

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cisplatino Pfizer Italia 10 mg/10 mL – Soluzione per infusione

Cisplatino Pfizer Italia 50 mg/50 mL – Soluzione per infusione

Cisplatino Pfizer Italia 100 mg/100 mL – Soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino (Onco-Tain®) contiene:

Principio attivo:

Cisplatino 1mg/1mL

Eccipienti con effetti noti: sodio cloruro e idrossido di sodio

Ciascun ml di soluzione contiene 3,54 mg di sodio pari a 0,15 millimoli di sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Il cisplatino è indicato per il trattamento di:

- carcinoma del testicolo avanzato o metastatico
- carcinoma ovarico avanzato o metastatico
- carcinoma della vescica avanzato o metastatico
- carcinoma a cellule squamose della testa e del collo avanzato o metastatico
- carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato o metastatico
- carcinoma polmonare a piccole cellule avanzato o metastatico

Il cisplatino è indicato nel trattamento del carcinoma della cervice uterina in associazione con altri chemioterapici o con la radioterapia.

Il cisplatino può essere utilizzato in monoterapia o in terapia in associazione.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Cisplatino Pfizer Italia soluzione per infusione deve essere diluito prima della somministrazione. Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione vedere paragrafo 6.6.

La soluzione diluita deve essere somministrata esclusivamente per via endovenosa mediante infusione (vedere di seguito). Per la somministrazione, si deve evitare che qualsiasi dispositivo (set per infusione endovenosa, aghi, cateteri, siringhe) contenente alluminio possa venire in contatto con il cisplatino (vedere paragrafo 6.2).

#### Adulti e bambini:

La dose di cisplatino dipende dalla malattia primaria, dalla reazione prevista e dal fatto che il cisplatino sia utilizzato in monoterapia o come componente di una chemioterapia combinata. Le indicazioni relative alla posologia si applicano sia agli adulti che ai bambini.

Per la **monoterapia**, sono raccomandati due regimi posologici:

- singola dose da 50 a 120 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea ogni 3 - 4 settimane;
- da 15 a 20 mg/m<sup>2</sup>/giorno per cinque giorni, ogni 3 - 4 settimane.

Se il cisplatino viene utilizzato in una **chemioterapia combinata**, la dose di cisplatino deve essere ridotta. La dose abituale è 20 mg/m<sup>2</sup> o più una volta ogni 3 - 4 settimane.

Per il trattamento del carcinoma della cervice uterina, il cisplatino viene utilizzato in associazione alla radioterapia. La dose abituale è 40 mg/m<sup>2</sup> ogni settimana per 6 settimane.

Per le avvertenze e le precauzioni da considerare prima dell'inizio del ciclo di trattamento successivo vedere paragrafo 4.4.

Nei pazienti con disfunzione renale o depressione midollare, la dose deve essere ridotta in modo adeguato (vedere paragrafo 4.3).

Cisplatino Pfizer Italia deve essere diluito in almeno un litro di soluzione salina Normale e deve essere somministrato mediante infusione endovenosa nel corso di un periodo di 6-8 ore.

E' necessario mantenere un'adeguata idratazione nelle 2-12 ore che precedono la somministrazione, e per almeno 6 ore dopo la somministrazione del cisplatino.

L'idratazione è necessaria per indurre una sufficiente diuresi durante e dopo il trattamento con cisplatino. Si ottiene l'idratazione mediante l'infusione endovenosa di una delle seguenti soluzioni:

- soluzione iniettabile di cloruro di sodio allo 0,9%;
- miscela di una soluzione iniettabile di cloruro di sodio allo 0,9% e di una soluzione di glucosio al 5% (1:1).

Idratazione prima del trattamento con cisplatino:

Infusione endovenosa di 100–200 ml/ora per un periodo di 6-12 ore, con una quantità totale di almeno 1 litro.

Idratazione dopo la conclusione della somministrazione di cisplatino:

Infusione endovenosa di altri 2 litri alla velocità di 100-200 ml/ora per un periodo di 6-12 ore.

La diuresi forzata può essere necessaria se la secrezione di urina è inferiore a 100-200 ml/ora dopo l'idratazione. La diuresi forzata può essere ottenuta con la somministrazione endovenosa di 37,5 g di mannitolo in soluzione al 10% (375 ml di soluzione di mannitolo al 10%), o con la somministrazione di un diuretico se la funzione renale è normale.

La somministrazione di mannitolo o di un diuretico è inoltre necessaria anche quando la dose di cisplatino somministrata è superiore a 60 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea.

Nelle 24 ore successive all'infusione di cisplatino, il paziente deve bere grandi quantità di liquidi per assicurare un'adeguata secrezione di urina.

Il Cisplatino Pfizer Italia 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.

Per le avvertenze e le precauzioni da considerare prima dell'inizio del ciclo di trattamento successivo vedere paragrafo 4.4.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

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

Le pazienti che assumono cisplatino non devono allattare (vedere paragrafo 4.6).

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

È controindicato nei pazienti con neuropatia causata dal cisplatino.

È controindicato nei pazienti in trattamento concomitante con fenitoina (vedere paragrafo 4.5).

Il Cisplatino Pfizer Italia è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Il contenitore di questo medicinale è costituito di gomma latex. Può causare gravi reazioni allergiche.

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 (vedere paragrafo 6.2).

Cisplatino 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.

La soluzione per infusione non deve essere miscelata con altri farmaci o additivi (vedere paragrafo 6.2)

Prima, durante e dopo la somministrazione di cisplatino, devono essere determinati i seguenti parametri e lo stato funzionale degli organi:

- funzione renale;
- funzione epatica;
- funzione ematopoietica (conta dei globuli rossi, globuli bianchi e piastrine nel sangue);
- elettroliti sierici (calcio, sodio, potassio, magnesio).

Questi esami devono essere ripetuti ogni settimana per tutta la durata del trattamento con cisplatino.

La successiva somministrazione di cisplatino deve essere ritardata fino a quando non si raggiungono valori normali dei seguenti parametri:

- Creatinina sierica < 130  $\mu\text{mol/l}$  o 1,5 mg/dl
- Urea < 25 mg/dl
- Globuli bianchi > 4.000/ $\mu\text{l}$  o > 4,0 x 10<sup>9</sup>/l
- Piastrine > 100.000/ $\mu\text{l}$  o > 100 x 10<sup>9</sup>/l
- Audiogramma: risultati nel range normale.

#### 1) Nefrotossicità

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/m<sup>2</sup>/24 h). Se l'idratazione massiccia è insufficiente a mantenere adeguata l'escrezione di urina, può essere somministrato un diuretico osmotico (ad esempio mannitolo).

L'iperuricemia e l'iperalbuminemia possono predisporre a nefrotossicità indotta da cisplatino.

#### 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.

Particolare cautela deve essere esercitata nei pazienti con neuropatia periferica non causata dal cisplatino. Prima di ogni ciclo, deve essere stabilita l'assenza di sintomi di neuropatia periferica.

#### 3) Ototossicità

Ototossicità è stata osservata fino al 31% dei pazienti trattati con una singola dose di cisplatino di 50 mg/m<sup>2</sup>, 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 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 4.3 e 4.8).

Sono state osservate reazioni di tipo anafilattico al cisplatino. Queste reazioni possono essere controllate con la somministrazione di antistaminici, adrenalina e/o glucocorticoidi.

#### 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.

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. 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 di infiltrazione durante la somministrazione del farmaco. Al momento, non si conosce un trattamento specifico per le reazioni da stravasamento.

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 4.2 e 4.8).

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**

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.

Particolare attenzione è richiesta nei pazienti con infezioni batteriche o virali acute.

I pazienti di entrambi i sessi devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo il trattamento con cisplatino (vedere paragrafo 4.6).

### **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.

### **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/m<sup>2</sup>. Non devono essere effettuati ulteriori cicli di trattamento con cisplatino fino a che le piastrine non abbiano raggiunto livelli di oltre 100.000/mm<sup>3</sup> e i globuli bianchi, livelli superiori a 4.000/mm<sup>3</sup>.

### **Anemia**

L'anemia (diminuzione dell'emoglobina superiore a 2g/100mL), 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.

### **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.

### **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 perdita dell'udito può essere sia unilaterale che bilaterale ed è riferita alle alte frequenze (da 4.000 a 8.000 Hz). 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.

### **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. È necessario tenere sotto controllo gli elettroliti.

### **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.

### **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.

Il Cisplatino Pfizer Italia 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 e i farmaci necessari al trattamento di tali reazioni devono essere immediatamente disponibili.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

L'impiego simultaneo di farmaci mielosoppressori o di radioterapia intensifica gli effetti dell'attività mielosoppressiva del cisplatino.

L'insorgenza di nefrotossicità causata dal cisplatino può essere intensificata dal trattamento concomitante con farmaci antiipertensivi contenenti furosemide, idralazina, diazossido e propranololo.

### **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.

Il cisplatino somministrato in associazione con bleomicina e vinblastina può indurre un fenomeno di Raynaud.

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.

Se sono usati con il cisplatino, può essere necessario adeguare il dosaggio di allopurinolo, colchicina, probenecid o sulfinpirazone, perché il cisplatino provoca un aumento della concentrazione di acido urico nel siero.

In uno studio su pazienti oncologici con tumori metastatici o avanzati, l'associazione di docetaxel e cisplatino ha indotto effetti neurotossici più gravi (dose correlati e sensoriali) rispetto agli stessi farmaci usati in monoterapia a dosi simili.

Gli agenti chelanti, come la penicillamina, possono ridurre l'efficacia del cisplatino.

Nell'impiego concomitante di cisplatino e ciclosporina, deve essere tenuta in considerazione l'eccessiva immunosoppressione con rischio di linfoproliferazione.

### **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/m<sup>2</sup>, 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.

Il cisplatino può ridurre l'assorbimento della fenitoina, con conseguente riduzione del controllo dell'epilessia quando la fenitoina viene somministrata contemporaneamente. Durante la terapia con cisplatino è assolutamente controindicato iniziare una nuova terapia con anticonvulsivanti (vedere paragrafo 4.3).

### **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.

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, formando un precipitato nero. Aghi, siringhe, cateteri o set per somministrazione E.V. che contengono alluminio, non devono essere utilizzati per la somministrazione del cisplatino.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Fertilità

È 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.

### Gravidanza

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

Gli studi condotti su animali hanno dimostrato la tossicità riproduttiva e la carcinogenicità transplacentare (vedere paragrafo 5.3).

**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.**

### Allattamento

Il cisplatino viene escreto nel latte materno. Le pazienti trattate con cisplatino non devono allattare.

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.

## **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.

I profili degli effetti indesiderati tuttavia (a carico del sistema nervoso centrale e degli organi di senso) possono influire in misura minore o moderata sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. I pazienti che sono affetti da questi effetti (ad esempio sono affetti da sonnolenza o vomito) devono evitare la guida di veicoli e l'uso di 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  $\leq 1/1.000$ ); molto rari ( $\leq 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili).

Classificazione per sistema e organo	Frequenza	Eventi avversi
Infezioni e infestazione	Comune	Sepsi
	Non nota	Infezione <sup>a</sup>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Insufficienza midollare, trombocitopenia, leucopenia neutropenia, anemia
	Non nota	Anemia emolitica positiva al test di Coombs
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Rara	Leucemia acuta
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni anafilattoidi <sup>b</sup>
Patologie endocrine	Non nota	Amilasi ematica aumentata, secrezione inappropriata di ormone antidiuretico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Iponatriemia
	Non comune	Ipomagnesemia
	Molto rara	Aumento del ferro nel sangue
	Non nota	Disidratazione, ipopotassiemia, ipofosfatemia, ipocalcemia, tetania, ipercolesterolemia
Patologie del sistema nervoso	Rara	Convulsioni, neuropatia periferica <sup>g</sup> , leucoencefalopatia, sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile
	Non nota	Accidenti cerebrovascolari, ictus emorragico, ictus ischemico, ageusia, arterite cerebrale, segno di Lhermitte, mielopatia, neuropatia autonoma
Patologie dell'occhio	Non nota	Visione offuscata, cecità per i colori acquisita, cecità corticale, neurite ottica, papilledema, pigmentazione retinica
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Ototossicità
	Non nota	Tinnito, perdita dell'udito <sup>c</sup>
Patologie cardiache	Comune	Aritmia, bradicardia, tachicardia
	Rara	Infarto del miocardio
	Molto rara	Arresto cardiaco
	Non nota	Disturbi cardiaci
Patologie vascolari	Comune	Flebite nel sito di iniezione
	Non nota	Microangiopatia trombotica (sindrome uremica emolitica), fenomeno di Raynaud
Patologie gastrointestinali	Non comune	Deposito metallico sulle gengive
	Rara	Stomatite

Classificazione per sistema e organo	Frequenza	Eventi avversi
	Non nota	Vomito, nausea, anoressia, singhiozzo, diarrea
Patologie epatobiliari	Rara	Albumina ematica diminuita
	Non nota	Enzimi epatici aumentati, bilirubinemia aumentata
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dispnea, polmonite e insufficienza respiratoria
	Non nota	Embolia polmonare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota	Rash, alopecia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non nota	Spasmi muscolari
Patologie renali e urinarie	Non nota	Insufficienza renale acuta, insufficienza della funzione renale <sup>d</sup> , disturbo tubulare renale
	Molto comune	Iperuricemia <sup>f</sup>
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Spermatogenesi e ovulazione anormali, ginecomastia dolorosa
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Piressia
	Non nota	Astenia, malessere, stravasamento in sede di iniezione <sup>e</sup>

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

b: l'ipersensibilità può presentarsi come eruzione cutanea, orticaria, eritema o prurito allergico. Sono stati riportati sintomi per le reazioni anafilattoidi come edema facciale, vampate, sibilo, broncospasmo, tachicardia, 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.

c: i pazienti possono perdere la capacità di sostenere una normale conversazione. L'alterazione dell'udito indotta da cisplatino può essere grave nei pazienti pediatrici e negli anziani (vedere paragrafo 4.4).

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

e: 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.

f: quale aspetto della nefrotossicità si può manifestare iperuricemia, particolarmente a dosi superiori a 50 mg/m<sup>2</sup>. Il picco dei livelli ematici viene raggiunto 3-5 giorni dopo la somministrazione del farmaco. È possibile somministrare allopurinolo per ridurre i livelli sierici di acido urico.

g: 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.

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.

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).

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 del miocardio, ictus, arterite cerebrale e sindrome emolitico-uremica.

Infine, 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.

#### **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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### **4.9 Sovradosaggio**

I sintomi di sovradosaggio comprendono i suddetti effetti indesiderati presenti con gravità accentuata. Un'efficiente idratazione e la diuresi osmotica, praticate subito dopo il sovradosaggio, possono contribuire a ridurre la tossicità.

In caso di sovradosaggio ( $\geq 200$  mg/m<sup>2</sup>), sono possibili effetti diretti sul centro della respirazione, che potrebbero causare disturbi respiratori potenzialmente letali e alterazione dell'equilibrio acido-base dovute al superamento della barriera ematoencefalica.

È 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: Altri agenti 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**

Eccipienti:

Mannitolo – Sodio cloruro – NaOH 1N e/o HCl 1N per correggere il pH - Acqua per preparazioni iniettabili q.b.

### **6.2 Incompatibilità**

Il cisplatino può interagire 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.

Il cisplatino si decompone con la soluzione in mezzi a basso contenuto di cloruro: la concentrazione di cloruro deve essere almeno equivalente a 0,45% di sodio cloruro.

Gli antiossidanti (come sodio metabisolfito), i bicarbonati (sodio bicarbonato), i solfati, il fluorouracile e paclitaxel possono inattivare il cisplatino nei sistemi infusionali.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Il medicinale e le soluzioni ricostituite vanno conservate tra i 15° e i 25°C. Non conservare in frigorifero. Tenere al riparo dalla luce.

**ATTENZIONE:** Il prodotto non contiene conservanti o agenti batteriostatici. I flaconcini devono perciò essere utilizzati una sola volta e gli eventuali residui di prodotto devono essere eliminati dopo l'uso.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino (Onco-Tain®) di vetro tipo I di colore ambra costituito da un rivestimento esterno di plastica termoretraibile anti-spandimento in caso di rottura del flaconcino, chiusura tipo West, sigillo di alluminio con cappuccio di plastica "flip-off".

Cisplatino Pfizer Italia 10 mg/10 mL Soluzione per infusione

Flaconcino (Onco-Tain®) da 10 mL contenente 10 mg di cisplatino

Cisplatino Pfizer Italia 50 mg/50 mL Soluzione per infusione

Flaconcino (Onco-Tain®) da 50 mL contenente 50 mg di cisplatino

Cisplatino Pfizer Italia 100 mg/100 mL Soluzione per infusione

Flaconcino (Onco-Tain®) da 100 mL contenente 100 mg di cisplatino

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

### **Linee guida per la manipolazione dei farmaci citotossici**

Come per tutti gli altri agenti antineoplastici il Cisplatino Pfizer Italia 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. È preferibile utilizzare aghi a foro largo per minimizzare la pressione e la possibile formazione di aerosol.

Gli oggetti utilizzati per la preparazione di soluzioni di Cisplatino Pfizer Italia o adibiti alla raccolta di rifiuti corporei devono essere eliminati in sacchetti di polietene 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, 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). È 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 un secondo. Ripulire l'area dove si è verificata il versamento con abbondante acqua.

*Distruzione:* tutte le attrezzature usate per la preparazione e somministrazione o che comunque vengano in contatto con cisplatino devono essere distrutte in conformità alle vigenti normative relative alla manipolazione di agenti citotossici.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Italia S.r.l.  
Via Isonzo, 71  
04100 Latina

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Cisplatino Pfizer Italia 10 mg/10 mL Soluzione per Infusione: A.I.C. n. 034229017  
Cisplatino Pfizer Italia 50 mg/50 mL Soluzione per Infusione: A.I.C. n. 034229029  
Cisplatino Pfizer Italia 100 mg/100 mL Soluzione per Infusione: A.I.C. n. 034229031

## **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

09.06.2000

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Determinazione AIFA del 3 novembre 2017