

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cisplatino Teva Italia 0,5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
Cisplatino Teva Italia 1 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cisplatino Teva Italia 0,5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione contiene 0,5 mg/ml di cisplatino.
Cisplatino Teva Italia 1 mg/ml concentrato per soluzione per infusione contiene 1 mg/ml di cisplatino.

Ogni ml di soluzione contiene 3,5 mg di sodio.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.
Soluzione limpida, di colore giallo chiaro, priva di particelle visibili.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cisplatino Teva Italia è indicato per il trattamento di:

- cancro del testicolo, avanzato o metastatico
- cancro dell'ovaio, 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 in associazione con la radioterapia nel trattamento del carcinoma del collo dell'utero.

Il cisplatino può essere usato in monoterapia o in una terapia di associazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Cisplatino Teva Italia 0,5 e 1 mg/ml concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito prima della somministrazione. Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Adulti e bambini

La dose di cisplatino dipende dalla patologia primaria, dalla reazione attesa e dal fatto se il cisplatino sia usato come monoterapia o come componente di chemioterapia di associazione. Le istruzioni relative alla dose sono applicabili sia agli adulti sia ai bambini.

Per la monoterapia si consigliano i due seguenti regimi posologici:

- Un'unica dose di 50-120 mg/m² di superficie corporea ogni 3-4 settimane;
- 15-20 mg/m² al giorno per 5 giorni, ogni 3-4 settimane.

Se il cisplatino è usato in una chemioterapia di associazione, la dose di cisplatino deve essere ridotta. La dose abituale è di 20 mg/m² o più, 1 volta ogni 3-4 settimane.

Per il trattamento del cancro del collo dell'utero, il cisplatino è utilizzato in associazione con la radioterapia. La dose abituale è 40 mg/m² alla settimana, per 6 settimane.

Per le avvertenze e le precauzioni da tenere in considerazione prima dell'inizio del ciclo di trattamento successivo, vedere il paragrafo 4.4.

Popolazione speciale di pazienti

Nei pazienti con disfunzione renale o mielosoppressione, la dose deve essere ridotta in misura adeguata.

Idratazione

Deve essere mantenuta un'idratazione adeguata da 2-12 ore prima a un minimo di 6 ore dopo la somministrazione di cisplatino. L'idratazione è necessaria per indurre una diuresi sufficiente durante e dopo la terapia con cisplatino. Si effettua mediante infusione endovenosa di una delle seguenti soluzioni:

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

Idratazione prima del trattamento con cisplatino:

- infusione endovenosa di 100-200 ml/ora per un periodo di 6-12 ore, con una quantità di liquido complessiva di almeno 1 litro.

Idratazione dopo la somministrazione di cisplatino:

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

Se la secrezione di urina fosse inferiore a 100-200 ml/ora dopo l'idratazione, può essere necessaria la diuresi forzata. La diuresi forzata può essere ottenuta mediante somministrazione endovenosa di 37,5 g di mannitolo in soluzione al 10% (375 ml di soluzione di mannitolo al 10%) o, in caso di funzionalità renale normale, mediante somministrazione di un diuretico. La somministrazione di mannitolo o di un diuretico è necessaria anche quando la dose di cisplatino somministrata è superiore a 60 mg/m² di superficie corporea.

È necessario che il paziente assuma elevate quantità di liquidi per 24 ore dopo l'infusione di cisplatino, per garantire un'adeguata secrezione di urina.

Modo di somministrazione

La soluzione per infusione di cisplatino preparata seguendo le istruzioni (vedere paragrafo 6.6) deve essere somministrata per via endovenosa tramite infusione in un periodo di tempo di 6-8 ore.

Per la somministrazione, deve essere evitato l'uso di qualsiasi strumento contenente alluminio che possa entrare in contatto con il cisplatino (kit per infusione endovenosa, aghi, cateteri, siringhe) (vedere il paragrafo 6.2.).

4.3 Controindicazioni

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

altri composti contenenti platino.

Cisplatino Teva Italia è controindicato nei pazienti con mielosoppressione, con neuropatia causata da cisplatino, in pazienti disidratati (è necessaria un'idratazione pre- e post-terapia allo scopo di prevenire gravi disfunzioni renali) e nei pazienti con compromissione renale preesistente (clearance della creatinina < 60 ml/min) o compromissione dell'udito, dovuta al fatto che cisplatino è nefrotossico e neurotossico (in particolare ototossico). Questa tossicità può essere cumulativa se le patologie di questo tipo sono preesistenti.

Le pazienti che ricevono cisplatino non devono allattare al seno.

La somministrazione concomitante del vaccino per la febbre gialla è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

È controindicato l'uso profilattico concomitante di fenitoina (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il cisplatino reagisce con l'alluminio metallico formando un precipitato nero di platino. Deve quindi essere evitato l'uso di tutti i set per infusione endovenosa, aghi, cateteri e siringhe contenenti alluminio.

Il cisplatino deve essere somministrato sotto la stretta supervisione di un medico qualificato specializzato nell'uso di agenti chemioterapici.

Un appropriato monitoraggio e la gestione della terapia e delle sue complicanze sono possibili solo in presenza di un'adeguata diagnosi e di appropriate condizioni di trattamento.

Prima, durante e dopo la somministrazione di cisplatino devono essere determinati i seguenti parametri relativi alle funzioni organiche:

- funzione renale;
- funzione epatica;
- funzioni ematopoietiche (numero di globuli rossi, globuli bianchi e piastrine nel sangue);
- elettroliti sierici (calcio, sodio, potassio, magnesio).

Questi esami devono essere ripetuti ogni settimana, per l'intera durata della terapia con cisplatino.

La somministrazione ripetuta di cisplatino deve essere posticipata fino al ripristino dei valori normali per i seguenti parametri:

- Creatinina sierica $\leq 130 \mu\text{mol/l}$ o $1,5 \text{ mg/dl}$
- Urea $< 25 \text{ mg/dl}$
- Globuli bianchi $> 4.000/\mu\text{l}$ o $> 4,0 \times 10^9/\text{l}$
- Piastrine $> 100.000/\mu\text{l}$ o $> 100 \times 10^9/\text{l}$
- Audiogramma: risultati entro l'intervallo di normalità.

Nefrotossicità

Il cisplatino causa una grave nefrotossicità cumulativa. Una produzione di urina pari a 100 mL/ora o superiore tenderà a minimizzare la nefrotossicità del cisplatino. A tal fine si può procedere ad una pre-idratazione con 2 litri di un'appropriata soluzione endovenosa, seguita da una idratazione simile successiva alla somministrazione di cisplatino (sono raccomandati $2.500 \text{ mL/m}^2/24 \text{ ore}$). Nel caso in cui l'intensa idratazione sia insufficiente a mantenere un'adeguata escrezione urinaria, può essere somministrato un diuretico osmotico (ad es. mannitolo).

La diuresi forzata mediante idratazione o mediante idratazione e somministrazione di diuretici idonei prima e dopo la somministrazione di cisplatino riduce il rischio di nefrotossicità. L'iperuricemia e l'iperalbuminemia possono predisporre alla nefrotossicità indotta da cisplatino.

Neuropatie

Sono stati riportati gravi casi di neuropatie.

Tali neuropatie possono essere irreversibili e manifestarsi con l'insorgenza di parestesia, areflessia, perdita propriocettiva e sensazione di vibrazioni. E' stata segnalata anche una perdita della funzione motoria. E' necessario eseguire un esame neurologico ad intervalli regolari.

E' richiesta particolare cautela per i pazienti con neuropatia periferica non provocata da cisplatino.

Ototossicità

E' stata riportata ototossicità in una percentuale che ha raggiunto il 31% dei pazienti trattati con una dose singola di cisplatino da 50mg/m², manifestatasi con tinnito e/o perdita dell'udito nell'intervallo delle alte frequenze (dai 4000 agli 8000Hz). Occasionalmente può manifestarsi una ridotta capacità di percepire i toni di una normale conversazione. L'effetto ototossico può risultare più pronunciato nei bambini trattati con cisplatino. La perdita uditiva può essere unilaterale o bilaterale e tende a diventare più frequente e severa con dosi ripetute; tuttavia, raramente è stata segnalata sordità dopo una dose iniziale di cisplatino. L'ototossicità può risultare intensificata da una pregressa o simultanea radioterapia craniale e può essere correlata alla massima concentrazione plasmatica di cisplatino. Non è chiaro se l'ototossicità indotta dal cisplatino sia reversibile. Un attento controllo audiometrico deve essere effettuato prima di iniziare la terapia e prima di successive dosi di cisplatino. E' stata riportata anche tossicità vestibolare (vedere paragrafo 4.8).

Gli audiogrammi devono essere eseguiti prima di iniziare il trattamento con cisplatino e sempre prima di ogni successivo ciclo di terapia .

Fenomeni allergici

Come per altri prodotti a base di platino, possono manifestarsi reazioni di ipersensibilità che si verificano nella maggior parte dei casi durante la perfusione, e che richiedono l'interruzione della perfusione e l'istituzione di un appropriato trattamento sintomatico. Reazioni crociate, talvolta fatali, sono state segnalate con tutti i composti contenenti platino (vedere paragrafo 4.3).

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

Funzionalità epatica e conta ematologica

Conta ematologica e funzionalità epatica devono essere monitorate ad intervalli regolari.

Potenziale cancerogeno

In rari casi, l'insorgenza di leucemia acuta nell'uomo è coincisa con l'uso di cisplatino, che è risultato associato, in generale, ad altri agenti leucemogenici.

Il cisplatino è mutageno nei batteri e causa aberrazioni cromosomiche nelle colture di cellule animali. La carcinogenesi è possibile ma non è stata dimostrata. Il cisplatino è risultato teratogeno ed embriotossico nel topo.

Reazioni nella sede di iniezione

Durante la somministrazione di cisplatino possono verificarsi reazioni nella sede di iniezione. A causa della possibilità di stravasamento, si raccomanda di controllare attentamente la sede di infusione per possibili infiltrazioni durante la somministrazione del farmaco. Ad oggi non è noto un trattamento specifico per le reazioni da stravasamento.

Occorre prestare particolare cautela ai pazienti con infezioni batteriche o virali in forma acuta.

Avvertenza

Questo agente citostatico ha mostrato una tossicità più marcata rispetto a quella solitamente correlata alla chemioterapia antineoplastica.

Il cisplatino ha dimostrato ototossicità, nefrotossicità e neurotossicità cumulative. La tossicità provocata dal cisplatino può essere amplificata dall'uso combinato con altri medicinali che sono tossici per i suddetti organi o sistemi.

La tossicità renale, che è soprattutto di tipo cumulativo, è di entità grave e richiede precauzioni particolari durante la somministrazione (vedere paragrafo 4.2 e 4.8).

Spesso, dopo la somministrazione di cisplatino, si verificano nausea, vomito e diarrea (vedere paragrafo 4.8). Nella maggior parte dei pazienti questi sintomi scompaiono dopo 24 ore. Nausea e anoressia con intensità attenuata possono durare fino a 7 giorni dopo la terapia.

La nausea ed il vomito possono essere intensi e richiedere un adeguato trattamento antiemetico.

La somministrazione di un antiemetico a scopo profilattico può risultare efficace nell'alleviare o prevenire la nausea ed il vomito.

La perdita di liquidi causata dal vomito e dalla diarrea deve essere compensata.

Un'accurata supervisione è richiesta anche per quanto riguarda l'ototossicità, la mielodepressione e le reazioni anafilattiche (vedere paragrafo 4.8).

Il cisplatino ha evidenziato proprietà mutagene. Può avere anche un effetto avverso anti-fertilità. Altre sostanze antineoplastiche hanno mostrato di essere cancerogene, e questa possibilità deve essere tenuta presente in caso di uso a lungo termine di cisplatino.

Preparazione della soluzione endovenosa

Avvertenza

Come con tutti i prodotti potenzialmente tossici, le precauzioni sono essenziali durante la manipolazione della soluzione di cisplatino. L'esposizione accidentale al prodotto può causare possibili lesioni cutanee. E' consigliabile indossare dei guanti. Nell'evenienza di un contatto della soluzione di cisplatino con la pelle o le mucose, lavare accuratamente la pelle o le mucose con acqua e sapone.

Si raccomanda di seguire le procedure appropriate per la manipolazione e lo smaltimento degli agenti citostatici.

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

Questo medicinale contiene 3,5 mg (0,154 mmol) di sodio per ml di soluzione. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta e basso contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sostanze nefrotossiche

La somministrazione concomitante di medicinali nefrotossici (ad es. cefalosporine, aminoglicosidi, amfotericina B o mezzi di contrasto) od ototossici (ad es. aminoglicosidi) potenzia l'effetto tossico del cisplatino a livello renale. Durante o dopo la terapia con cisplatino si consiglia cautela con l'uso di sostanze eliminate principalmente per via renale, ad esempio agenti citostatici come bleomicina e metotressato, a causa dell'eliminazione renale potenzialmente ridotta.

La tossicità renale di ifosfamida può essere maggiore se utilizzata con cisplatino o in pazienti trattati

precedentemente con cisplatino.

In qualche caso è stata osservata una riduzione dei valori ematici del litio dopo il trattamento con cisplatino in associazione con bleomicina ed etoposide. Si raccomanda pertanto di monitorare i livelli del litio.

Le manifestazioni di nefrotossicità causate dal cisplatino possono risultare intensificate dalla terapia concomitante con antipertensivi contenenti furosemide, idralazina, diazossido e propranololo.

Può essere necessario adeguare il dosaggio di allopurinolo, colchicina, probenecid o sulfonpirazone, se utilizzati insieme al cisplatino, poiché il cisplatino induce un aumento delle concentrazioni sieriche di acido urico.

Fatta eccezione per i pazienti che assumono dosi di cisplatino superiori a 60 mg/m², la cui secrezione di urina sia inferiore a 1000 ml in 24 ore, non deve essere indotta diuresi forzata con diuretici dell'ansa a causa del possibile danno al tratto renale.

L'uso simultaneo di ifosfamide provoca una maggiore escrezione di proteine.

Sostanze ototossiche

La somministrazione concomitante di medicinali ototossici (ad es. aminoglicosidi, diuretici dell'ansa) potenzia l'effetto tossico del cisplatino sulla funzione uditiva. Fatta eccezione per i pazienti che assumono dosi di cisplatino superiori a 60 mg/m², la cui secrezione di urina sia inferiore a 1000 ml in 24 ore, non deve essere indotta diuresi forzata con diuretici dell'ansa a causa del possibile danno al tratto renale e dell'ototossicità.

L'ifosfamide può aumentare la perdita di udito dovuta al cisplatino.

Vaccini a base di virus vivi attenuati

Il vaccino per la febbre gialla è assolutamente controindicato a causa del rischio di una reazione vaccinale sistemica con esito fatale (vedere paragrafo 4.3.). In considerazione del rischio di reazione generalizzata, è consigliabile usare un vaccino inattivato, se disponibile.

L'uso di vaccini a base di virus vivi non è raccomandato nei tre mesi successivi al termine della terapia con cisplatino.

Anticoagulanti orali

Nel caso di somministrazione contemporanea di anticoagulanti orali, è consigliabile controllare regolarmente l'INR.

Antistaminici, fenotiazina ed altri

L'uso simultaneo di antistaminici, buclizina, ciclizina, loxapina, meclocina, fenotiazina, tioxanteni o trimetobenzamidi può mascherare i sintomi di ototossicità (come capogiri e tinnito).

Sostanze anticonvulsivanti

Le concentrazioni sieriche dei farmaci anticonvulsivanti possono permanere a livelli subterapeutici durante il trattamento con cisplatino.

Il cisplatino può ridurre l'assorbimento della fenitoina, determinando un ridotto controllo dell'epilessia quando la fenitoina viene somministrata come trattamento in atto. Durante la terapia con cisplatino è assolutamente controindicato iniziare un nuovo trattamento anticonvulsivante a base di fenitoina (vedere paragrafo 4.3.).

Associazione piridossina + altretamina

In uno studio randomizzato sul trattamento del carcinoma ovarico in stadio avanzato, il tempo di risposta alla terapia è risultato negativamente influenzato quando la piridossina è stata utilizzata in associazione ad altretamina (esametilmelamina) e cisplatino.

Paclitaxel

Il trattamento con cisplatino prima di un'infusione di paclitaxel può ridurre la clearance del paclitaxel del 33%, potenziandone di conseguenza la neurotossicità.

Altro

L'uso simultaneo di agenti mielosoppressori o di radioterapia potenzia gli effetti dell'attività mielosoppressiva del cisplatino.

Il cisplatino somministrato in associazione con bleomicina e vinblastina può provocare il fenomeno di Raynaud.

In uno studio su pazienti oncologici con tumori metastatici o in fase avanzata, il docetaxel in associazione con cisplatino ha indotto effetti neurotossici più gravi (dose-dipendenti e sensoriali) rispetto ai due agenti assunti singolarmente a dosi analoghe.

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

In caso di uso concomitante di cisplatino e ciclosporina, deve essere presa in considerazione un'eccessiva immunosoppressione con rischio di linfoproliferazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Poiché un trattamento con cisplatino può causare infertilità irreversibile, si raccomanda che i pazienti di sesso maschile che desiderano avere figli in futuro si informino sulla possibilità di crioconservazione dello sperma prima di iniziare il trattamento.

Gravidanza

Non vi sono dati sufficienti in merito all'uso di cisplatino nelle donne in gravidanza. Comunque, sulla base delle proprietà farmacologiche, si sospetta che il cisplatino provochi gravi malformazioni alla nascita. I risultati degli studi condotti su animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva e carcinogenicità transplacentare (vedere paragrafo 5.3). Il cisplatino, se somministrato ad una donna gravida, può risultare tossico per il feto. Il cisplatino non deve essere usato in gravidanza, a meno che non sia strettamente necessario.

Durante il trattamento con cisplatino, e per un minimo di 6 mesi dopo la conclusione della terapia, devono essere adottate appropriate precauzioni per evitare la gravidanza; questo avvertimento è valido per i pazienti di entrambi i sessi.

Si raccomanda una consulenza genetica nel caso in cui il paziente desideri dei figli dopo la conclusione del trattamento.

Se i pazienti desiderano avere figli dopo la terapia con cisplatino, è raccomandata una consulenza pre-concepimento.

Allattamento

Cisplatino è escreto nel latte materno. Le pazienti trattate con cisplatino non devono allattare al seno.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, il profilo degli effetti indesiderati (come nefrotossicità, reazioni a livello del sistema nervoso centrale e degli organi di senso) può influire sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari. I pazienti che lamentino questi effetti (per esempio sonnolenza o vomito) devono evitare di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

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

Gli effetti indesiderati del cisplatino riferiti con maggiore frequenza (>10%) sono stati disturbi di tipo ematologico (leucopenia, trombocitopenia e anemia), gastrointestinale (anoressia, nausea, vomito e diarrea), uditivo (compromissione dell'udito), renale (insufficienza renale, nefrotossicità, iperuricemia) e febbre.

Gravi effetti tossici su reni, midollo osseo e orecchie sono stati segnalati fino in un terzo circa dei pazienti a cui è stata somministrata un'unica dose di cisplatino; gli effetti sono generalmente dose-dipendenti e cumulativi. L'ototossicità può essere più grave nei bambini.

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

Infezioni ed infestazioni

Comuni: Infezioni^a, sepsi.

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Rari: Leucemia acuta. Il cisplatino aumenta il rischio di leucemia secondaria. Il rischio di leucemia secondaria è dose-dipendente e non è correlato ad età e sesso.

La carcinogenicità è teoricamente possibile (sulla base del meccanismo d'azione del cisplatino).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comuni:

Leucopenia, trombocitopenia e anemia dose-dipendenti, cumulative e nella maggior parte dei casi reversibili sono osservate nel 25-30% dei pazienti trattati con cisplatino. Insufficienza midollare.

Comuni:

Spesso si osserva, approssimativamente 14 giorni dopo l'uso, una riduzione considerevole del numero di globuli bianchi (meno di $1,5 \times 10^9/l$ nel 5% dei pazienti). Dopo circa 21 giorni si osserva una riduzione del numero di piastrine (meno del 10% dei pazienti ha evidenziato un valore totale inferiore a $50 \times 10^9/l$) (il periodo di recupero è di circa 39 giorni). Approssimativamente con la stessa frequenza si verifica anemia (riduzione dell'emoglobina superiore a 2 g), ma solitamente con un'insorgenza più tardiva rispetto a leucopenia e trombocitopenia.

Rari:

È stata segnalata anemia emolitica positiva al test di Coombs, reversibile in caso di interruzione dell'uso di cisplatino. È stata pubblicata letteratura relativa ad emolisi probabilmente provocata da cisplatino. Dopo la somministrazione di dosi elevate di cisplatino, può manifestarsi una grave insufficienza del midollo osseo (includere agranulocitosi e/o anemia aplastica).

Disturbi del sistema immunitario

Non comuni: l'ipersensibilità può presentarsi sotto forma di eruzione cutanea, orticaria, eritema o prurito allergico.

Rari:

Sono stati riferiti reazioni anafilattiche, ipotensione, tachicardia, dispnea, broncospasmo, edema del viso (PT- edema della faccia) e febbre.

Potrebbe essere necessario il trattamento con antistaminici, epinefrina (adrenalina) e steroidi. È stata documentata immunosoppressione.

Patologie endocrine

Rari: Aumento dei livelli di amilasi nel sangue.

Molto rari: Sindrome da secrezione inappropriata di ormone antidiuretico.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comune: Iponatremia

Non comuni: Ipomagnesiemia

Rari: Ipocalcemia, ipofosfatemia e ipokaliemia con spasmi muscolari e/o modifiche dell'elettrocardiogramma si verificano come risultato del danno ai reni provocato da cisplatino, che riduce il riassorbimento tubulare dei cationi.

Ipercolesterolemia.

Molto rari: Aumento dei livelli di ferro nel sangue.

Non nota: Disidratazione, iperuricemia, tetania.

Patologie del sistema nervoso

Comuni: La neurotossicità provocata dal cisplatino è caratterizzata da neuropatia periferica (tipicamente bilaterale e sensoriale) e raramente da perdita del gusto o della funzione tattile o da neurite ottica retrobulbare con riduzione dell'acuità visiva e disfunzione cerebrale (stato confusionale, disartria, singoli casi di cecità corticale, perdita di memoria, paralisi). Sono stati riferiti segno di Lhermitte, neuropatia autonoma e mielopatia del midollo spinale.

Rari: Disturbi cerebrali (inclusi complicazioni cerebrovascolari acute, arterite cerebrale, occlusione dell'arteria carotide ed encefalopatia), convulsioni, leucoencefalopatia, sindrome della leucoencefalopatia posteriore reversibile.

Molto rari: Crisi convulsive.

Non nota: Accidente cerebrovascolare, ictus emorragico, ictus ischemico, ageusia.

L'uso di cisplatino deve essere interrotto immediatamente in caso di comparsa di uno dei sintomi cerebrali menzionati sopra. La neurotossicità provocata dal cisplatino può essere reversibile. Comunque, il processo è irreversibile nel 30-50% dei pazienti, anche dopo l'interruzione della terapia. La neurotossicità può verificarsi dopo la somministrazione della prima dose di cisplatino o dopo una terapia a lungo termine. Nei pazienti ai quali è stato somministrato cisplatino a concentrazioni elevate, o per un periodo prolungato, può verificarsi neurotossicità grave.

Patologie dell'occhio

Rari: Cecità durante una terapia di associazione con cisplatino. Dopo la somministrazione di cisplatino a dosi elevate è stata segnalata la compromissione della visione a colori e del movimento oculare.

Molto rari: Dopo la terapia con cisplatino sono stati segnalati papilledema, neurite ottica e cecità corticale. È stato segnalato un caso di neurite ottica retrobulbare unilaterale con acuità visiva ridotta dopo chemioterapia combinata seguita da trattamento a base di cisplatino.

Non nota: Visione offuscata, cecità per i colori acquisita, pigmentazione retinica.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Molto comuni: Una compromissione uditiva è stata documentata approssimativamente nel 31% dei pazienti trattati con 50 mg/m² di cisplatino. Il difetto è cumulativo, può essere irreversibile e a volte è limitato ad un solo orecchio. L'ototossicità si manifesta sotto forma di tinnito e/o compromissione uditiva alle alte frequenze (4.000-8.000 Hz). La compromissione uditiva a frequenze di 250-2.000 Hz (intervallo uditivo normale) è stata osservata nel 10-15% dei pazienti.

Comuni: Possono manifestarsi perdita dell'udito e tossicità vestibolare associate a vertigini. Una

radioterapia craniale pregressa o concomitante aumenta il rischio di perdita dell'udito.

Rari: I pazienti possono perdere la capacità di sostenere una normale conversazione. La compromissione uditiva indotta da cisplatino può essere di grave entità nei bambini e negli anziani. (Vedere paragrafo 4.4)

Patologie cardiache

Comuni: Aritmia, incluse bradicardia, tachicardia e altre modifiche dell'elettrocardiogramma, per esempio variazioni del tratto ST e segni di ischemia miocardica, sono state osservate in particolare in associazione con altri citotossici.

Rari: Possono verificarsi ipertensione e infarto miocardico anche alcuni anni dopo la chemioterapia. Grave malattia coronarica.

Molto rari: È stato segnalato arresto cardiaco dopo trattamento con cisplatino associato con altri citotossici.

Non nota: Patologia cardiaca.

Patologie vascolari

Comuni:

Si può manifestare flebite nell'area di iniezione dopo la somministrazione per via endovenosa.

Molto rari: Disturbi vascolari (ischemia cerebrale o miocardica, compromissione della circolazione periferica correlata alla sindrome di Raynaud) sono risultati collegati alla chemioterapia con cisplatino.

Non nota: Microangiopatia trombotica (sindrome uremica emolitica).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comuni: Dispnea, infezione polmonare e insufficienza respiratoria.

Non nota: Embolia polmonare.

Patologie gastrointestinali

Molto comuni: Anoressia, nausea, vomito e diarrea si verificano 1-4 ore dopo l'uso di cisplatino. (Vedere paragrafo 4.4).

Non comuni: Depositi metallici sulle gengive.

Rari: Stomatite.

Patologie epatobiliari

Comuni: L'alterazione della funzione epatica, con aumento dei livelli ematici di transaminasi e bilirubina, è reversibile.

Rari: È stata osservata una riduzione dei livelli ematici di albumina che può essere collegata al trattamento con cisplatino.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: Si possono manifestare eritema e ulcera della cute nell'area di iniezione dopo la somministrazione per via endovenosa.

Non comuni: Alopecia.

Non nota: Eruzione cutanea.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non nota: Spasmi muscolari.

Patologie renali e urinarie

Molto comuni: Insufficienza renale^b dopo dosi singole o ripetute di cisplatino. È possibile che si manifesti una disfunzione renale lieve e reversibile dopo un'unica dose intermedia di cisplatino (da 20 mg/m² a <50 mg/m²). L'uso di un'unica dose elevata (50-120 mg/m²) o l'uso quotidiano ripetuto di cisplatino possono provocare insufficienza renale con necrosi tubulare renale, che si manifesta sotto forma di uremia o anuria. L'insufficienza renale può essere irreversibile.

La nefrotossicità è cumulativa e può verificarsi 2-3 giorni o 2 settimane dopo la prima dose di cisplatino. Le concentrazioni sieriche di creatinina e urea possono aumentare. La nefrotossicità è stata osservata nel 28-36% dei pazienti non sottoposti ad adeguata idratazione dopo un'unica dose di 50 mg/m² di cisplatino. (Vedere paragrafo 4.4)

L'iperuricemia si verifica in modo asintomatico o sotto forma di gotta. L'iperuricemia è stata riferita nel 25-30% dei pazienti unitamente a nefrotossicità. L'iperuricemia e l'iperalbuminemia possono predisporre alla nefrotossicità indotta da cisplatino.

Non nota: Insufficienza renale acuta.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comuni: Spermatogenesi e ovulazione anormali, ginecomastia dolorosa.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comuni: Febbre.

Comuni: Stravasamento in sede di iniezione^c.

Non comuni: Singhiozzo, astenia, malessere.

^a Complicanze di tipo infettivo hanno causato il decesso in alcuni pazienti.

^b Gli innalzamenti dell'azotemia e della creatinina, dell'acido urico nel siero, e/o una riduzione della clearance della creatinina sono inclusi nell'insufficienza/disfunzione renale.

^c Tossicità locale dei tessuti molli, comprendente cellulite tissutale, fibrosi e necrosi (comune), dolore (comune), edema (comune) ed eritema (comune), conseguente allo stravasamento.

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:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio

La cautela è essenziale per prevenire un sovradosaggio accidentale.

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

In caso di sovradosaggio (≥ 200 mg/m²) sono possibili effetti diretti sul centro respiratorio, che possono provocare disturbi respiratori potenzialmente letali, e alterazioni dell'equilibrio acido-base dovuti al passaggio della barriera ematoencefalica.

Un sovradosaggio può risultare fatale.

Non è disponibile un antidoto specifico nel caso di sovradosaggio da cisplatino. Anche iniziando l'emodialisi nelle 4 ore successive al sovradosaggio, si ottengono scarsi effetti sull'eliminazione del cisplatino dall'organismo in conseguenza di un forte e rapido legame del cisplatino alle proteine.

Un'idratazione ed una diuresi osmotica adeguate possono aiutare a ridurre la tossicità, sempre che tali misure siano adottate immediatamente dopo il sovradosaggio.

Il trattamento in caso di sovradosaggio prevede l'adozione di misure generali di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri antineoplastici, composti del platino.
Codice ATC: L01XA01

Il cisplatino è un composto inorganico contenente un metallo pesante [cis-diamminodichloroplatino(II)]. Inibisce la sintesi del DNA mediante la formazione di legami crociati con il DNA. La sintesi delle proteine e dell'RNA è inibita in misura minore.

Sebbene il più importante meccanismo d'azione sembri essere l'inibizione della sintesi del DNA, altri meccanismi possono contribuire all'attività antineoplastica del cisplatino, incluso l'aumento dell'immunogenicità tumorale. Le proprietà oncolitiche del cisplatino sono paragonabili a quelle degli agenti alchilanti. Il cisplatino possiede anche proprietà immunosoppressive, radiosensibilizzanti e antibatteriche. Il cisplatino sembra essere aspecifico per il ciclo cellulare. L'azione citotossica del cisplatino si esplica grazie al legame a tutte le basi del DNA, con una preferenza per la posizione N-7 di guanina e adenosina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione endovenosa, il cisplatino si distribuisce rapidamente in tutti i tessuti; il cisplatino penetra poco nel sistema nervoso centrale. Le concentrazioni massime si raggiungono nel fegato, nei reni, nella vescica, nel tessuto muscolare, nella cute, nei testicoli, nella prostata, nel pancreas e nella milza.

Dopo la somministrazione endovenosa, l'eliminazione di cisplatino filtrabile, non legato alle proteine, avviene in modo bifasico, con un'emivita iniziale e terminale rispettivamente di 10-20 minuti e di 32-53 minuti. L'eliminazione della quantità totale di platino avviene in modo trifasico, con emivite rispettivamente di 14 minuti, 274 minuti e 5,3 giorni.

Il cisplatino presenta un legame alle proteine plasmatiche pari al 90%.

L'escrezione avviene principalmente per via urinaria: il 27-43% della dose somministrata è rintracciabile nell'urina nei primi 5 giorni dopo la terapia. Il platino è escreto anche nella bile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità cronica

Nei modelli di tossicità cronica sono stati osservati segni di danno renale, depressione del midollo osseo, disturbi gastrointestinali e ototossicità.

Mutagenicità e carcinogenicità

Il cisplatino risulta mutageno in numerosi test *in vitro* e *in vivo* (sistemi di test batterici, alterazioni cromosomiche nelle cellule animali e nelle colture tissutali). In studi a lungo termine è stato dimostrato che il cisplatino è carcinogeno nei topi e nei ratti.

Tossicità riproduttiva

Nel topo sono stati osservati soppressione delle gonadi risultante in amenorrea o azoospermia, che possono essere irreversibili e provocare infertilità. Nelle femmine di ratto, il cisplatino ha indotto alterazioni morfologiche alle ovaie, provocando infertilità parziale e reversibile.

Studi condotti sui ratti hanno dimostrato che l'esposizione durante la gravidanza può provocare tumori nella progenie adulta.

Il cisplatino è embriotossico nei topi e nei ratti, e in entrambe le specie sono state riferite deformità. Il cisplatino è escreto nel latte materno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili
Sodio cloruro
Acido cloridrico 1N per la regolazione del pH
Sodio idrossido 1N per la regolazione del pH

6.2 Incompatibilità

Evitare il contatto con l'alluminio. Il cisplatino può reagire a contatto con l'alluminio metallico, formando un precipitato nero di platino. Evitare l'uso di qualsiasi kit EV, aghi, cateteri e siringhe contenenti alluminio. Il cisplatino si decompone con soluzioni a basso contenuto di cloruri; la concentrazione di cloruri deve essere equivalente almeno allo 0,45% di sodio cloruro. In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

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

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura

Concentrato per soluzione per infusione 0,5 mg/ml:

- 20 ml: 2 anni
- 50 ml: 2 anni
- 100 ml: 3 anni

Concentrato per soluzione per infusione 1 mg/ml:

- 10 ml: 18 mesi
- 50 ml: 3 anni
- 100 ml: 3 anni

Dopo la diluizione

Dopo la diluizione nei liquidi di infusione, descritta nel paragrafo 6.6, il prodotto può essere conservato per un massimo di 14 giorni a temperatura ambiente (15°C-25°C) al riparo dalla luce. Non conservare la soluzione diluita nel frigorifero o nel congelatore.

L'esposizione alla luce ambientale va limitata ad un massimo di 6 ore. Se si superano le 6 ore, le sacche vanno avvolte completamente con fogli di alluminio per proteggere il contenuto dalla luce ambientale.

Dal punto di vista microbiologico, la soluzione diluita va usata immediatamente. Se non viene usata immediatamente, i tempi di conservazione durante l'impiego e le condizioni prima dell'uso devono essere stabiliti dall'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Cisplatino Teva Italia 0,5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione:

Soluzione non diluita: conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non refrigerare o congelare. Conservare il flaconcino nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

Cisplatino Teva Italia 1 mg/ml concentrato per soluzione per infusione:

Soluzione non diluita: conservare a temperatura compresa tra 15°C - 25°C. Conservare il contenitore nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito: vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cisplatino Teva Italia 0,5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
Flaconcini in vetro marrone, di tipo I, da 20, 50 e 100 ml, con tappo in gomma bromobutilica, sigillo in alluminio e cappuccio a strappo in plastica.

Cisplatino Teva Italia 1 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
Flaconcini in vetro marrone, di tipo I, da 10, 50 e 100 ml, con tappo in gomma bromobutilica, sigillo in alluminio e cappuccio a strappo in plastica.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione e manipolazione del prodotto

Come per tutti i prodotti antineoplastici, è necessario prestare attenzione quando si maneggia il cisplatino. La diluizione deve avvenire in condizioni di asepsi, da parte di personale esperto e in un'area specificamente dedicata a tale procedura. Devono essere indossati guanti protettivi. È necessario adottare precauzioni adeguate per evitare il contatto con la pelle e le membrane mucose. Se si verifica un contatto con la pelle, lavare immediatamente la parte interessata con acqua e sapone. In caso di contatto con la pelle sono stati osservati formicolio, bruciateure e rossore. In caso di contatto con le membrane mucose, sciacquare abbondantemente con acqua. Dopo l'inalazione sono stati osservati dispnea, dolore al torace, irritazione della gola e nausea.

Le donne in gravidanza devono evitare il contatto con gli agenti citostatici.

Il materiale di scarto di natura organica e il vomito devono essere smaltiti con attenzione.

Se la soluzione appare torbida, o se si nota un deposito che non si scioglie, il flaconcino deve essere eliminato.

Un flaconcino danneggiato deve essere trattato con le stesse precauzioni e deve essere considerato un rifiuto contaminato. I rifiuti contaminati devono essere stoccati in contenitori per rifiuti adeguatamente contrassegnati.

Preparazione della somministrazione endovenosa

Prelevare dal flaconcino la quantità di soluzione necessaria, quindi diluirla con almeno 1 litro delle seguenti soluzioni:

- sodio cloruro 0,9%
- miscela (1:1) di sodio cloruro 0,9%/glucosio 5%, (concentrazioni finali risultanti: sodio cloruro 0,45%, glucosio 2,5%)
- sodio cloruro 0,9% e mannitolo 1,875%, per preparazioni iniettabili
- sodio cloruro 0,45%, glucosio 2,5% e mannitolo 1,875%, per preparazioni iniettabili

Controllare sempre l'iniezione prima dell'uso. La soluzione può essere utilizzata solo se limpida e priva di particelle.

NON far entrare in contatto con materiali usati per l'iniezione contenenti alluminio.

NON somministrare il concentrato non diluito.

Per la stabilità microbiologica, chimica e fisica delle soluzioni non diluite e diluite, vedere i paragrafi 6.3 e 6.4.

Smaltimento

Tutti i materiali utilizzati per la preparazione e la somministrazione, o che sono entrati in contatto con cisplatino in qualsiasi modo, vanno smaltiti in conformità alle linee guida locali per i medicinali citotossici. Qualsiasi residuo del medicinale, nonché tutti i materiali utilizzati per la diluizione e la somministrazione, devono essere distrutti conformemente alle procedure standard dell'ospedale applicabili agli agenti citotossici e nel rispetto delle leggi locali in vigore per lo smaltimento dei rifiuti pericolosi.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

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

0,5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 1 flaconcino da 20 ml – AIC 039054010
0,5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 1 flaconcino da 50 ml – AIC 039054022
0,5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 1 flaconcino da 100 ml – AIC 039054034
1 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 1 flaconcino da 10 ml – AIC 039054046
1 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 1 flaconcino da 50 ml – AIC 039054059
1 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 1 flaconcino da 100 ml – AIC 039054061

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

25 agosto 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO