosaggio può essere fatale.

Non esiste un antidoto specifico in caso di sovradosaggio di cisplatino. Anche se l'emodialisi è iniziata 4 ore dopo il sovradosaggio, ha poco effetto sulla eliminazione del cisplatino dall'organismo in seguito a una forte e rapida fissazione di cisplatino alle proteine. Il trattamento in caso di sovradosaggio è costituito da misure di supporto generale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antineoplastici - composti del platino.
Codice ATC: L01XA01

PLATAMINE è un farmaco antitumorale, appartenente al gruppo dei composti inorganici, la cui efficacia antineoplastica è stata dimostrata in una grande varietà di tumori sperimentali. Il meccanismo d'azione antitumorale appare legato all'inibizione della sintesi del DNA: la configurazione "cis" favorisce la formazione di legami all'interno della struttura elicoidale del DNA.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Studi effettuati nell'uomo con cisplatino radioattivo hanno dimostrato che il farmaco si concentra nel rene, nel fegato e nell'intestino.

I livelli plasmatici di radioattività dopo somministrazione unica E.V. in bolus decadono secondo una curva bifasica, con una fase iniziale caratterizzata da una emivita di 25-49 minuti e una successiva più lenta di 58-73 ore.

Si può inoltre postulare l'esistenza di una terza fase escretoria, con emivita ancora più lunga, in base all'elevata concentrazione di platino persistente nel plasma al 21° giorno dopo la somministrazione. Durante la fase terminale della curva plasmatica, più del 90% del farmaco è legato alle proteine.

Il cisplatino viene escreto principalmente con le urine: tuttavia l'escrezione urinaria è incompleta in quanto solo il 27-45% di farmaco viene escreto nei primi 5 giorni.

L'escrezione urinaria di platino filtrabile è maggiore dopo infusione di 6 ore che dopo iniezione della stessa dose in 15 minuti.

Una diuresi forzata mediante idratazione o con infusione di mannitolo riduce la concentrazione urinaria di platino e, di conseguenza, potrebbe ridurre la nefrotossicità.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta e subacuta: nei ratti la DL50 è risultata di 10 mg/kg. Nei cani le dosi singole di 12 e 6 mg/kg e le dosi consecutive di 4 e 2 mg/kg hanno causato una mortalità del 100%. Tossicità cronica: la dose di 0,25 mg/kg/die somministrata e.v. per 4 mesi appare ben tollerata dal cane, mentre quella di 0,50 mg/kg/die causa qualche segno di tossicità gastroenterica e forse renale. Nel cane e nella scimmia la nefrotossicità rappresenta il principale tipo di tossicità limitante la dose. Nel cane si manifesta iperazotemia e ipocloremia; l'esame istologico ha messo in evidenza necrosi tubulare nel cane e nefrite interstiziale acuta nella scimmia. Rilievi tossici si sono avuti a carico dell'apparato gastroenterico e del sistema ematopoietico, in genere a dosi superiori a 2,5 mg/kg, sia nel cane sia nella scimmia.

PLATAMINE è mutageno in batteri e produce alterazioni cromosomiche in cellule coltivate in vitro.

Il prodotto, come del resto la maggior parte dei farmaci antitumorali ed immunosoppressori, ha dimostrato proprietà cancerogene negli animali in particolari condizioni sperimentali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro, mannitolo.

6.2 Incompatibilità

PLATAMINE può essere opportunamente associato ad altri farmaci antineoplastici. Tuttavia è sconsigliabile mescolare contemporaneamente più farmaci nella stessa siringa.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Le soluzioni ricostituite possono essere conservate per 24 ore a temperatura ambiente e al riparo dalla luce.

Le soluzioni poste in ambiente freddo possono dar luogo a precipitati.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro ambrato con tappo perforabile.

Flacone da 10 mg

Flacone da 25 mg

Flacone da 50 mg

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Durante la fleboclisi, il flacone deve essere mantenuto al riparo dalla luce. Poichè PLATAMINE a contatto con l'alluminio si degrada, non si devono usare apparecchiature contenenti tale metallo.

Vedi anche paragrafo 4.2.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l. via Isonzo, 71 - 04100 Latina

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flacone da 10 mg, AIC: 024772016

Flacone da 25 mg, AIC: 024772028

Flacone da 50 mg, AIC: 024772030

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 ottobre 1982

Data del rinnovo più recente: 31 maggio 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco