

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CISPLATINO Pfizer 10 mg/10 ml SOLUZIONE PER INFUSIONE
CISPLATINO Pfizer 50 mg/50 ml SOLUZIONE PER INFUSIONE
CISPLATINO Pfizer 100 mg/100 ml SOLUZIONE PER INFUSIONE

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CISPLATINO Pfizer 10 mg/10 ml SOLUZIONE PER INFUSIONE
Ogni flacone da 10 ml contiene: cisplatino 10 mg.
Eccipiente con effetti noti: sodio.

CISPLATINO Pfizer 50 mg/50 ml SOLUZIONE PER INFUSIONE
Ogni flacone da 50 ml contiene: cisplatino 50 mg.
Eccipiente con effetti noti: sodio.

CISPLATINO Pfizer 100 mg/100 ml SOLUZIONE PER INFUSIONE
Ogni flacone da 100 ml contiene: cisplatino 100 mg.
Eccipiente con effetti noti: sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CISPLATINO Pfizer, somministrato come farmaco singolo o in associazione ad altri chemioterapici, è indicato per il trattamento di:

1. Carcinoma germinale metastatico-non-seminoma;
2. Carcinoma avanzato e refrattario dell'ovaio;
3. Carcinoma avanzato e refrattario della vescica;
4. Carcinoma epidermoide della testa e del collo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

- i) **Monoterapia per adulti e popolazione pediatrica**

La posologia consigliata è :
50-100 mg/m², in singola infusione endovenosa della durata di 6-8 ore, ogni 3-4 settimane;
oppure, infusione lenta endovenosa di 15-20 mg/m² per 5 giorni, ogni 3-4 settimane.

Il dosaggio deve essere ridotto nei pazienti con depressione midollare.

CISPLATINO Pfizer non contiene agenti batteriostatici. Per ridurre i rischi di contaminazioni microbiologiche si raccomanda che ulteriori diluizioni vengano effettuate immediatamente prima dell'uso e che, dopo la preparazione della soluzione, si inizi l'infusione non appena possibile. L'infusione deve essere completata entro 24 ore dalla preparazione della soluzione e i residui devono essere eliminati.

ii) **Terapia in associazione con altri farmaci**

CISPLATINO Pfizer viene comunemente utilizzato in associazione con i seguenti agenti citotossici:

- per il trattamento dei tumori ai testicoli: vinblastina, bleomicina, actinomicina D;
- per il trattamento dei tumori dell'ovaio: ciclofosfamide, doxorubicina (adriamicina), esametilmelamina, fluorouracile;
- per il trattamento dei tumori alla testa e al collo: bleomicina, metotrexato.

iii) **Trattamento successivo con cisplatino**

La successiva dose di cisplatino non deve essere somministrata fino a quando:

- a) il valore della creatinina sierica non sia inferiore a 140 µmol/l e/o il valore dell'azotemia non sia inferiore a 9 mmol/l,
- e
- b) gli elementi corpuscolari del sangue non siano ad un livello accettabile (piastrine almeno 100.000/mm³, globuli bianchi almeno 4.000/mm³).

Prima di iniziare il trattamento, è consigliabile effettuare un audiogramma e sottoporre il paziente a periodici controlli per

diagnosticare un eventuale deterioramento dell'udito (vedere paragrafo 4.4).

iv) **Alterazioni della funzionalità epatica**

Gli studi clinici condotti nell'uomo hanno indicato un forte assorbimento di cisplatino a livello epatico. Sono stati riportati elevati livelli di AST e di fosfatasi alcalina, con manifestazioni cliniche di tossicità epatica. Il cisplatino deve essere somministrato con cautela a pazienti con anamnesi di disfunzioni epatiche.

v) **Alterazioni della funzionalità renale**

Il cisplatino viene fortemente assorbito a livello renale e determina nefrotossicità correlata alla dose e cumulativa. Il farmaco viene escreto principalmente nelle urine. L'emivita plasmatica del cisplatino è prolungata ed i livelli plasmatici sono fortemente elevati in caso di insufficienza renale.

Il farmaco deve essere somministrato con cautela a pazienti con anamnesi di insufficienza renale. CISPLATINO Pfizer è controindicato in pazienti con livelli di creatinina superiori a 200 $\mu\text{mol/l}$. Non è consigliato ripetere il trattamento fino a che i livelli di creatinina sierica non siano scesi al di sotto di 140 $\mu\text{mol/l}$ e/o i livelli ematici di azotemia non siano inferiori a 9 mmol/l .

Si consiglia di idratare adeguatamente il paziente prima e per le 24 ore successive alla somministrazione del cisplatino, per assicurare una buona minzione e minimizzare la nefrotossicità.

- a) Pretrattamento: 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.
- b) Somministrazione: CISPLATINO Pfizer può venire diluito in 1 litro di soluzione salina Normale e somministrato per infusione per il periodo di tempo desiderato.
- c) Post-trattamento: è importante mantenere un adeguato livello di idratazione e di minzione per 24 ore dopo l'infusione.

Istruzioni per la preparazione e l'uso

Come per tutti gli altri agenti antineoplastici, CISPLATINO Pfizer deve essere maneggiato da personale addestrato, in un'area

appositamente designata (preferibilmente in una cappa a flusso laminare adeguata per trattare composti citotossici). Il personale dovrà indossare guanti di protezione e in caso di contatto accidentale della soluzione con pelle o mucose, l'area interessata deve essere immediatamente lavata con abbondante acqua e sapone.

Si raccomanda l'uso di siringhe Luer-Lock. E' preferibile utilizzare aghi a foro largo per minimizzare la pressione e la possibile formazione di aerosol.

Il cisplatino interagisce con l'alluminio, formando un precipitato nero. Aghi, siringhe, cateteri o set per somministrazione E.V. che contengano alluminio, non devono essere utilizzati per la somministrazione del cisplatino.

Gli oggetti utilizzati per la preparazione di soluzioni di CISPLATINO Pfizer o adibiti alla raccolta di rifiuti corporei devono essere eliminati in sacchetti di polietilene con doppia chiusura ed inceneriti a 1100°C.

Procedura da seguire in caso di versamento della soluzione

In caso di versamento della soluzione, è necessario limitare l'accesso nell'area interessata. Il personale dovrà indossare due paia di guanti (gomma latex), una maschera respiratoria, un camice di protezione ed occhiali di sicurezza. Limitare lo spargimento della soluzione rovesciata utilizzando materiale assorbente, ad esempio carta, segatura o ghiaia assorbente (per animali). E' possibile utilizzare anche ipoclorito di sodio al 5%. Il materiale assorbente utilizzato ed eventuali altri scarti devono essere raccolti, messi in contenitori di plastica, sigillati ed etichettati in maniera appropriata. I rifiuti citotossici devono essere considerati pericolosi o tossici e muniti di etichetta riportante in modo chiaro la seguente dicitura: "RIFIUTI CITOTOSSICI DA INCENERIRE A 1100°C". I rifiuti devono essere inceneriti a 1100°C per almeno 1 secondo. Ripulire l'area dove si è verificato il versamento con abbondante acqua.

4.3 Controindicazioni

Cisplatino Pfizer è controindicato nei pazienti con storia diipersensibilità al principio attivo, o ad altri medicinali contenenti platino o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Cisplatino Pfizer 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

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.

Cisplatino Pfizer 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.

Dal momento che un trattamento con cisplatino può causare sterilità irreversibile i pazienti maschi e femmine devono essere controllati durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo il trattamento con cisplatino (vedere paragrafo 4.6).

1) Nefrotossicità

L'insufficienza renale relativa alla dose totale e correlata alla dose singola, costituisce la principale limitazione di dosaggio del cisplatino. Le modificazioni più comunemente osservate sono una caduta del volume di filtrazione glomerulare, che provoca l'elevazione dei livelli di creatinina sierica e la riduzione dell'effettivo flusso plasmatico a livello renale. L'idratazione pre e post-trattamento può ridurre la nefrotossicità (vedere paragrafo 4.2). Prima di iniziare un nuovo ciclo di trattamento, la funzione renale deve essere tornata a valori normali.

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. È stata riportata anche la perdita della funzione motoria. Un esame neurologico deve essere effettuato ad intervalli regolari.

3) Ototossicità

L'ototossicità è in relazione alla dose totale e si verifica principalmente con trattamenti ad alte dosi. Tinnito o riduzione occasionale della capacità di udire normali conversazioni, sono sintomi di ototossicità frequentemente osservati. Il tinnito è solitamente di natura transitoria, con una durata che varia da alcune ore ad una settimana, dopo la sospensione del trattamento. La frequenza e la gravità di questi disturbi dell'udito aumentano con il proseguimento del trattamento e i danni gravi potrebbero essere non reversibili. La funzione uditiva deve essere attentamente controllata per evitare questi sintomi di ototossicità. 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. È 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

Anche la tossicità a livello ematico è correlata alla dose singola e al dosaggio totale. I livelli più bassi di piastrine e di leucociti circolanti si osservano generalmente dopo 18-23 giorni (varia da 7,3 a 45). Nella maggior parte dei pazienti il recupero avviene entro il 39° giorno (varia da 13 a 62). Leucopenia e trombocitopenia sono più marcate con la somministrazione di dosi superiori a 50 mg/m². Non devono essere effettuati ulteriori cicli di trattamento con cisplatino fino a che le piastrine non abbiano raggiunto livelli di oltre 100.000/mm³ e i globuli bianchi, livelli superiori a 4.000/mm³.

9) Anemia

L'anemia (diminuzione dell'emoglobina superiore a 2 g/100 ml), si verifica in un significativo numero di pazienti, generalmente dopo vari cicli di trattamento. Nei casi gravi, si possono rendere necessarie trasfusioni di globuli rossi.

A seguito della somministrazione del cisplatino è stato segnalato un caso di anemia emolitica con test di Coombs positivo. Ulteriori cicli di trattamento con cisplatino in pazienti con sensibilizzazione a questo farmaco, possono causare aumento dell'emolisi.

10) Nausea e Vomito

Marcata nausea e vomito si osservano in quasi tutti i pazienti sottoposti al trattamento con il cisplatino e talvolta questi sintomi sono così gravi da dover procedere ad una riduzione del dosaggio o alla sospensione del trattamento.

11) Ipomagnesiemia e Ipocalcemia

I casi di ipomagnesiemia sono frequenti e probabilmente dovuti a danni ai tubuli renali, che provocano una perdita di ioni di magnesio. Si possono verificare casi di ipocalcemia secondaria, con conseguente tetania. E' necessario tenere sotto controllo gli elettroliti.

12) Neurotossicità

Casi di neuropatia periferica, ipotensione posturale, sindromi miasteniche, convulsioni e perdita della vista si possono verificare,

specialmente dopo trattamento prolungato con il cisplatino. Si raccomanda l'interruzione del trattamento, nel caso si dovessero manifestare questi sintomi.

13) Reazioni di tipo anafilattico

Reazioni di tipo anafilattico, conseguenti alla terapia con il cisplatino, si sono verificate occasionalmente. I pazienti con anamnesi di atopia familiare sono particolarmente esposti al rischio che tali reazioni si manifestino. Queste reazioni possono essere controllate mediante la somministrazione di antistaminici, adrenalina e / o glucocorticoidi.

CISPLATINO Pfizer deve essere somministrato sotto controllo medico specialistico, esclusivamente in centri specializzati e opportunamente attrezzati.

Al fine di minimizzare il rischio di nefrotossicità, si consiglia di idratare il paziente prima, durante e dopo il trattamento con il cisplatino (vedere paragrafo 4.2). Prima del trattamento iniziale e quindi dopo le dosi successive, si consiglia di tenere sotto controllo i seguenti parametri: funzionalità renale, incluso il volume di filtrazione glomerulare; azoto ureico ematico; creatinina sierica e clearance della creatinina; acido urico; elettroliti per evidenziare eventuale ipomagnesiemia, ipocalcemia o ipofosfatemia; funzionalità uditiva; globuli rossi, globuli bianchi e piastrine; funzionalità epatica e condizioni neurologiche.

Si consiglia di tenere sotto stretto controllo i pazienti in trattamento con il cisplatino per la possibilità che si verifichino reazioni di tipo anafilattoide; i mezzi ed i farmaci necessari al trattamento di tali reazioni devono essere sempre immediatamente disponibili.

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:

Cisplatino Pfizer 10 mg/10 ml soluzione per infusione contiene 1,54 mmol (o 35,4 mg) di sodio per flacone.

Cisplatino Pfizer 50 mg/50 ml soluzione per infusione contiene 7,7 mmol (o 177,1 mg) di sodio per flacone.

Cisplatino Pfizer 100 mg/100 ml soluzione per infusione contiene 15,4 mmol (o 354,2 mg) di sodio per flacone.

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

Il contenitore di questo medicinale è costituito di gomma naturale (latex o lattice). Può causare gravi reazioni allergiche.

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. Il cisplatino interagisce con l'alluminio (vedere paragrafo 4.2).

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 60 mg/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, meclozina, 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

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.

Allattamento

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

Fertilità

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

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.

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

Non sono noti dati al riguardo, ma per la possibile insorgenza di fenomeni di ototossicità e neurotossicità è consigliabile evitare la guida di autoveicoli durante i cicli di terapia con il cisplatino.

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 rari ($\leq 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistema ed organo	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 comune	Iponatriemia
<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, stravasò 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 stravasò.

Patologie gastrointestinali

Nausea marcata e vomito generalmente iniziano entro 1-4 ore dal trattamento e possono perdurare per una settimana. Questo può rendere necessaria la sospensione del trattamento.

Patologie renali e urinarie

La nefrotossicità è cumulativa e correlata alla dose ed è l'effetto tossico più limitante per il paziente. La tossicità renale tende a essere più persistente e grave con il ripetersi dei cicli di trattamento fino a diventare irreversibile (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Può verificarsi una lieve tossicità a livello del midollo osseo, provocando sia leucopenia che trombocitopenia e, in seguito, anemia. Questi effetti sono solitamente reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni di tipo anafilattico sono state riportate in pazienti precedentemente sottoposti a trattamento con il cisplatino. Tali reazioni consistono principalmente in edema facciale, broncospasmo, tachicardia, eruzioni cutanee e ipotensione. Le reazioni si manifestano solitamente entro pochi minuti dalla somministrazione del farmaco e possono essere controllate con la somministrazione E.V. di adrenalina, corticosteroidi e/o antistaminici.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Nel 10-30% dei pazienti, si possono verificare tinnito e/o perdita dell'udito alle alte frequenze (>4000 Hz). La perdita dell'udito può essere unilaterale o bilaterale. Anche l'ototossicità è dose correlata e cumulativa e può essere più grave nei bambini. La funzionalità uditiva deve essere tenuta sotto stretto controllo durante il trattamento.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Si possono verificare, oltre che ipofosfatemia, casi di ipomagnesiemia e ipocalcemia, che si manifestano con irritazione muscolare e crampi, cloni, tremori, spasmo carpopedale e/o tetano.

Quale aspetto della nefrotossicità si può manifestare iperuricemia, particolarmente a dosi superiori a 50 mg/m². Il picco dei livelli ematici viene raggiunto 3-5 giorni dopo la somministrazione del farmaco. E' possibile somministrare allopurinolo per ridurre i livelli sierici di acido urico.

Patologie del sistema nervoso

Neuropatie periferiche, che si manifestano come parestesia, areflessia e perdita della propriocezione e della sensazione vibratoria si possono verificare, specialmente se il cisplatino viene somministrato a dosi più elevate o più frequentemente di quanto non sia consigliato. La neuropatia può insorgere o progredire anche dopo l'interruzione del trattamento. Queste neuropatie costituiscono un fattore dose-limitante e possono essere irreversibili.

Nei pazienti trattati con Cisplatino sono stati segnalati incidenti cerebrovascolari.

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

Il cisplatino è un complesso di platino nel quale solo l'isomero "cis" è attivo. Questo farmaco forma una catena di filamenti crociati nel DNA che ne modificano la struttura e ne inibiscono la sintesi. Inoltre, benché in misura inferiore, il cisplatino inibisce la sintesi delle proteine e dell'RNA. Non sembra agire su una fase specifica del ciclo cellulare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il cisplatino sembra concentrarsi nel fegato, reni, intestino tenue e testicoli. Non attraversa la barriera emato-encefalica e quindi non penetra il fluido cerebrospinale (FCS) in grosse quantità. I livelli di assorbimento nel FCS sono bassi, benché si possano notare quantità significative di questo farmaco nei tumori intracerebrali. Studi condotti su animali hanno dimostrato un buon assorbimento a livello dei tessuti ovarici e uterini.

Dopo iniezione endovenosa, i livelli plasmatici decadono secondo una curva bifasica. La fase iniziale è rapida, con un'emivita da 25 a 49 minuti, seguita da una fase di eliminazione più prolungata, che varia da 2 a 4 giorni. Questa lunga fase di eliminazione è probabilmente dovuta al fatto che questo farmaco si lega fortemente alle proteine. Normalmente, oltre il 90% della dose si lega alle proteine plasmatiche, tuttavia questo succede più frequentemente con infusioni lente. L'escrezione avviene principalmente attraverso i reni. Circa il 15-25% della dose viene escreta rapidamente e principalmente sotto forma di farmaco tal quale, legato a tessuti o proteine plasmatiche.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel topo e nel ratto, la DL_{50} del cisplatino somministrato per via E.V. o I.P., variava da 12 a 13,5 mg/Kg, mentre nel cane, a seguito di somministrazione E.V., le minime dosi letali sono state di 2,5 mg/Kg, come somministrazione singola o 0,75 mg/Kg, somministrati per 5 giorni consecutivi.

Gli studi sulla riproduzione condotti sul topo hanno evidenziato che una dose da 8 mg/Kg era letale per il 98% dei feti di 13 femmine e che una dose da 3 mg/Kg lo era per il 31% dei feti di 12 femmine. Gli 88 cuccioli sopravvissuti e 3 feti delle femmine trattate rispettivamente con 3 e 8 mg/Kg mostrarono ritardi nella crescita e un certo numero di alterazioni scheletriche, apparentemente non gravi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro, mannitolo, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Il cisplatino interagisce con l'alluminio, formando un precipitato nero. Non sono state riportate altre incompatibilità.

Aghi, siringhe, cateteri o set per somministrazione E.V. che contengano alluminio, non devono essere utilizzati per la somministrazione di cisplatino.

6.3 Periodo di validità

CISPLATINO Pfizer Soluzione per Infusione 10 mg/10 ml, flacone da 10 ml: 22 mesi;

CISPLATINO Pfizer Soluzione per Infusione 50 mg/50 ml, flacone da 50 ml: 2 anni.

CISPLATINO Pfizer Soluzione per Infusione 100 mg/100 ml, flacone da 100 ml: 2 anni.

CISPLATINO Pfizer non contiene conservanti o agenti batteriostatici. I flaconi devono perciò essere utilizzati una sola volta e gli eventuali residui di prodotto devono essere eliminati dopo l'uso.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura compresa tra i 15° e i 25°C. Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polipropilene, tappo in gomma butilica, ghiera in alluminio con capsula in plastica tipo "flip-off".

CISPLATINO Pfizer Soluzione per Infusione 10 mg/10 ml, flacone da 10 ml

CISPLATINO Pfizer Soluzione per Infusione 50 mg/50 ml, flacone da 50 ml

CISPLATINO Pfizer Soluzione per Infusione 100 mg/100 ml, flacone da 100 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vedere 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

CISPLATINO Pfizer Soluzione per Infusione 10 mg/10 ml - flacone 10 ml, AIC: 032775013

CISPLATINO Pfizer Soluzione per Infusione 50 mg/50 ml - flacone 50 ml, AIC: 032775025

CISPLATINO Pfizer Soluzione per Infusione 100 mg/100 ml - flacone 100ml, AIC: 032775037

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Agosto 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco