

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cisplatino Sandoz 1 mg/ml – Concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene 1,0 mg di cisplatino.

1 flaconcino da 100 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 100 mg di cisplatino.

Eccipiente(i) con effetti noti: ogni ml di concentrato di soluzione contiene 3,54 mg di sodio
1 flaconcino da 100 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 354 mg di sodio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Il concentrato è una soluzione limpida da incolore a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Da utilizzare come monoterapia o come parte di una chemioterapia in atto per il trattamento di tumori avanzati o metastatici: carcinoma testicolare (polichemioterapia palliativa e curativa), carcinoma ovarico (stadio III e IV), epiteloma a cellule squamose del collo e della testa (terapia palliativa)

Trattamento del carcinoma del polmone a piccole cellule.

Trattamento del carcinoma del polmone non a piccole cellule in stadio avanzato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e bambini:

Il dosaggio del cisplatino dipende dalla patologia primaria, dalla reazione attesa e dal fatto che il farmaco sia somministrato in monoterapia o nell'ambito di una terapia combinata. Le indicazioni relative al dosaggio sono applicabili sia agli adulti sia ai bambini.

Per le pertinenti raccomandazioni relative al dosaggio sulla base della diagnosi e della condizione clinica, consultare la letteratura medica corrente.

Per la monoterapia, si raccomandano i seguenti due regimi posologici:

-dose singola da 50 a 120 mg/m² di superficie corporea ogni 3-4 settimane;

-da 15 a 20 mg/m² di superficie corporea al giorno per 5 giorni ogni 3-4 settimane.

Se il cisplatino è utilizzato nell'ambito di una chemioterapia combinata, la dose deve essere ridotta. Il regime posologico abituale prevede la somministrazione di una dose pari o superiore a 20 mg/m², una volta ogni 3 o 4 settimane, ad eccezione che nella terapia combinata impiegata per il trattamento del carcinoma del polmone a piccole cellule e non a piccole cellule in cui la dose abituale corrisponde a 80 mg/m².

Ulteriori raccomandazioni sul dosaggio devono fondarsi sui più recenti risultati delle indagini di carattere medico ottenuti dalla letteratura e/o dal lavoro dei soggetti interessati.

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

Nei pazienti con disfunzione renale o depressione midollare, effettuare un'adeguata riduzione del dosaggio.

Modo di somministrazione

Cisplatino Sandoz 1mg/ml concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito prima dell'uso (vedere paragrafo 6.6).

La soluzione diluita deve essere somministrata solamente per infusione endovenosa (vedere sotto). Per la somministrazione, deve essere evitato l'uso di qualsiasi dispositivo contenente alluminio che possa entrare in contatto con il cisplatino (set per infusione endovenosa, aghi, cateteri, siringhe) (Vedere paragrafo 6.2)

La soluzione di cisplatino per infusione preparata secondo le indicazioni (vedere paragrafo 6.6) deve essere somministrata per infusione endovenosa nell'arco di 6-8 ore.

Da 2 a 12 ore prima della somministrazione fino ad almeno 6 ore dopo la somministrazione del cisplatino, il paziente deve essere opportunamente idratato al fine di indurre una diuresi sufficiente durante e dopo la terapia con cisplatino. L'idratazione si ottiene tramite infusione endovenosa di una delle seguenti soluzioni:

-soluzione di cloruro di sodio allo 0,9%;

-miscela di soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% e soluzione glucosata al 5% (1:1).

Idratazione da effettuare prima del trattamento con cisplatino:

infusione endovenosa di 100-200 ml/ora per 6-12 ore.

Idratazione da effettuare dopo la somministrazione di cisplatino:

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

Può essere necessario indurre una diuresi forzata qualora, dopo l'idratazione, la secrezione urinaria risulti essere inferiore a 100-200 ml/ora. La diuresi forzata può essere indotta per via endovenosa tramite la somministrazione di 37,5 g di mannitolo in soluzione al 10% (375 ml di soluzione di mannitolo al 10%) o tramite somministrazione di un diuretico qualora la funzione renale risulti normale. La somministrazione di mannitolo o di un diuretico è necessaria anche quando il paziente ha assunto una dose di cisplatino superiore a 60 mg/m² di superficie corporea.

Per le 24 ore successive all'infusione di cisplatino è necessario che il paziente assuma grandi quantità di liquidi, onde garantire una diuresi adeguata.

4.3 **Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad altri composti contenenti platino, o ad un qualsiasi eccipiente elencato al paragrafo 6.1;
- in condizioni di disidratazione (la pre- e post-idratazione è necessaria per prevenire gravi disfunzioni renali)
- con mielosoppressione
- pre-esistente disfunzione renale o compromissione dell'udito dovuti al fatto che il cisplatino è nefrotossico e neurotossico (in particolare ototossico). Queste tossicità possono essere cumulative se disfunzioni di questo tipo sono pre-esistenti.
- in allattamento (vedere paragrafo 4.6)
- in combinazione con il vaccino per la febbre gialla e fenitoina per uso profilattico (vedere paragrafo 4.5).

4.4 **Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Il cisplatino reagisce con l'alluminio metallico formando precipitati di platino di colore nero. Deve essere evitato tutto l'alluminio contenuto nei set per infusione endovenosa, aghi, cateteri e siringhe.

Cisplatino deve essere somministrato sotto attenta supervisione da parte di un medico qualificato,

specializzato nell'utilizzo di agenti chemioterapici.

Un appropriato monitoraggio, la gestione del trattamento e le sue complicazioni sono possibili solo se si fa un'adeguata diagnosi e se le condizioni di trattamento sono disponibili.

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 del trattamento con cisplatino.

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

- creatinina sierica < 130 µmol/l o 1,5 mg/dl
- urea < 25 mg/dl
- globuli bianchi > 4.000/µl o > 4,0 x 10⁹/l
- piastrine > 100.000/µl o > 100 x 10⁹/l
- audiogramma: risultati entro l'intervallo di normalità.

Nefrotossicità

Cisplatino causa grave nefrotossicità cumulativa che può essere potenziata da altre sostanze (per favore fare riferimento al paragrafo 4.5). Una diuresi di 100 ml/ora o maggiore tenderà a minimizzare la nefrotossicità di cisplatino. Ciò può essere ottenuto tramite pre-idratazione con 2 litri di una soluzione endovenosa appropriata, seguita da una idratazione simile successiva alla somministrazione di cisplatino (sono raccomandati 2.500 mL/m²/24 ore). Se l'intensa idratazione è insufficiente per mantenere un'adeguata diuresi, è necessario somministrare un diuretico osmotico (per es. mannitolo).

Neuropatie

Sono stati riportati gravi casi di neuropatie. Tali neuropatie possono essere irreversibili e possono manifestarsi con parestesia, areflessia e perdita propriocettiva e una sensazione di vibrazioni. È stata anche riportata una perdita della funzione motoria. Deve essere condotto un esame neurologico ad intervalli regolari.

Ototossicità

È stata osservata ototossicità fino al 31% dei pazienti trattati con una dose singola di 50 mg/m² di cisplatino e si è manifestata tramite tinnito e/o perdita dell'udito a range alti di frequenza (da 4000 a 8000 Hz). Può manifestarsi occasionalmente riduzione nella capacità di udire tonalità colloquiali. L'ototossicità può essere più pronunciata nei bambini che assumono cisplatino. La perdita dell'udito può essere unilaterale o bilaterale e tende a diventare più frequente e grave a dosi ripetute, comunque è stata riportata raramente sordità in seguito a dosi iniziali di cisplatino. L'ototossicità può essere aggravata da una precedente irradiazione cranica simultanea e può essere correlata al picco di concentrazione plasmatica di cisplatino. Non è chiaro se l'ototossicità indotta da cisplatino sia reversibile.

Un attento monitoraggio da audiometria deve essere eseguito prima di iniziare la terapia e prima di successive dosi di cisplatino. È stata riportata anche tossicità vestibolare (vedere paragrafo 4.8).

Fenomeni allergici

Come con altri prodotti a base di platino, possono verificarsi durante la perfusione molti casi di reazioni di ipersensibilità che richiedono l'interruzione della perfusione e un adeguato trattamento sintomatico. Sono state riportate reazioni crociate, a volte fatali, con tutti i composti a base di platino (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 4.8).

Funzionalità epatica e formula ematologica

La formula ematologica e la funzionalità epatica devono essere monitorate ad intervalli regolari.

Potenziale cancerogeno

Negli esseri umani, in rari casi la comparsa di leucemia acuta si è manifestata in coincidenza all'uso di cisplatino, che era in genere associata ad altri agenti leucemogeni.

Cisplatino è un mutageno batterico e provoca aberrazione cromosomica in colture di cellule di animali. La cancerogenicità è possibile ma non è stata dimostrata. Cisplatino è teratogeno ed embriotossico nei topi.

Reazioni al sito di iniezione

Possono manifestarsi reazioni al sito di iniezione durante la somministrazione di cisplatino. Data la possibilità di stravasamento, si raccomanda di monitorare attentamente il sito di infusione per possibili infiltrazioni durante la somministrazione del medicinale. Un trattamento specifico per le reazioni da stravasamento non è nota al momento.

Avvertenze

Questo agente citostatico ha una tossicità più marcata rispetto a quanto si trovi di solito nella chemioterapia antineoplastica.

La tossicità renale, che è al di sopra di tutti gli effetti cumulativa, è grave e richiede particolari precauzioni durante la somministrazione (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 4.8).

Nausea e vomito possono essere intense 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.

Deve essere effettuato un attento controllo anche per quanto riguarda ototossicità, mielodepressione e 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.

Avvertenze

Preparazione della soluzione endovenosa

Come con tutti gli altri agenti potenzialmente tossici, bisogna prendere le opportune precauzioni quando si maneggia la soluzione di cisplatino.

Le lesioni cutanee sono possibili in caso di esposizione accidentale al prodotto. Si consiglia di indossare guanti. Nel caso in cui la soluzione a base di cisplatino venisse a contatto con la pelle o le mucose, lavare la pelle o le mucose vigorosamente con acqua e sapone.

Si raccomanda di essere conformi alle procedure appropriate per la manipolazione e l'eliminazione degli agenti citostatici.

Prima di somministrare la soluzione al paziente, verificare che la soluzione sia chiara e priva di particelle.

Questo medicinale contiene 354 mg di sodio per flaconcino da 100 ml, equivalente al 17,7% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 **Interazione con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Sostanze nefrotossiche

La co-somministrazione di farmaci nefrotossici (ad es. cefalosporine, aminoglicosidi o amfotericina B o mezzi di contrasto) od ototossici (ad es. aminoglicosidi) potenzierà l'effetto tossico del cisplatino sui reni. Durante o dopo il trattamento con cisplatino si consiglia di usare cautela con le sostanze escrete principalmente attraverso i reni, cioè agenti citostatici quali bleomicina e metotressato, a causa della potenziale riduzione dell'eliminazione per via renale.

La tossicità renale di ifosfamide può essere maggiore se usata in combinazione con cisplatino, o in pazienti che hanno precedentemente assunto cisplatino

In pochi casi è stata notata la riduzione dei livelli ematici di litio in seguito a trattamento con cisplatino combinato con bleomicina ed etoposide. Pertanto si raccomanda di monitorare i valori di 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 sulfipirazone, se utilizzati insieme al cisplatino, poiché il cisplatino induce un aumento delle concentrazioni sieriche di acido urico.

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

Sostanze ototossiche

Somministrando contemporaneamente medicinali ototossici (per es. aminoglicosidi, diuretici dell'ansa) si potrà avere un potenziamento dell'effetto tossico del cisplatino sulla funzionalità uditiva.

Ad eccezione che nei pazienti trattati con dosi di cisplatino superiori a 60 mg/m² con una secrezione urinaria inferiore a 1000 ml nelle 24 ore, non deve essere indotta alcuna diuresi forzata con diuretici di ansa in previsione di un possibile danno al tratto renale e di ototossicità.

Ifosfamide può aumentare la perdita dell'udito dovuto al cisplatino.

Vaccini vivi attenuati

Il vaccino per la febbre gialla è assolutamente controindicato a causa del rischio di malattia vaccinica sistemica fatale (vedere paragrafo 4.3). In considerazione del rischio di malattia generalizzata, è consigliabile utilizzare 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

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

Antistaminici, fenotiazine e altri

L'uso concomitante di antistaminici, buclizina, ciclizina, loxapina, meclozina, fenotiazine, tioxanteni o trimetobenzamidi può mascherare i sintomi dell'ototossicità (quali capogiri e tinnito).

Medicinali anticonvulsivanti

La concentrazione sierica dei medicinali anticonvulsivanti può rimanere a livelli sub-terapeutici 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 corso. Durante la terapia con cisplatino è assolutamente controindicato iniziare un nuovo trattamento anticonvulsivante a base di fenitoina (vedere paragrafo 4.3).

Combinazione piridossina+altretamina

Durante uno studio randomizzato sul trattamento del cancro ovarico in stadio avanzato, il tempo di risposta è stato influenzato in modo negativo quando piridossina è stata utilizzata in combinazione con altretamina (esametilmelamina) e cisplatino.

Paclitaxel

Il trattamento con cisplatino prima di un'infusione con paclitaxel può ridurre la clearance del paclitaxel del 33% e pertanto amplificare la neurotossicità.

Altro

L'uso simultaneo di agenti mielosoppressori o 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

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del cisplatino in donne in gravidanza, ma sulla base delle sue proprietà farmacologiche si sospetta che il cisplatino possa causare seri danni al feto. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva e carcinogenicità transplacentare (vedere paragrafo 5.3). Cisplatino non deve essere assunto durante il periodo di gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna richiedano un trattamento con cisplatino.

Allattamento

Il cisplatino è escreto nel latte materno, l'allattamento al seno durante la terapia è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Sia i pazienti di sesso maschile che femminile devono usare efficaci metodi contraccettivi per prevenire il concepimento e/o la riproduzione durante e per almeno 6 mesi dopo il trattamento con cisplatino. Qualora il soggetto intenda concepire un bambino dopo il termine del trattamento, si raccomanda di richiedere una consulenza genetica. Poiché una terapia con cisplatino può causare un'infertilità irreversibile, si consiglia ai soggetti di sesso maschile che desiderino nel futuro avere figli, di informarsi, prima di iniziare il trattamento, sulla crioconservazione dello sperma.

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

Non sono stati effettuati studi per valutare gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. A causa dei possibili effetti indesiderati (come la nefrotossicità) il cisplatino esercita un'influenza leggera o moderata sulla capacità di guidare o utilizzare macchinari. ***I pazienti che lamentano tali effetti (ad es. manifestano sensazione di sonnolenza o vomito) devono, quindi, evitare di guidare e di usare macchinari.***

4.8 Effetti indesiderati

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

Gli eventi avversi indotti dal cisplatino **segnalati con maggior frequenza (>10%)**, sono rappresentati da disturbi ematologici (leucopenia, trombocitopenia e anemia), gastrointestinali (anoressia, nausea, vomito e diarrea), otologici (danni all'udito), renali (insufficienza renale, nefrotossicità, iperuricemia) e febbre.

Fino a circa un terzo dei pazienti trattati con una dose singola di cisplatino ha evidenziato seri effetti tossici su reni, midollo osseo e orecchio che si sono rivelati generalmente dose-dipendenti e cumulativi. Nei bambini, infine, l'ototossicità si può manifestare in forma più grave.-

L'elenco è presentato in accordo alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla frequenza utilizzando le seguenti categorie di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella degli effetti avversi dei medicinali riportati durante studi clinici ed esperienza post-marketing (termini MedDRA)

Infezioni e infestazioni	
Comune	Sepsi
Non nota	Infezione ^a
Tumori benigni, maligni e non specificati	
Non comune	Leucemia acuta
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune	Insufficienza del midollo osseo, trombocitopenia, leucopenia, anemia
Non nota	Anemia emolitica, test di Coombs positivo
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune	Reazioni anafilattiche ^b
Patologie endocrine	
Non nota	Aumento delle amilasi ematiche, inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Iponatriemia
Non comune	Ipomagnesiemia
Raro	Ipocolesterolemia
Molto raro	Aumento dei livelli di ferro nel sangue.
Non nota	Disidratazione, ipokaliemia, ipofosfatemia, iperuricemia, ipocalcemia, tetania
Patologie del sistema nervoso	
Raro	Convulsioni, neuropatia periferica, leucoencefalopatia, sindrome leucoencefalopatica posteriore reversibile
Non nota	Accidente cerebrovascolare, ictus emorragico, ictus ischemico, ageusia, arterite cerebrale, segno di Lhermitte, mielopatia, neuropatia autonoma
Patologie dell'occhio	
Non nota	Visione offuscata, daltonismo acquisito, cecità corticale, neuriti ottiche, papilledema, pigmentazione della retina
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Ototossicità
Non nota	Tinnito, sordità
Patologie cardiache	
Comune	Aritmia, bradicardia, tachicardia
Raro	Infarto del miocardio
Molto raro	Arresto cardiaco
Non nota	Disturbo cardiaco
Patologie vascolari	
Comune	Tromboembolismo venoso
Non nota	Microangiopatia trombotica (sindrome emolitico-uremica), sindrome di Raynaud
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune	Dispnea, polmonite e insufficienza respiratoria
Non nota	Embolia polmonare
Patologie gastrointestinali	
Non comune	Deposito metallico sulle gengive
Raro	Stomatiti

Non nota	Vomito, nausea, anoressia, singhiozzo, diarrea
Patologie epatobiliari	
Non nota	Aumento degli enzimi epatici, aumento della bilirubina ematica
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 renale ^c , insufficienza renale tubulare
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune	Spermatogenesi e ovulazione anormali e ginecomastia dolorosa
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Piressia
Non nota	Astenia, malessere, stravasamento al sito di iniezione ^d

^a Complicazioni infettive hanno portato alla morte alcuni pazienti.

^b I sintomi riportati per reazioni anafilattoidi includono tra gli altri edema facciale, dispnea, broncospasmo, tachicardia, ipotensione nella Tabella delle frequenze di EA.

^c Aumenti di azotemia e creatinina, acido urico, e/o una diminuzione della clearance della creatinina sono compresi nell'insufficienza/disfunzione renale.

^d Tossicità locale dei tessuti molli tra cui cellulite dei tessuti, fibrosi e necrosi (comune) dolore (comune), edema (comune) ed eritema (comune) come risultato di 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

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

È ESSENZIALE PRESTARE CAUTELA PER PREVENIRE CASI DI SOVRADOSAGGIO ACCIDENTALE.

Un sovradosaggio acuto può provocare disfunzioni renali, disfunzioni epatiche, sordità, tossicità oculare (incluso distacco della retina), mielosoppressione significativa, nausea incurabile e vomito e/o neuriti. Un sovradosaggio può essere fatale.

Non esiste un antidoto specifico per il trattamento del sovradosaggio da cisplatino. Anche se si inizia il processo di emodialisi 4 ore dopo il sovradosaggio questo può avere uno scarso impatto sulla capacità di eliminazione del cisplatino dal corpo a causa del rapido e forte legame del cisplatino alle proteine plasmatiche.

Il trattamento utilizzato in caso di sovradosaggio consiste in misure di supporto generali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici/composti del platino codice ATC: L01XA01

Meccanismo d'azione

Il cisplatino è una sostanza inorganica contenente un metallo pesante [cis-diamminodichloroplatino(II)] ed inibisce la sintesi del DNA realizzando connessioni trasversali entro e tra le sequenze del DNA, mentre la

sintesi proteica e dell'RNA è inibita in misura minore.

Effetti farmacodinamici

Nonostante l'azione principale del cisplatino sembri risiedere nell'inibizione della sintesi del DNA, l'azione antineoplastica comprende altri effetti quali l'aumento dell'immunogenicità tumorale. Le funzioni oncolitiche del cisplatino possono essere comparate alle funzioni delle sostanze alchilanti. Il cisplatino presenta inoltre anche proprietà immunosoppressive, radiosensibilizzanti e antibatteriche.

Il cisplatino non sembra essere ciclo-specifico.

Infine, gli effetti citotossici del cisplatino sono determinati dal legame con tutte le basi del DNA con una preferenza per la posizione N-7 della guanina e dell'adenosina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Dopo l'infusione endovenosa, il cisplatino è rapidamente distribuito in tutti i tessuti: dopo la somministrazione di dosi comprese tra 20 e 120 mg/m², le concentrazioni di platino sono massime nel fegato, prostata e reni, sono alquanto inferiori nella vescica, nei muscoli, nei testicoli, nel pancreas e nella milza e sono minime nell'intestino, surrene, cuore, polmone, cervello e cervelletto.

Biotrasformazione

A due ore dall'infusione, più del 90% del cisplatino plasmatico totale risulta legato ad una proteina. Questo processo può essere irreversibile. La parte legata alla proteina, inoltre, non esercita un'azione antineoplastica. Il cisplatino ha una farmacocinetica di tipo non lineare ed è trasformato da un processo non enzimatico in uno o più metaboliti.

Eliminazione

L'eliminazione dal plasma, dopo l'iniezione di un bolo endovenoso di 50-100 mg/m² è bifasica. Nell'uomo sono stati osservati i seguenti periodi di emivita:

t_{1/2} (distribuzione): 10-60 minuti

t_{1/2} (terminale): circa 2-5 giorni

Il considerevole legame proteico del contenuto di platino totale produce una fase escretoria incompleta o prolungata, con una secrezione urinaria cumulativa compresa tra il 27 e il 45% della dose somministrata in un periodo di 84-120 ore. Un'infusione prolungata risulta nella secrezione urinaria di una parte maggiore della dose. La secrezione fecale è minima e le quantità di platino che possono essere rilevate nella cistifellea e nell'intestino crasso sono piccole. L'alterazione della funzione renale aumenta l'emivita plasmatica che può anche teoricamente incrementare in presenza di un'ascite causata dall'elevato legame proteico del cisplatino.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità cronica:

I modelli della tossicità cronica indicano danno renale, depressione midollare, disturbi gastrointestinali e ototossicità.

Mutagenicità e carcinogenicità:

Il cisplatino risulta essere mutagenico in numerosi test *in vivo* e *in vitro* (test batterici e difetti cromosomici in colture di tessuto e cellule animali) e studi a lungo termine nei topi e nei ratti ne hanno provato gli effetti carcinogenici.

Tossicità riproduttiva:

Fertilità: soppressione gonadica causa di amenorrea o azoospermia, che può risultare irreversibile e indurre un'infertilità permanente.

Gli studi sui ratti hanno dimostrato che l'esposizione al farmaco durante la gravidanza causa tumori nella prole adulta.

Gravidanza e allattamento: Il cisplatino è embriotossico e teratogeno nei topi e nei ratti e i difetti sono stati segnalati in entrambe le specie. La presenza del cisplatino è stata inoltre individuata anche nel latte materno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio
Acido cloridrico, diluito
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Il cisplatino reagisce con l'alluminio con conseguente produzione di un precipitato nero di platino. Per la somministrazione, pertanto, deve essere evitato l'uso di qualsiasi dispositivo contenente alluminio che possa entrare in contatto con il cisplatino (set per infusione endovenosa, aghi, cateteri, siringhe).

Il farmaco non deve essere miscelato con altri medicinali eccetto quelli indicati nel paragrafo 6.6.

Il concentrato di cisplatino da 1 mg/ml non deve essere diluito con la sola soluzione glucosata al 5% o con la sola soluzione di mannitolo al 5%, ma unicamente con le miscele contenenti anche cloruro di sodio come indicato nel paragrafo 6.6.

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

6.3 Periodo di validità

Medicinale confezionato per la vendita:

2 anni

Soluzione per infusione dopo diluizione (vedere paragrafo 6.6):

È stata dimostrata una stabilità chimica e fisica in uso per 48 ore ad una temperatura compresa **tra 2 e 8°C**, quando protette dalla luce, per le soluzioni contenenti una concentrazione finale di cisplatino di 0,1 mg/ml dopo la diluizione del concentrato di cisplatino da 1 mg/ml con una delle seguenti soluzioni:

- soluzione di cloruro di sodio allo 0,9%;
- miscela di soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% e soluzione glucosata al 5% (1:1)
- miscela di soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% e soluzione di mannitolo al 5% (1:1)

Da un punto di vista microbiologico, è necessario che il prodotto sia utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e di norma non devono superare le 24 ore ad una temperatura compresa tra 2 e 8°C, a meno che la ricostituzione/diluizione (e così via) non abbia avuto luogo in condizioni di asepsi controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Medicinale confezionato per la vendita:

Non conservare a temperature superiori a 25 °C. Non refrigerare o congelare. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del prodotto diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro ambrato di tipo I con tappo di gomma clorobutile e cappuccio in alluminio.

Confezioni da 1 flaconcino da 50 ml o 100 ml di concentrato per soluzione per infusione ciascuno.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

I flaconcini confezionati sono dotati o meno di un involucro protettivo in plastica (OncoSafe®).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Cisplatino Sandoz deve essere diluito prima dell'uso. Per la preparazione della soluzione per infusione deve essere evitato l'uso di qualsiasi dispositivo contenente alluminio che possa entrare in contatto con il cisplatino (set per infusione endovenosa, aghi, cateteri, siringhe) (vedere paragrafo 6.2).

La preparazione della soluzione per infusione deve essere eseguita in condizioni di asepsi.

Per la diluizione del concentrato, deve essere utilizzata una delle seguenti soluzioni:

- soluzione di cloruro di sodio allo 0,9%;
 - miscela di soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% e soluzione glucosata al 5% (1:1) (concentrazioni finali risultanti: cloruro di sodio 0,45%, glucosio 2,5%).
- Qualora non fosse possibile procurare la giusta idratazione del paziente prima del trattamento, il concentrato può essere diluito con:
 - miscela di soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% e soluzione di mannitolo al 5% (1:1) (concentrazioni finali risultanti: cloruro di sodio 0,45%, mannitolo 2,5%).

Preparazione della soluzione di cisplatino per infusione:

la quantità necessaria (dose) del concentrato di cisplatino 1 mg/ml calcolata secondo le istruzioni del paragrafo 4.2 deve essere diluita in 1-2 litri di una delle soluzioni sopra menzionate.

La soluzione diluita deve essere somministrata solamente per via endovenosa tramite infusione (vedere paragrafo 4.2).

Utilizzare solamente le soluzioni limpide da incolore a giallo chiaro prive di particelle visibili.

Monouso.

Gli agenti citotossici devono essere preparati per la somministrazione unicamente da personale addestrato a manipolare il preparato in sicurezza.

Consultare le linee guida sulla manipolazione dei citotossici adottate a livello locale.

Come qualsiasi altro agente citotossico, il cisplatino deve essere utilizzato con estrema cautela: guanti, maschere e indumenti protettivi sono necessari e di vitale importanza. Il cisplatino deve essere preparato possibilmente sotto cappa. Evitare il contatto con la pelle e con le membrane mucose. Il personale ospedaliero in stato di gravidanza non deve maneggiare il cisplatino.

Contatto con la cute: sciacquare con abbondante quantità di acqua. Applicare una pomata per lenire l'eventuale temporanea sensazione di bruciore. Nota: alcuni soggetti sono sensibili al platino e possono manifestare una reazione cutanea.

In caso di fuoriuscite di liquido, gli operatori devono indossare guanti e tamponare il liquido disperso con una spugna preposta all'uso. Risciacquare l'area due volte con acqua. Riporre tutte le soluzioni e le spugne in una sacca di plastica e sigillarla. Nel caso di fuoriuscite, tutti gli elementi che entrino in contatto con il cisplatino devono essere manipolati e smaltiti secondo le linee guida locali inerenti ai farmaci citotossici.

Qualsiasi medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale, devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Spa
Largo U Boccioni 1
21040 Origgio (VA)
Italia

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

Flaconcino da 100 mL – AIC 033346040

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 Settembre 2004
Data del rinnovo più recente

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cisplatino Sandoz 0,5 mg/ml – Concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene 0,5 mg di cisplatino.

1 flaconcino da 20 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 10 mg di cisplatino.

1 flaconcino da 50 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 25 mg di cisplatino.

1 flaconcino da 100 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 50 mg di cisplatino.

Eccipiente(i) con effetti noti:

ogni ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 3,54 mg di sodio

1 flaconcino da 20 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 71 mg di sodio

1 flaconcino da 50 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 177 mg di sodio

1 flaconcino da 100 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 354 mg di sodio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Il concentrato è una soluzione limpida da incolore a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Da utilizzare come monoterapia o come parte di una chemioterapia in atto per il trattamento di tumori avanzati o metastatici: carcinoma testicolare (polichemioterapia palliativa e curativa), carcinoma ovarico (stadio III e IV), epiteloma a cellule squamose del collo e della testa (terapia palliativa)

Trattamento del carcinoma del polmone a piccole cellule.

Trattamento del carcinoma del polmone non a piccole cellule in stadio avanzato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e bambini:

Il dosaggio del cisplatino dipende dalla patologia primaria, dalla reazione attesa e dal fatto che il farmaco sia somministrato in monoterapia o nell'ambito di una terapia combinata. Le indicazioni relative al dosaggio sono applicabili sia agli adulti che ai bambini.

Per le pertinenti raccomandazioni relative al dosaggio sulla base della diagnosi e della condizione clinica, consultare la letteratura medica corrente.

Per la monoterapia, si raccomandano i seguenti due regimi posologici:

-dose singola da 50 a 120 mg/m² di superficie corporea ogni 3-4 settimane;

-da 15 a 20 mg/m² di superficie corporea al giorno per 5 giorni ogni 3-4 settimane.

Se il cisplatino è utilizzato nell'ambito di una chemioterapia combinata, la dose deve essere ridotta. La dose abituale è pari o superiore a 20 mg/m², una volta ogni 3 o 4 settimane, ad eccezione che nella terapia

combinata impiegata per il trattamento del carcinoma del polmone a piccole cellule e non a piccole cellule, la cui dose abituale corrisponde a 80 mg/m².

Ulteriori raccomandazioni sul dosaggio devono fondarsi sui più recenti risultati delle indagini di carattere medico ottenuti dalla letteratura e/o dal lavoro dei soggetti interessati.

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

Nei pazienti con disfunzione renale o depressione midollare, effettuare un'adeguata riduzione del dosaggio.

Modo di somministrazione

Cisplatino Sandoz 0,5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito prima dell'uso (vedere paragrafo 6.6).

La soluzione diluita deve essere somministrata solamente per infusione endovenosa (vedere sotto).

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

La soluzione di cisplatino per infusione preparata secondo le indicazioni (vedere paragrafo 6.6) deve essere somministrata per infusione endovenosa nell'arco di 6-8 ore.

Da 2 a 12 ore prima della somministrazione fino ad almeno 6 ore dopo la somministrazione del cisplatino, il paziente deve essere opportunamente idratato al fine di indurre una diuresi sufficiente durante e dopo la terapia con cisplatino. L'idratazione si ottiene tramite infusione endovenosa di una delle seguenti soluzioni:

soluzione di cloruro di sodio allo 0,9%;

miscela di soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% e soluzione glucosata al 5% (1:1).

Idratazione da effettuare prima del trattamento con cisplatino:

infusione endovenosa di 100-200 ml/ora per 6-12 ore.

Idratazione da effettuare dopo la somministrazione di cisplatino:

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

Può essere necessario indurre una diuresi forzata qualora, dopo l'idratazione, la secrezione urinaria risulti essere inferiore a 100-200 ml/ora. La diuresi forzata può essere indotta per via endovenosa tramite la somministrazione di 37,5 g di mannitolo in soluzione al 10% (375 ml di soluzione di mannitolo al 10%) o tramite somministrazione di un diuretico qualora la funzione renale risulti normale. La somministrazione di mannitolo o di un diuretico è necessaria anche quando il paziente ha assunto una dose di cisplatino superiore a 60 mg/m² di superficie corporea.

Per le 24 ore successive all'infusione di cisplatino è necessario che il paziente assuma grandi quantità di liquidi, onde garantire una diuresi adeguata.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad altri composti contenenti platino, o ad un qualsiasi eccipiente elencato al paragrafo 6.1;
- in condizioni di disidratazione (la pre- e post-idratazione è necessaria per prevenire gravi disfunzioni renali)
- con mielosoppressione
- pre-esistente disfunzione renale o compromissione dell'udito dovuto al fatto che il cisplatino è nefrotossico e neurotossico (in particolare ototossico). Queste tossicità possono essere cumulative se disfunzioni di questo tipo sono pre-esistenti.
- in allattamento (vedere paragrafo 4.6)
- in combinazione con il vaccino per la febbre gialla e fenitoina per uso profilattico (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il cisplatino reagisce con l'alluminio metallico formando precipitati di platino di colore nero. Deve essere evitato tutto l'alluminio contenuto nei set per infusione endovenosa, aghi, cateteri e siringhe.

Cisplatino deve essere somministrato sotto attenta supervisione da parte di un medico qualificato, specializzato nell'utilizzo di agenti chemioterapici.

Un appropriato monitoraggio, la gestione del trattamento e le sue complicazioni sono possibili solo se si fa un'adeguata diagnosi e se le condizioni di trattamento sono disponibili.

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 del trattamento 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

Cisplatino causa grave nefrotossicità cumulativa che può essere potenziata da altre sostanze (per favore fare riferimento al paragrafo 4.5). Una diuresi di 100 ml/ora o maggiore tenderà a minimizzare la nefrotossicità di cisplatino. Ciò può essere ottenuto tramite pre-idratazione con 2 litri di una soluzione endovenosa appropriata, seguita da una idratazione simile successiva alla somministrazione di cisplatino (sono raccomandati $2.500 \text{ mL/m}^2/24 \text{ ore}$). Se l'intensa idratazione è insufficiente per mantenere un'adeguata diuresi, è necessario somministrare un diuretico osmotico (per es. mannitolo).

Neuropatie

Sono stati riportati gravi casi di neuropatie. Tali neuropatie possono essere irreversibili e possono manifestarsi con parestesia, areflessia e perdita propriocettiva e una sensazione di vibrazioni. È stata anche riportata una perdita della funzione motoria. Deve essere condotto un esame neurologico ad intervalli regolari.

Ototossicità

È stata osservata ototossicità fino al 31% dei pazienti trattati con una dose singola di 50 mg/m^2 di cisplatino e si è manifestata tramite tinnito e/o perdita dell'udito a range alti di frequenza (da 4000 a 8000 Hz). Può manifestarsi occasionalmente riduzione nella capacità di udire tonalità colloquiali. L'ototossicità può essere più pronunciata nei bambini che assumono cisplatino. La perdita dell'udito può essere unilaterale o bilaterale e tende a diventare più frequente e grave a dosi ripetute, comunque è stata riportata raramente sordità in seguito a dosi iniziali di cisplatino. L'ototossicità può essere aggravata da una precedente irradiazione cranica simultanea e può essere correlata al picco di concentrazione plasmatica di cisplatino. Non è chiaro se l'ototossicità indotta da cisplatino sia reversibile.

Un attento monitoraggio da audiometria deve essere eseguito prima di iniziare la terapia e prima di successive dosi di cisplatino. È stata riportata anche tossicità vestibolare (vedere paragrafo 4.8).

Fenomeni allergici

Come con altri prodotti a base di platino, possono verificarsi durante la perfusione molti casi di reazioni di ipersensibilità che richiedono l'interruzione della perfusione e un adeguato trattamento sintomatico. Sono

state riportate reazioni crociate, a volte fatali, con tutti i composti a base di platino (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 4.8).

Funzionalità epatica e formula ematologica

La formula ematologica e la funzionalità epatica devono essere monitorate ad intervalli regolari.

Potenziale cancerogeno

Negli esseri umani, in rari casi la comparsa di leucemia acuta si è manifestata in coincidenza all'uso di cisplatino, che era in genere associata ad altri agenti leucemogeni.

Cisplatino è un mutageno batterico e provoca aberrazione cromosomica in colture di cellule di animali. La cancerogenicità è possibile ma non è stata dimostrata. Cisplatino è teratogeno ed embriotossico nei topi.

Reazioni al sito di iniezione

Possono manifestarsi reazioni al sito di iniezione durante la somministrazione di cisplatino. Data la possibilità di stravasamento, si raccomanda di monitorare attentamente il sito di infusione per possibili infiltrazioni durante la somministrazione del medicinale. Un trattamento specifico per le reazioni da stravasamento non è nota al momento.

Avvertenze

Questo agente citostatico ha una tossicità più marcata rispetto a quanto si trovi di solito nella chemioterapia antineoplastica.

La tossicità renale, che è al di sopra di tutti gli effetti cumulativa, è grave e richiede particolari precauzioni durante la somministrazione (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 4.8).

Nausea e vomito possono essere intense 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.

Deve essere effettuato un attento controllo anche per quanto riguarda ototossicità, mielodepressione e 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.

Avvertenze

Preparazione della soluzione endovenosa

Come con tutti gli altri agenti potenzialmente tossici, bisogna prendere le opportune precauzioni quando si maneggia la soluzione di cisplatino.

Le lesioni cutanee sono possibili in caso di esposizione accidentale al prodotto. Si consiglia di indossare guanti. Nel caso in cui la soluzione a base di cisplatino venisse a contatto con la pelle o le mucose, lavare la pelle o le mucose vigorosamente con acqua e sapone.

Si raccomanda di essere conformi alle procedure appropriate per la manipolazione e l'eliminazione degli agenti citostatici.

Prima di somministrare la soluzione al paziente, verificare che la soluzione sia chiara e priva di particelle.

Questo medicinale contiene 71 mg di sodio per flaconcino da 20 ml, equivalente al 3,55% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Questo medicinale contiene 177 mg di sodio per flaconcino da 50 ml, equivalente al 8,85% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Questo medicinale contiene 71 mg di sodio per flaconcino da 20 ml, equivalente al 3,55% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Questo medicinale contiene 354 mg di sodio per flaconcino da 100 ml, equivalente al 17,7% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 **Interazione con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Sostanze nefrotossiche

La co-somministrazione di farmaci nefrotossici (ad es. cefalosporine, aminoglicosidi, amfotericina B o mezzi di contrasto) od ototossici (ad es. aminoglicosidi) potenzierà l'effetto tossico del cisplatino sui reni. Durante o dopo il trattamento con cisplatino si consiglia di usare cautela con le sostanze escrete principalmente attraverso i reni, cioè agenti citostatici quali bleomicina e metotressato, a causa della potenziale riduzione dell'eliminazione per via renale.

La tossicità renale di ifosfamide può essere maggiore se usata in combinazione con cisplatino, o in pazienti che hanno precedentemente assunto cisplatino

In pochi casi è stata notata la riduzione dei livelli ematici di litio in seguito a trattamento con cisplatino combinato con bleomicina ed etoposide. Pertanto si raccomanda di monitorare i valori di 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 sulfpirazone, se utilizzati insieme al cisplatino, poiché il cisplatino induce un aumento delle concentrazioni sieriche di acido urico.

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

Sostanze ototossiche

Somministrando contemporaneamente medicinali ototossici (per es. aminoglicosidi, diuretici dell'ansa) si potrà avere un potenziamento dell'effetto tossico del cisplatino sulla funzionalità uditiva.

Ad eccezione che nei pazienti trattati con dosi di cisplatino superiori a 60 mg/m² con una secrezione urinaria inferiore a 1000 ml nelle 24 ore, non deve essere indotta alcuna diuresi forzata con diuretici di ansa in previsione di un possibile danno al tratto renale e di ototossicità.

Ifosfamide può aumentare la perdita dell'udito dovuto al cisplatino.

Vaccini vivi attenuati

Il vaccino per la febbre gialla è assolutamente controindicato a causa del rischio di malattia vaccinica sistemica fatale (vedere paragrafo 4.3). In considerazione del rischio di malattia generalizzata, è consigliabile utilizzare 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

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

Antistaminici, fenotiazine e altri

L'uso concomitante di antistaminici, buclizina, ciclizina, loxapina, meclozina, fenotiazine, tioxanteni o trimetobenzamidi può mascherare i sintomi dell'ototossicità (quali capogiri e tinnito).

Medicinali anticonvulsivanti

La concentrazione sierica dei medicinali anticonvulsivanti può rimanere a livelli sub-terapeutici 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 corso. Durante la terapia con cisplatino è assolutamente controindicato iniziare un nuovo trattamento anticonvulsivante a base di fenitoina (vedere paragrafo 4.3.).

Combinazione piridossina+altretamina

Durante uno studio randomizzato sul trattamento del cancro ovarico in stadio avanzato, il tempo di risposta è stato influenzato in modo negativo quando piridossina è stata utilizzata in combinazione con altretamina (esametilmelamina) e cisplatino.

Paclitaxel

Il trattamento con cisplatino prima di un'infusione con paclitaxel può ridurre la clearance del paclitaxel del 33% e pertanto amplificare la neurotossicità.

Altro

L'uso simultaneo di agenti mielosoppressori o 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

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del cisplatino in donne in gravidanza, ma sulla base delle sue proprietà farmacologiche si sospetta che il cisplatino possa causare seri danni al feto. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva e carcinogenicità transplacentare (vedere paragrafo 5.3). Cisplatino non deve essere assunto durante il periodo di gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna richiedano un trattamento con cisplatino.

Allattamento

Il cisplatino è escreto nel latte materno. L'allattamento al seno durante la terapia è controindicato. (vedere paragrafo 4.3)

Fertilità

Sia i pazienti di sesso maschile che femminile devono usare efficaci metodi contraccettivi per prevenire il concepimento e/o la riproduzione durante e per almeno 6 mesi dopo il trattamento con cisplatino. Qualora il soggetto intenda concepire un bambino dopo il termine del trattamento, si raccomanda di richiedere una consulenza genetica. Poiché una terapia con cisplatino può causare un'infertilità irreversibile, si consiglia ai soggetti di sesso maschile che desiderino nel futuro avere figli, di informarsi, prima di iniziare il trattamento, sulla crioconservazione dello sperma.

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

Non sono stati effettuati studi per valutare gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

A causa dei possibili effetti indesiderati (come la nefrotossicità) il cisplatino esercita un'influenza leggera o moderata sulla capacità di guidare o utilizzare macchinari. ***I pazienti che lamentano tali effetti (ad es. manifestano sensazione di sonnolenza o vomito) devono, quindi, evitare di guidare e di usare macchinari.***

4.8 Effetti indesiderati

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

Gli eventi avversi indotti dal cisplatino, **segnalati con maggior frequenza (>10%)**, sono rappresentati da disturbi ematologici (leucopenia, trombocitopenia e anemia), gastrointestinali (anoressia, nausea, vomito e diarrea), otologici (danni all'udito), renali (insufficienza renale, nefrotossicità, iperuricemia) e febbre.

Fino a circa un terzo dei pazienti trattati con una dose singola di cisplatino ha evidenziato seri effetti tossici su reni, midollo osseo e orecchio che si sono rivelati generalmente dose-dipendenti e cumulativi. Nei bambini, infine, l'ototossicità si può manifestare in forma più grave.

L'elenco è presentato in accordo alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla frequenza utilizzando le seguenti categorie di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella degli eventi avversi del medicinale riportati durante studi clinici ed esperienza post-marketing (termini MedDRA)

Infezioni e infestazioni	
Comune	Sepsi
Non nota	Infezione ^a
Tumori benigni, maligni e non specificati	
Non comune	Leucemia acuta
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune	Insufficienza del midollo osseo, trombocitopenia, leucopenia, anemia
Non nota	Anemia emolitica, test di Coombs positivo
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune	Reazioni anafilattiche ^b
Patologie endocrine	
Non nota	Aumento delle amilasi ematiche, inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Iponatriemia
Raro	Ipocolesterolemia
Molto raro	Aumento dei livelli di ferro nel sangue.
Non comune	Ipomagnesiemia
Non nota	Disidratazione, ipokaliemia, ipofosfatemia, iperuricemia, ipocalcemia, tetania
Patologie del sistema nervoso	
Raro	Convulsioni, neuropatia periferica, leucoencefalopatia, sindrome leucoencefalopatica posteriore reversibile
Non nota	Accidente cerebrovascolare, ictus emorragico, ictus ischemico, ageusia, arterite cerebrale, segno di Lhermitte, mielopatia, neuropatia autonoma
Patologie dell'occhio	
Non nota	Visione offuscata, daltonismo acquisito, cecità corticale, neuriti ottiche, papilledema, pigmentazione della retina
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Ototossicità

Non nota	Tinnito, sordità
Patologie cardiache	
Comune	Aritmia, bradicardia, tachicardia
Raro	Infarto del miocardio
Molto raro	Arresto cardiaco
Non nota	Disturbo cardiaco
Patologie vascolari	
Comune	Tromboembolismo venoso
Non nota	Microangiopatia trombotica (sindrome emolitico-uremica), sindrome di Raynaud
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune	Dispnea, polmonite e insufficienza respiratoria
Non nota	Embolia polmonare
Patologie gastrointestinali	
Raro	Stomatiti
Non comune	Deposito metallico sulle gengive
Non nota	Vomito, nausea, anoressia, singhiozzo, diarrea
Patologie epatobiliari	
Non nota	Aumento degli enzimi epatici, aumento della bilirubina ematica
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 renale ^c , insufficienza renale tubulare
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune	Spermatogenesi e ovulazione anormali, e ginecomastia dolorosa
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Piressia
Non nota	Astenia, malessere, stravasamento al sito di iniezione ^d

^a Complicazioni infettive hanno portato alla morte alcuni pazienti.

^b I sintomi riportati per reazioni anafilattoidi includono tra gli altri edema facciale, dispnea, broncospasmo, tachicardia e ipotensione nella Tabella delle frequenze di EA.

^c Aumenti di azotemia e creatinina, acido urico, e/o una diminuzione della clearance della creatinina sono compresi nell'insufficienza/disfunzione renale.

^d Tossicità locale dei tessuti molli tra cui cellulite dei tessuti, fibrosi e necrosi (comune) dolore (comune), edema (comune) ed eritema (comune) come risultato di stravasamento.

Segnalazione di sospette reazioni avverse

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette il 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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

È ESSENZIALE PRESTARE CAUTELA PER PREVENIRE CASI DI SOVRADOSAGGIO ACCIDENTALE.

Un sovradosaggio acuto può provocare disfunzioni renali, disfunzioni epatiche, sordità, tossicità oculare (incluso distacco della retina), mielosoppressione significativa, nausea incurabile e vomito e/o neuriti. Un sovradosaggio può essere fatale.

Non esiste un antidoto specifico per il trattamento del sovradosaggio da cisplatino. Anche se si inizia il processo di emodialisi 4 ore dopo il sovradosaggio questo può avere uno scarso impatto sulla capacità di eliminazione del cisplatino dal corpo a causa del rapido e forte legame del cisplatino alle proteine plasmatiche.

Il trattamento utilizzato in caso di sovradosaggio consiste in misure di supporto generali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici/composti del platino codice ATC: L01XA01

Meccanismo d'azione

Il cisplatino è una sostanza inorganica contenente un metallo pesante [cis-diamminodichloroplatino(II)] ed inibisce la sintesi del DNA realizzando connessioni trasversali entro e tra le sequenze del DNA, mentre la sintesi proteica e dell'RNA è inibita in misura minore.

Effetti farmacodinamici

Nonostante l'azione principale del cisplatino sembri risiedere nell'inibizione della sintesi del DNA, l'azione antineoplastica comprende altri effetti quali l'aumento dell'immunogenicità tumorale. Le funzioni oncolitiche del cisplatino possono essere comparate alle funzioni delle sostanze alchilanti. Il cisplatino presenta inoltre anche proprietà immunosoppressive, radiosensibilizzanti e antibatteriche.

Il cisplatino non sembra essere ciclo-specifico.

Infine, gli effetti citotossici del cisplatino sono determinati dal legame con tutte le basi del DNA con una preferenza per la posizione N-7 della guanina e dell'adenosina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Dopo l'infusione endovenosa, il cisplatino è rapidamente distribuito in tutti i tessuti: dopo la somministrazione di dosi comprese tra 20 e 120 mg/m², le concentrazioni di platino sono massime nel fegato, prostata e reni, sono alquanto inferiori nella vescica, nei muscoli, nei testicoli, nel pancreas e nella milza e sono minime nell'intestino, surrene, cuore, polmone, cervello e cervelletto.

Biotrasformazione

A due ore dall'infusione, più del 90% del cisplatino plasmatico totale risulta legato ad una proteina. Questo processo può essere irreversibile. La parte legata alla proteina, inoltre, non esercita un'azione antineoplastica. Il cisplatino ha una farmacocinetica di tipo non lineare ed è trasformato da un processo non enzimatico in uno o più metaboliti.

Eliminazione

L'eliminazione dal plasma, dopo l'iniezione di un bolo endovenoso di 50-100 mg/m² è bifasica. Nell'uomo sono stati osservati i seguenti periodi di emivita:

t_{1/2} (distribuzione): 10-60 minuti

t_{1/2} (terminale): circa 2-5 giorni

Il considerevole legame proteico del contenuto di platino totale produce una fase escretoria incompleta o prolungata, con una secrezione urinaria cumulativa compresa tra il 27 e il 45% della dose somministrata in un periodo di 84-120 ore. Un'infusione prolungata risulta nella secrezione urinaria di una parte maggiore della dose. La secrezione fecale è minima e le quantità di platino che possono essere rilevate nella cistifellea e nell'intestino crasso sono piccole. L'alterazione della funzione renale aumenta l'emivita plasmatica che può

anche teoricamente incrementare in presenza di un'ascite causata dall'elevato legame proteico del cisplatino.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità cronica:

I modelli della tossicità cronica indicano danno renale, depressione midollare, disturbi gastrointestinali e ototossicità.

Mutagenicità e carcinogenicità:

Il cisplatino risulta essere mutagenico in numerosi test *in vivo* e *in vitro* (test batterici e difetti cromosomici in colture di tessuto e cellule animali) e studi a lungo termine nei topi e nei ratti ne hanno provato gli effetti carcinogenici.

Tossicità riproduttiva:

Fertilità: soppressione gonadica causa di amenorrea o azoospermia, che può risultare irreversibile e indurre un'infertilità permanente.

Gli studi sui ratti hanno dimostrato che l'esposizione al farmaco durante la gravidanza causa tumori nella prole adulta.

Gravidanza e allattamento: Il cisplatino è embriotossico e teratogeno nei topi e nei ratti e i difetti sono stati segnalati in entrambe le specie. La presenza del cisplatino è stata inoltre individuata anche nel latte materno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio
Acido cloridrico, diluito
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Il cisplatino reagisce con l'alluminio con conseguente produzione di un precipitato nero di platino. Per la somministrazione, pertanto, deve essere evitato l'uso di qualsiasi dispositivo contenente alluminio che possa entrare in contatto con il cisplatino (set per infusione endovenosa, aghi, cateteri, siringhe).

Il farmaco non deve essere miscelato con altri medicinali eccetto quelli indicati nel paragrafo 6.6.

Il concentrato di cisplatino da 0,5 mg/ml non deve essere diluito con la sola soluzione glucosata al 5% o con la sola soluzione di mannitolo al 5%, ma unicamente con le miscele contenenti anche cloruro di sodio come indicato nel paragrafo 6.6.

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

6.3 Periodo di validità

Medicinale confezionato per la vendita:
2 anni

Soluzione per infusione dopo diluizione (vedere paragrafo 6.6)

È stata dimostrata una stabilità chimica e fisica in uso per 48 ore ad una temperatura compresa tra 2 e 8° C, quando protette dalla luce, per le soluzioni contenenti una concentrazione finale di cisplatino di 0,1 mg/ml

- dopo la diluizione del concentrato di cisplatino da 0,5 mg/ml con una delle seguenti soluzioni:
- soluzione di cloruro di sodio allo 0,9%;
 - miscela di soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% e soluzione glucosata al 5% (1:1)
 - miscela di soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% e soluzione di mannitolo al 5% (1:1)

Da un punto di vista microbiologico, è necessario che il prodotto sia utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e non devono superare le 24 ore ad una temperatura compresa tra 2 e 8°C, a meno che la ricostituzione/diluizione (e così via) non abbia avuto luogo in condizioni di asepsi controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Medicinale confezionato per la vendita:

Non conservare a temperature superiori a 25° C. Non refrigerare o congelare. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del prodotto diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro ambrato di tipo I con tappo di gomma clorobutile e cappuccio in alluminio.

Confezioni da:

- 1 flaconcino da 20 ml (10 mg) di concentrato per soluzione per infusione ciascuno.**
- 1 flaconcino da 50 ml (25 mg) di concentrato per soluzione per infusione ciascuno.**
- 1 flaconcino da 100 ml (50 mg) di concentrato per soluzione per infusione ciascuno.**

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

I flaconcini confezionati sono dotati o meno di un involucro protettivo in plastica (OncoSafe®).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Cisplatino Sandoz deve essere diluito prima dell'uso. Per la preparazione della soluzione per infusione deve essere evitato l'uso di qualsiasi dispositivo contenente alluminio che possa entrare in contatto con il cisplatino (set per infusione endovenosa, aghi, cateteri, siringhe) (vedere paragrafo 6.2).

La preparazione della soluzione per infusione deve essere eseguita in condizioni di asepsi.

Per la diluizione del concentrato, deve essere utilizzata una delle seguenti soluzioni:

- soluzione di cloruro di sodio allo 0,9%;
- miscela di soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% e soluzione glucosata al 5% (1:1) (concentrazioni finali risultanti: cloruro di sodio 0,45%, glucosio 2,5%).
- Qualora non fosse possibile procurare la giusta idratazione del paziente prima del trattamento, il concentrato può essere diluito con:
- miscela di soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% e soluzione di mannitolo al 5% (1:1) (concentrazioni finali risultanti: cloruro di sodio 0,45%, mannitolo 2,5%).

Preparazione della soluzione di cisplatino per infusione:

la quantità necessaria (dose) del concentrato di cisplatino 0,5 mg/ml calcolata secondo le istruzioni del paragrafo 4.2 deve essere diluita in 1-2 litri di una delle soluzioni sopra menzionate.

La soluzione diluita deve essere somministrata solamente per via endovenosa tramite infusione (vedere paragrafo 4.2).

Utilizzare solamente le soluzioni limpide da incolore a giallo chiaro prive di particelle visibili.

Monouso.

Gli agenti citotossici devono essere preparati per la somministrazione unicamente da personale addestrato a manipolare il preparato in sicurezza.

Consultare le linee guida sulla manipolazione dei citotossici adottate a livello locale.

Come qualsiasi altro agente citotossico, il cisplatino deve essere utilizzato con estrema cautela: guanti, maschere e indumenti protettivi sono necessari e di vitale importanza. Il cisplatino deve essere preparato possibilmente sotto cappa. Evitare il contatto con la pelle e con le membrane mucose. Il personale ospedaliero in stato di gravidanza non deve maneggiare il cisplatino.

Contatto con la cute: sciacquare con abbondante quantità di acqua. Applicare una pomata per lenire l'eventuale temporanea sensazione di bruciore. Nota: alcuni soggetti sono sensibili al platino e possono manifestare una reazione cutanea.

In caso di fuoriuscite di liquido, gli operatori devono indossare guanti e tamponare il liquido disperso con una spugna preposta all'uso. Risciacquare l'area due volte con acqua. Riporre tutte le soluzioni e le spugne in una sacca di plastica e sigillarla. **Nel caso di fuoriuscite, tutti gli elementi che entrino in contatto con il cisplatino devono essere manipolati e smaltiti secondo le linee guida locali inerenti ai farmaci citotossici.**

Qualsiasi medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale, devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

Sandoz Spa
Largo U. Boccioni 1
21040 Origgio (VA)
Italia

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

Flaconcino da 20 ml - AIC n. 033346014
Flaconcino da 50 ml - AIC n. 033346026
Flaconcino da 100 ml - AIC n. 033346038

9. **DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 30 Ottobre 1999
Data del rinnovo più recente

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**