RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PARAPLATIN 150 mg/15 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
PARAPLATIN 450 mg/45 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

PARAPLATIN 150 mg/15 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
Ogni flacone contiene
Principio attivo: Carboplatino 150 mg
PARAPLATIN 450 mg/45 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
Ogni flacone contiene
Principio attivo: Carboplatino 450 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso endovenoso, di colore da trasparente a giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

PARAPLATIN è indicato nel trattamento del carcinoma epiteliale dell'ovaio in fase avanzata in:
a) prima istanza,
b) seconda istanza, dopo il fallimento di altri chemioterapici.
PARAPLATIN è inoltre indicato nel trattamento del carcinoma del polmone a piccole cellule e del carcinoma epidermoide della testa e del collo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dosaggio
PARAPLATIN deve essere usato unicamente per via endovenosa. PARAPLATIN è somministrato per infusione endovenosa lenta. PARAPLATIN NON DEVE ESSERE SOMMINISTRATO TRAMITE INIEZIONE ENDOVENOSA RAPIDA.

In pazienti adulti non pretrattati e con funzionalità renale normale il dosaggio consigliato di PARAPLATIN è di 400 mg/m^2 in singola dose tramite infusione endovenosa lenta (da 15 a 60 minuti) (Alternativamente, utilizzare la "Formula per il calcolo della dose di carboplatino" riportata sotto). La terapia non deve essere ripetuta prima di quattro settimane dalla fine dell'ultimo ciclo di PARAPLATIN e/o fino a quando la conta dei neutrofili non sia almeno di 2000/mm^3 e quello delle piastrine di 100.000/mm^3.
Una riduzione del dosaggio iniziale pari al 20 - 25% è consigliabile per quei pazienti che presentano fattori di rischio come precedenti trattamenti mielosoppressivi o scadute condizioni generali (ECOG - Zubrod 2-4 o Karnofsky inferiore a 80).
All'inizio del trattamento o nei cicli successivi, per i pazienti di 65 anni o con età superiore, può rendersi necessaria una modificazione di dose a seconda delle condizioni fisiche del paziente (vedi par. 4.4).
Durante i cicli iniziali di trattamento con PARAPLATIN si consiglia di determinare il nadir ematologico con controlli settimanali della crasi ematica al fine di effettuare i successivi adeguamenti di dosaggio (vedi par. 4.4).

Funzionalità renale compromessa
I pazienti con valori di clearance della creatinina inferiori a 60 ml/min sono a maggior

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

rischio di grave mielosoppressione.
L'insorgenza di grave leucopenia, neutropenia o trombocitopenia può essere controllata (incidenza intorno al 25%) con il seguente schema posologico:

- 250 mg/m^2 i.v., in 1ª giornata, in pazienti con valori di base di clearance della creatinina fra 41 e 59 ml/min;
- 200 mg/m^2 i.v., in 1ª giornata, in pazienti con valori di base di clearance della creatinina fra 16 e 40 ml/min.

Non sono disponibili dati sufficienti a suggerire uno schema posologico sull'uso di PARAPLATIN in pazienti con clearance della creatinina uguale o inferiore a 15 ml/min. Le suddette raccomandazioni posologiche si riferiscono al ciclo iniziale di trattamento con PARAPLATIN. I successivi dosaggi dovranno essere aggiustati in base alla tolleranza del paziente e ad un livello di mielosoppressione accettabile.

Terapia di associazione
Per un uso ottimale di PARAPLATIN in associazione con altri farmaci mielosoppressivi occorre effettuare aggiustamenti di dosaggio in base allo schema di polichemioterapia adottato.

Uso in pediatria
Non sono disponibili sufficienti dati per consigliare le dosi di PARAPLATIN in campo pediatrico (vedi par. 4.4).

Formula per il calcolo della dose di carboplatino
Un diverso metodo per determinare la dose iniziale di PARAPLATIN è di usare una formula matematica basata sulla funzione renale del paziente prima della chemioterapia con questo farmaco.
Una formula semplice per il calcolo della dose da somministrare, basata sul tasso di filtrazione glomerulare del paziente (GFR in ml/min) e l'AUC voluta di PARAPLATIN (espresso in mg/ml/min), è stata proposta da Calvert ed è indicata di seguito:
Dose (mg) : (AUC desiderata) x (GFR + 25)
Nota: con la formula di Calvert, la dose totale di PARAPLATIN è calcolata in mg, non in mg/m^2.
L'uso di questa formula, rispetto al calcolo empirico della dose basata sulla superficie corporea, permette di compensare adeguatamente le variazioni della funzionalità renale prima del trattamento dei pazienti, evitando possibili sottodosaggi (qualora i pazienti abbiano una funzione renale superiore alla norma) o sovradosaggi (nel caso opposto).

AUC desiderata	Chemioterapia	Stato Terapia Paziente
5-7 mg/ml/min	PARAPLATIN	Non pretrattato
4-6 mg/ml/min	PARAPLATIN	Pretrattato
4-6 mg/ml/min	PARAPLATIN più altro farmaco	Non pretrattato

Preparazione per la somministrazione
Aghi o set per infusione contenenti parti in alluminio che possono venire a a diretto contatto con PARAPLATIN non devono essere usati né per la preparazione né per la somministrazione per la possibilità di precipitati e/o perdita di attività.
La soluzione pronta all'uso può essere ulteriormente diluita con destrosio 5% in acqua per preparazioni iniettabili oppure in soluzioni sterili di sodio cloruro 0,9% fino a concentrazioni minime di 0,5 mg/ml.

4.3 Controindicazioni

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Ipersensibilità al principio attivo (carboplatino) e/o ad altri composti del platino.
PARAPLATIN è controindicato nei pazienti con grave insufficienza renale.
Pazienti con elevato grado di mielosoppressione.
E' inoltre controindicato nei pazienti che abbiano manifestato gravi reazioni allergiche a PARAPLATIN e/o ad altre sostanze contenenti platino.
E' controindicato inoltre in pazienti con tumori sanguinanti.
Controindicato in gravidanza e allattamento (vedi par. 4.6); generalmente controindicato in età pediatrica (vedi par. 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

PARAPLATIN deve essere utilizzato solo da medici con esperienza con i farmaci chemioterapici antineoplastici.

Un adeguato trattamento terapeutico ed un controllo delle complicanze può essere effettuato solo in centri specializzati ed opportunamente attrezzati.

Dosaggi molto alti di PARAPLATIN (fino a 5 volte quello consigliato, o più) hanno causato gravi scompensi della funzionalità epatica e renale.
La funzionalità renale, quella epatica e la crasi ematica debbono essere monitorate accuratamente e regolarmente, e il farmaco deve essere interrotto se si riscontra depressione anomala del midollo osseo o anomala funzionalità renale o epatica.
Si consiglia di effettuare un controllo dei valori ematici all'inizio della terapia e poi settimanalmente, per stabilire il nadir ematologico in base al quale verranno modificate le dosi successive.

Malattia veno-occlusiva epatica
Sono stati segnalati casi di malattia veno-occlusiva epatica (sindrome da ostruzione sinusoidale),
alcuni dei quali sono stati fatali. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di anomalie della funzionalità epatica o ipertensione portale non chiaramente dovuti alle metastasi epatiche.

Occorre inoltre eseguire regolarmente controlli neurologici. La terapia con PARAPLATIN deve essere interrotta in caso di anomala mielodepressione o disfunzione renale o epatica.
Ogni ciclo non deve essere ripetuto prima di quattro settimane dalla precedente infusione e/o fino a che la conta dei neutrofili sia di almeno 2000/mm^3 e le piastrine almeno 100.000/mm^3.

Durante la somministrazione di PARAPLATIN, possono verificarsi reazioni nel sito di somministrazione (vedi par. 4.8). Data la possibilità di stravaso, si raccomanda di monitorare strettamente il sito di infusione per possibili infiltrazioni durante la somministrazione del medicinale. Al momento, non si conoscono trattamenti specifici per le reazioni da stravaso.

La mielosoppressione associata all'uso di PARAPLATIN è strettamente correlata alla clearance renale: i pazienti con alterata funzionalità renale o che sono in trattamento concomitante con altri farmaci potenzialmente nefrotossici, possono presentare una più grave e prolungata mielotossicità. La gravità della mielosoppressione aumenta inoltre nei pazienti sottoposti a precedente terapia, in particolare con cisplatino e/o che presentino una funzionalità renale alterata. In questi pazienti i dosaggi iniziali di PARAPLATIN dovranno essere ridotti in misura appropriata e gli effetti attentamente monitorati attraverso frequenti controlli della conta ematica tra un ciclo e l'altro. Prima e durante la terapia occorre valutare accuratamente la funzionalità renale per le eventuali modifiche della posologia.

Tossicità ematologica

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In pazienti trattati con carboplatino è stata segnalata anemia emolitica, con presenza di anticorpi
sierologici indotti dal farmaco. Questo evento può essere fatale.

La somministrazione di PARAPLATIN può causare trombocitopenia, leucopenia, neutropenia e anemia. Questi effetti sono dose-dipendenti e dose-limitanti. Si consiglia una frequente verifica della crasi ematica durante e dopo la terapia e in caso di tossicità fino alla completa risoluzione.
In generale, ogni singolo ciclo di PARAPLATIN non deve essere ripetuto fino a che la conta dei leucociti, neutrofili e piastrine non sia tornata a valori normali. In schemi di polichemioterapia l'associazione di PARAPLATIN con altri farmaci mielosoppressivi deve essere valutata attentamente con particolare riferimento ai dosaggi ed ai tempi di somministrazione al fine di minimizzare gli effetti cumulativi, come la comparsa di anemia. L'anemia è frequente e cumulativa. Durante il trattamento con PARAPLATIN, specialmente nelle terapie prolungate, è spesso necessario un supporto trasfusionale.
La leucemia promielocitica acuta (LPA) e la sindrome mielodisplastica (SMD)/leucemia mieloide
acuta (LMA) sono stati segnalate anni dopo la terapia con carboplatino e altri trattamenti antineoplastici.

PARAPLATIN può causare nausea e vomito*, che possono essere più gravi nei pazienti precedentemente trattati*, specialmente nei pazienti pretrattati con cisplatino. Un trattamento profilattico con antiemetici e prolungamento del tempo di somministrazione mediante infusione endovenosa continua o per cinque giorni consecutivi si sono dimostrati efficaci nella riduzione della loro incidenza e gravità.

Segni di tossicità neurologica periferica, generalmente lievi e rari, si verificano più frequentemente nei pazienti di età superiore ai 65 anni e/o pre-trattati con cisplatino. Una stabilizzazione o un miglioramento di una preesistente neuropatia da cisplatino si verifica in circa la metà dei pazienti che hanno ricevuto PARAPLATIN come trattamento secondario.

PARAPLATIN può determinare alterazione della funzionalità renale e pertanto, pur non essendo stata sufficientemente documentata la possibilità di tossicità additiva si sconsiglia di effettuare trattamenti concomitanti con aminoglicosidi o altri composti nefrotossici.

Sindrome da lisi tumorale (SLT)
Successivamente alla sua immissione sul mercato, in pazienti ai quali viene somministrato carboplatino, da solo o in combinazione con altri agenti chemioterapici, è stata segnalata la sindrome da lisi tumorale (SLT). I pazienti ad alto rischio di SLT, quali quelli con alto tasso proliferativo, carico tumorale elevato e alta sensibilità agli agenti citotossici, devono essere attentamente monitorati e devono essere adottate le precauzioni appropriate.

Come per gli altri composti a base di platino, anche per il PARAPLATIN, sono state riportate reazioni allergiche. Queste possono insorgere entro alcuni minuti dalla somministrazione del farmaco e, in tal caso, devono essere trattate con idonea terapia di supporto. Il rischio di reazioni allergiche, compresa l'anafilassi, risulta aumentato nei pazienti precedentemente esposti a terapia con composti del platino (vedi par. 4.3 e 4.8).

Il prodotto, come del resto la maggior parte dei farmaci antitumorali ed immunodepressivi, ha dimostrato attività cancerogena negli animali in particolari condizioni sperimentali.
La somministrazione di PARAPLATIN, a dosaggi superiori a quelli consigliati, in pazienti con insufficienza renale, può raramente causare disturbi della vista, inclusa perdita della vista stessa. Dopo alcune settimane dalla sospensione della somministrazione di

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

PARAPLATIN ad alte dosi, si è avuto il recupero, totale o almeno apprezzabile, della vista.

Difetti dell'udito sono stati riportati durante la terapia con carboplatino. L'ototossicità può essere più pronunciata nei bambini. Sono considerati fattori di rischio la giovane età, la dose cumulativa più alta in chemioterapia, i tumori del SNC, l'insufficienza renale, e la somministrazione concomitante di altri farmaci ototossici o la radiazione del SNC. I casi di perdita dell'udito ad insorgenza tardiva sono stati riportati in pazienti pediatrici. In questa popolazione è raccomandato un follow-up audiometrico a lungo termine con test dell'udito annuali e con test più frequenti se viene rilevata perdita dell'udito.

Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità
Sebbene il potenziale carcinogenico di carboplatino non sia stato studiato, composti simili per meccanismo d'azione e mutagenicità hanno dimostrato di essere carcinogenici. Carboplatino ha dimostrato di essere mutagenico sia *in vitro* che *in vivo*.

Vaccinazioni
L'uso concomitante di PARAPLATIN con un vaccino vivo patogeno può potenziare la replicazione del patogeno e/o può aumentare la reazione avversa causata dal patogeno poiché il PARAPLATIN può sopprimere i normali meccanismi di difesa. La vaccinazione con un vaccino vivo in un paziente che sta assumendo PARAPLATIN può causare gravi infezioni. La risposta anticorpale del paziente al vaccino potrebbe essere diminuita. L'uso di vaccini vivi deve essere evitato ed è opportuno consultare uno specialista.

Uso pediatrico
La sicurezza e l'efficacia di carboplatino nei pazienti pediatrici non è stata studiata in maniera appropriata.

Uso geriatrico
In studi di combinazione carboplatino-ciclofosfamide, i pazienti anziani trattati con carboplatino hanno mostrato maggior suscettibilità allo sviluppo di trombocitopenia grave rispetto ai pazienti più giovani.
In studi con carboplatino da solo per il trattamento di differenti tipi di tumore, l'incidenza di eventi avversi negli anziani è stata simile a quella riscontrata negli adulti; tuttavia non si può escludere una maggiore sensibilità dei pazienti anziani. Dato che nei pazienti anziani si osserva spesso una ridotta funzionalità renale, si consiglia di tenerne conto nel determinare il dosaggio adeguato (vedi par. 4.2)

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazioni

L'impiego di PARAPLATIN è generalmente attuato secondo schemi comprendenti più farmaci. In tali casi occorre valutare il potenziale sinergismo tossico specie a livello midollare e renale.
Non è consigliato somministrare PARAPLATIN con altri composti nefrotossici.
Cautela deve essere usata quando si somministra PARAPLATIN con aminoglicosidi a causa della nefrotossicità e dell'ototossicità cumulativa, in particolare nei pazienti con insufficienza renale.
Cautela deve essere usata quando si somministra PARAPLATIN con diuretici dell'ansa a causa della nefrotossicità e dell'ototossicità cumulativa, in particolare nei pazienti con insufficienza renale.

C'è un aumento del rischio di malattia sistemica fatale da vaccino con l'uso concomitante di vaccini vivi. I vaccini vivi non sono raccomandati nei pazienti immunodepressi.

4.6 Gravidanza e allattamento

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

PARAPLATIN può causare danno fetale se somministrato a donne in gravidanza.
PARAPLATIN ha mostrato potere embriotossico e teratogeno in ratti esposti al farmaco durante l'organogenesi.
Non sono stati condotti studi controllati in donne in gravidanza. Se questo farmaco è usato durante la gravidanza, o se la paziente rimane incinta durante l'assunzione di questo farmaco, la paziente deve essere avvisata dei potenziali rischi per il feto. Alle donne in età fertile deve essere sconsigliato di intraprendere una gravidanza.

Non è stato accertato se PARAPLATIN viene escreto con il latte materno. Dato che molti farmaci sono escreti con il latte materno e considerando la capacità potenziale di carboplatino di indurre gravi effetti collaterali nei bambini in allattamento, si dovrà valutare l'opportunità di interrompere l'allattamento o la terapia, considerando l'importanza di quest'ultima per la madre.

Considerato il potenziale mutageno di PARAPLATIN, è necessario un'efficace contraccezione sia per i pazienti maschi che femmine durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo la fine del trattamento. Poichè PARAPLATIN può ridurre la fertilità maschile, la preservazione dello sperma può essere presa in considerazione ai fini di una futura paternità.

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

Gli effetti indesiderati, in particolare l'emesi e la mielodepressione, non consentono generalmente una normale vita di relazione o di lavoro durante la terapia.

4.8 Effetti indesiderati

L'incidenza degli effetti indesiderati, di seguito riportata, è basata su dati cumulativi relativi a 1893 pazienti trattati con PARAPLATIN in ionoterapia e con diverse caratteristiche prognostiche pretrattamento e ai dati successivi alla commercializzazione.

Tossicità ematologica
La mielosoppressione rappresenta la tossicità dose-limitante del PARAPLATIN. In pazienti con valori ematologici rientranti nella norma, la somministrazione di PARAPLATIN ha determinato trombocitopenia nel 25% dei pazienti con valori di piastrine inferiori a 50.000/mm^3, neutropenia nel 18% dei pazienti con valori di granulociti inferiori a 1.000/mm^3 e leucopenia nel 14% dei pazienti con valori dei leucociti inferiori a 2.000/mm^3. Il nadir si è generalmente verificato al 21° giorno (mediana) nei pazienti trattati con il solo PARAPLATIN, al 15° (mediana) nei pazienti trattati con PARAPLATIN in associazione con altri agenti chemioterapici. Dal 28° giorno dall'inizio del trattamento si ha un recupero dei valori delle piastrine intorno a 100.000/mm^3 nel 90% dei pazienti, dei valori dei neutrofili intorno a 2.000/mm^3 nel 74% dei pazienti e dei leucociti intorno a 4.000/mm^3 nel 67% dei pazienti. Nell'esperienza successiva alla commercializzazione è stata osservata neutropenia febbrile. Nei pazienti con funzionalità renale alterata, precario stato fisico generale, con età superiore ai 65 anni e già pretrattati con chemioterapia con cisplatino, la mielosoppressione può essere più grave e può protrarsi per un periodo superiore. La mielosoppressione può inoltre essere aggravata dall'associazione di PARAPLATIN con altri farmaci mielotossici. In pazienti in condizioni fisiche compromesse, si sono inoltre verificati incrementi della leucopenia e della trombocitopenia.
Questi effetti, anche se di solito reversibili, hanno portato a complicazioni di tipo infettivo ed emorragico rispettivamente nel 4% e 5% dei pazienti trattati con PARAPLATIN con esito fatale in meno dell'1% dei casi. Somministrando PARAPLATIN in monochemioterapia ed ai dosaggi e con le modalità consigliate, la mielosoppressione è generalmente reversibile e non

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

cumulativa.
E' stata osservata anemia, con valori dell'emoglobina inferiori a 11g/dl, nel 71% dei pazienti con valori ematologici di base nella norma. L'incidenza di anemia aumenta con l'aumentare dell'esposizione al PARAPLATIN. Dei pazienti trattati con PARAPLATIN, il 26% ha ricevuto supporto trasfusionale.

Nefrotossicità
Quando somministrato alle dosi raccomandate lo sviluppo di una alterazione della funzionalità renale non è un evento di comune riscontro, nonostante non sia stata praticata una idratazione massiva e/o una diuresi forzata. Un aumento dell'azotemia si riscontra nel 14% dei pazienti, dei livelli sierici della creatinina nel 6% dei pazienti e un aumento dell'acido urico nel 5% di essi. Tali effetti sono di solito lievi e reversibili in circa la metà dei pazienti trattati. La clearence della creatinina ha dimostrato di essere il test di valutazione della funzionalità renale più sensibile in corso di trattamento con PARAPLATIN. Nel 27% dei pazienti con clearance della creatinina pari o maggiori a 60 ml/min se ne può osservare una diminuzione a valori più bassi durante la terapia con PARAPLATIN. L'incidenza e la gravità della nefrotossicità possono aumentare nei pazienti con funzionalità renale già alterata prima del trattamento. Benché non sia stato chiarito se un adeguato schema di idratazione possa ovviare a tali effetti, la riduzione del dosaggio o la sospensione del trattamento è necessaria in presenza di funzionalità renale gravemente compromessa. Dopo trattamento con PARAPLATIN è stata riportata una diminuzione degli elettroliti sierici (magnesio, potassio, sodio e, più raramente, calcio).

Tossicità gastrointestinale
Circa il 15% dei pazienti trattati con PARAPLATIN ha manifestato nausea; vomito è stato riportato nel 65% dei pazienti, di grado severo in un terzo di essi e con maggiore incidenza nei pazienti già trattati (in particolare i pazienti precedentemente trattati con cisplatino). Nausea e vomito generalmente scompaiono entro 24 ore dal trattamento e normalmente rispondono o possono essere prevenuti dai farmaci antiemetici. Un allungamento del tempo di somministrazione (infusione venosa continua o dosi giornaliere per 5 giorni consecutivi) può diminuire la probabilità di vomito.
Il vomito è più probabile quando PARAPLATIN viene somministrato in combinazione con altri farmaci emetizzanti.
Ulteriori effetti collaterali gastrointestinali riportati sono: dolore (17%), diarrea (6%) e stitichezza (6%). Dopo la commercializzazione si sono osservati casi di anoressia.

Reazioni allergiche
Reazioni allergiche a PARAPLATIN , come ad esempio rash cutaneo, febbre, prurito, orticaria, eritema, raramente broncospasmo ed ipotensione, sono state riportate nel 2% dei pazienti. Queste reazioni sono analoghe a quelle osservate dopo somministrazione di altri composti contenenti platino. A pochi minuti dalla somministrazione di PARAPLATIN si sono verificate reazioni di tipo anafilattico. In caso di reazioni allergiche risultano efficaci positivamente i trattamenti standard con adrenalina, corticosteroidi e antistaminici (vedi par. 4.4).

Ototossicità
Ototossicità clinicamente significativa si è verificata nell'1% dei pazienti. Essa interessa inizialmente frequenze più elevate (≥ 4 kHz) e può progredire fino ad interessare le frequenze vocali (< 4kHz). Nei pazienti con alterazione dell'udito dopo precedente trattamento con cisplatino può verificarsi una persistenza o aggravamento del disturbo dopo terapia con PARAPLATIN.

Neurotossicità

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'incidenza delle neuropatie periferiche dopo trattamento con PARAPLATIN è del 4%. Nella maggior parte dei casi la neurotossicità è limitata a parestesie e diminuzione dei riflessi tendinei profondi. La frequenza e l'intensità di questi effetti collaterali aumenta nei pazienti precedentemente trattati con cisplatino e in quelli con più di 65 anni. In metà dei pazienti con preesistente neurotossicità periferica indotta da cisplatino, non c'è ulteriore aggravamento dei sintomi in corso di trattamento con PARAPLATIN. Le parestesie presenti prima di iniziare il trattamento con PARAPLATIN, in particolare se correlate al precedente uso di cisplatino, possono persistere in corso di terapia con PARAPLATIN. Sintomi nervosi centrali, osservati nel 5% dei pazienti, vengono riferiti più spesso correlati all'uso di antiemetici. L'incidenza cumulativa di effetti collaterali neurologici sembra essere aumentata in pazienti trattati con PARAPLATIN in combinazione e/o esposti più a lungo al trattamento.

Epatotossicità
Con l'uso di PARAPLATIN sono state osservate alterazioni dei test di funzionalità epatica nei pazienti con valori basali normali. Aumenti dei valori di fosfatasi alcalina (24%) sono stati osservati più frequentemente rispetto alle modificazioni di SGOT (15%) e della bilirubinemia totale (5%). In circa la metà dei pazienti trattati tali alterazioni sono lievi e reversibili. Sono stati riportati aumenti cospicui dei valori dei test di funzionalità epatica in pazienti in trattamento con alte dosi.

Elettroliti
Diminuzioni del sodio, potassio, calcio e magnesio sierici si osservano rispettivamente nel 29%, 20%, 22% e 29%. La supplementazione di elettroliti non è stata somministrata contemporaneamente a PARAPLATIN. La chemioterapia di combinazione non ha aumentato l'incidenza di tali variazioni elettrolitiche. Sono state riportate segnalazioni spontanee di iposodiemia precoce. Sebbene la relazione con PARAPLATIN non sia chiara, alla luce di altri fattori che contribuiscono all'iposodiemia (diuresi, disfunzioni respiratorie, tumori maligni, ecc), la possibilità di iposodiemia deve essere considerata, specialmente nei pazienti con altri fattori di rischio come l'uso concomitante di diuretici. Integratori sodici o restrizione dell'introito di liquidi di solito correggono l'iposodiemia.

Altre reazioni
Insorgenza di neoplasie maligne secondarie è stata riportata nelle politerapie a seguito del trattamento con il farmaco ma la relazione con l'impiego di PARAPLATIN non è chiara. Nei pazienti trattati con PARAPLATIN sono state osservati rari casi di alopecia (3%), astenia (8%), febbre e brividi. L'astenia e l'alopecia sono più frequenti nei pazienti trattati con PARAPLATIN in combinazione.
In meno del 5% dei pazienti trattati sono stati osservati effetti collaterali a livello respiratorio, cardiovascolare, delle mucose, genitourinario, cutaneo e muscoloscheletrico.
Sebbene in meno dell'1% dei pazienti trattati si sia verificata morte dovuta a motivi cardiovascolari (scompenso cardiaco, embolia, danno cerebrovascolare) non è stato stabilito se questa fosse direttamente correlata alla chemioterapia piuttosto che alle condizioni generali del paziente. Dopo la commercializzazione, sono state segnalate ipertensione, sensazione di malessere, disidratazione e stomatite, così come reazioni nel sito di iniezione, inclusi rossore, gonfiore e dolore. Sono stati riportati necrosi, cellulite, sensazione di bruciore e rash a seguito di stravaso.
Raramente è stata osservata sindrome emolitico-uremica.
E' stata segnalata sindrome da lisi tumorale (frequenza non nota).

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti antidoti per il sovradosaggio da PARAPLATIN. Le complicazioni dovute al sovradosaggio potrebbero essere correlate a mielosoppressione ed insufficienza epatica e

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

renale. L'uso di dosaggi di PARAPLATIN superiori a quelli raccomandati è stato associato a perdita della vista (vedi par. 4.4). E' indispensabile il calcolo accurato della posologia. In caso di grave nefrotossicità, leuco e/o piastrinopenia possono rendersi necessari l'interruzione della terapia ed opportuni interventi terapeutici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antineoplastico. Codice ATC: L01XA02.
Il carboplatino possiede caratteristiche biochimiche analoghe a quelle del cisplatino, determinando, prevalentemente, legami crociati inter-elicoidali del DNA.
Uso pediatrico: la sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono state determinate.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nell'uomo si osserva, dopo somministrazione di PARAPLATIN, un rapporto lineare tra dose e concentrazione plasmatica del platino totale e di quello libero ultrafiltrabile. Analoga linearità è stata dimostrata tra dose ed AUC/tempo del platino totale.
Dosi ripetute per 4 giorni consecutivi non hanno prodotto accumulo plasmatico di platino. Nell'uomo la somministrazione di PARAPLATIN ha determinato valori di emivita terminale del platino libero ultrafiltrabile e del carboplatino rispettivamente di circa 6 e 1,5 ore. Durante la fase iniziale, la maggior parte del platino libero ultrafiltrabile è presente come carboplatino. Nel plasma non si trovano apprezzabili quantità di platino libero e ultrafitrabile, che si lega alle proteine plasmatiche ed è eliminato lentamente con una emivita minima di 5 giorni. L'emivita terminale del platino totale nel plasma è di 24 ore. In pazienti con clearance della creatinina pari a 60 ml/min o maggiore, ai quali è stato somministrato PARAPLATIN a dosi da 300 a 500 mg/m^2, la curva di eliminazione appare di tipo bifasico con emivita alfa e beta rispettivamente di 1,6 e 3,0 ore. Quindi, alle dosi studiate, il carboplatino ha dimostrato una farmacocinetica lineare non dose dipendente in pazienti con clearance della creatinina $\geq$ 60 ml/min. Circa l'87% del platino plasmatico si lega alle proteine entro 24 ore dalla somministrazione. PARAPLATIN è escreto principalmente con le urine. I pazienti con clearance della creatinina di circa 60 ml/min. o maggiore eliminano il 70% della dose di carboplatino con le urine entro 12-16 ore dalla somministrazione. In pazienti con clearance della creatinina inferiore a 60 ml/min. la *clearance* renale e totale del carboplatino diminuisce proporzionalmente alla clearance della creatinina. I dosaggi di PARAPLATIN dovranno essere ridotti nei pazienti con clearance della creatinina < 60 ml/min. (vedi par. 4.2).
La clearance corporea totale e la clearance renale del platino libero ultrafiltrabile sono in rapporto con la filtrazione glomerulare e non con la secrezione tubulare.
E' stato riportato che la clearance del carboplatino varia da 3 a 4 volte nei pazienti pediatrici. Come per i pazienti adulti, i dati della letteratura suggeriscono che la funzionalità renale può contribuire alla variazione della clearance del carboplatino.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sia in modelli murini che dopo trapianto xenografo di tumori umani l'attività citotossica del carboplatino è risultata confrontabile a quella del cisplatino ad un rapporto molare rispettivo di 4:1.
L'analisi comparata dei dati emersi dagli studi di tossicità per somministrazione endovenosa singola e per somministrazione endovenosa multipla ripetuta per più cicli terapeutici ha dimostrato che a parità di efficacia il carboplatino è meno nefrotossico (da 7,5 a 48 volte), meno ototossico (8 volte), meno emetizzante (12-70 volte), meno letale (8-12 volte) e meno

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

neurotossico di cisplatino, benché relativamente a quest'ultima tossicità non esista un valido modello animale che abbia attività predittiva nell'uomo. Le DL90 evidenziate nei topi CDF1 (maschi + femmine) e nei ratti Sprague-Dawley (maschi + femmine) sono rispettivamente di 545 mg/m^2 e 799 mg/m^2. In queste specie animali sia dopo singola somministrazione che per somministrazioni ripetute, la tossicità più rilevante emersa per il carboplatino interessa il sistema ematopoietico ed è caratterizzata da anemia reversibile, neutropenia e piastrinopenia.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità
L'ago e/o il set di perfusione non devono contenere parti di alluminio che possano venire a contatto con il PARAPLATIN. L'alluminio reagirebbe con il farmaco causando un precipitato e perdita di attività.

6.3 Periodo di validità
2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Poiché nessun antibatterico è contenuto nell'attuale formulazione non si consiglia di usare PARAPLATIN dopo otto ore dalla ulteriore diluizione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
PARAPLATIN è contenuto in flaconi di vetro incolore, chiusi con tappi di gomma e ghiera di alluminio.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Come per altri prodotti antiblastici occorre cautela nella manipolazione del PARAPLATIN. Prendere sempre misure per prevenire l'esposizione. Queste includono l'utilizzo di attrezzature adeguate, come ad esempio, nel manipolare i flaconi contenenti PARAPLATIN, indossare sempre guanti impermeabili e lavarsi le mani con acqua e sapone dopo aver toccato tali prodotti per ridurre al minimo il rischio di esposizione cutanea. Ciò riguarda tutte le attività di manipolazione in ambito ospedaliero, in farmacia, nei magazzini e nella cura domiciliare, inclusi l'apertura delle confezioni e le ispezioni, il trasporto all'interno dei locali, la preparazione della dose e la somministrazione. Devono essere attuate le procedure per la corretta manipolazione e lo smaltimento dei farmaci antineoplastici.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO:
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.r.l. - Piazzale dell'Industria 40/46 - Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
PARAPLATIN 150 mg/15 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso – 1 flacone:
A.I.C. n. 026706046
PARAPLATIN 450 mg/45 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso – 1 flacone:
A.I.C. n. 026706059

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:
Data di ultimo rinnovo dell'autorizzazione: Maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco