

## **Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto**

### **1. Denominazione del medicinale**

Cisplatino Hikma 0,5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

### **2. Composizione qualitativa e quantitativa**

1 ml di concentrato per soluzione per infusione 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 con effetto noto:

Ogni ml di soluzione contiene da 0.1 a 0.2 millimoli per ml di sodio.

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

### **3. Forma farmaceutica**

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione limpida da incolore a giallo pallido.

### **4. Informazioni cliniche**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Cisplatino si usa per il trattamento di:

- tumore ai testicoli, avanzato o metastatico
- tumore dell'ovaio, avanzato o metastatico
- tumore 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**

##### Adulti e bambini

La dose di cisplatino dipende dalla patologia primaria, dalla reazione attesa, e dal fatto se il cisplatino sia usato o 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/m<sup>2</sup> di superficie corporea ogni 3 - 4 settimane;

- 15 - 20 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> o più, una 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 di 40 mg/m<sup>2</sup> 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.

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

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

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 1L.

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 37.5g di mannitolo in soluzione al 10% (375 ml di mannitolo in soluzione al 10%), o mediante somministrazione di un diuretico in caso di funzione renale normale.

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

E' 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

Cisplatino 0.5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito prima della somministrazione. Per le istruzioni sulla diluizione del prodotto prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

La soluzione diluita deve essere somministrata esclusivamente per via endovenosa tramite infusione (vedere sotto). Per la somministrazione non utilizzare strumenti contenenti alluminio che possano entrare in contatto con il cisplatino (kit per infusione endovenosa, aghi, cateteri, siringhe) (vedere il paragrafo 6.2).

### 4.3 Controindicazioni

Cisplatino è controindicato in pazienti

- Con ipersensibilità al cisplatino o ad altri composti del platino o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Con insufficienza renale (clearance della creatinina < 60 ml/min). Il cisplatino è nefrotossico;
- In condizioni di disidratazione (è necessaria un'idratazione pre- e post- terapia allo scopo di prevenire gravi disfunzioni renali) ;
- con mielosoppressione;
- con compromissione dell'udito. Il cisplatino è neurotossico (in particolare ototossico);
- con neuropatia causata da cisplatino
- che stanno allattando (vedere paragrafo 4.6.)
- in combinazione con vaccini vivi, incluso il vaccino della febbre gialla (vedi paragrafo 4.5)
- in combinazione con fenitoina nell'uso profilattico (vedere paragrafo 4.5)
- Nefrotossicità, neurotossicità ed ototossicità sono cumulative, e devono essere prese in considerazione se pre-esistono disturbi rilevanti preesistenti.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Questo farmaco deve essere somministrato solo sotto la supervisione di un oncologo in unità specializzate che consentano un adeguato monitoraggio ed una appropriata sorveglianza. Devono essere a disposizione apparecchiature adeguate per la gestione delle reazioni anafilattiche.

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, siringhe contenenti alluminio.

La soluzione per infusione non deve essere miscelata con altri farmaci o additivi.

In caso di stravasamento:

- Interrompere immediatamente l'infusione di cisplatino,

Non rimuovere l'ago, aspirare il liquido fuoriuscito dai tessuti, e risciacquare con una soluzione di sodio cloruro 0.9% (se sono state usate soluzioni con cisplatino a concentrazioni maggiori di quelle raccomandate, vedere paragrafo 6.6.).

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.

Devono essere eseguiti esami del sangue per monitorare i seguenti parametri, prima e dopo la somministrazione di cisplatino:

- Funzione renale;
- Funzione epatica;
- Funzioni ematopoietiche;
- Elettroliti sierici (calcio, sodio, potassio, magnesio).

La somministrazione ripetuta di cisplatino deve essere rimandata finché non vengono raggiunti valori nella norma per i seguenti parametri:

- Creatinina sierica < 130  $\mu\text{mol/l}$  o 1.5 mg/dl
- Urea < 25 mg/dl
- Globuli bianchi > 4.000/ $\mu\text{l}$  o > 4.0 x 10<sup>9</sup>/l
- Piastrine > 100.000/ $\mu\text{l}$  o > 100 x 10<sup>9</sup>/l
- Audiogramma: risultati entro l'intervallo di normalità.

### Nefrotossicità

Cisplatino causa 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 ml/m<sup>2</sup>/24 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). L'iperuricemia e l'iperalbuminemia possono predisporre alla nefrotossicità indotta da cisplatino.

### Neurotossicità

Sono stati riportati gravi casi di neurotossicità.

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

E' richiesta una speciale 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 di 50 mg/m<sup>2</sup>, manifestatasi con tinnito e/o perdita dell'udito nell'intervallo delle alte frequenze (da 4000 a 8000 Hz). 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).

### Reazioni allergiche

Come per altri prodotti a base di platino, possono manifestarsi reazioni di ipersensibilità (reazioni simil-anafilattiche) 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 (antiistaminici, adrenalina e/o glucocorticoidi). Reazioni crociate, talvolta fatali, sono state segnalate con tutti i composti contenenti platino (vedere paragrafo 4.8 e 4.3).

### Funzionalità epatica e conta ematologica

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

### Potenziale cancerogeno

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

Cisplatino è mutageno nei batteri e causa aberrazioni cromosomiche nelle colture di cellule animali. La carcinogenesi è possibile ma non è stata dimostrata. 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 di quella solitamente correlata alla chemioterapia antineoplastica.

La tossicità provocata dal cisplatino può essere amplificata dall'uso combinato con altri medicinali che sono tossici per i suddetti organi o sistemi.

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

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 ed anoressia con intensità attenuata possono durare fino a 7 giorni dopo la terapia.

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 anti-neoplastiche hanno mostrato di essere cancerogene e questa possibilità deve essere tenuta presente in caso di uso a lungo termine di cisplatino.

#### Contracezione

Pazienti maschi e femmine dovrebbero usare un contraccettivo efficace durante e per almeno 6 mesi dopo il trattamento con cisplatino (vedere paragrafo 4.6).

#### **Informazioni importanti su alcuni ingredienti di Cisplatino**

Questo prodotto medicinale contiene meno di 1mmol di sodio (9 mg) per ml, cioè è essenzialmente 'sodium-free'.

Questo valore deve essere preso in considerazione qualora si debba osservare una dieta povera di sodio.

#### 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 i 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.

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

##### Sostanze nefrotossiche:

La somministrazione concomitante di medicinali nefrotossici (ad es. cefalosporine, aminoglicosidi, amfotericina B o mezzi di contrasto) o ototossici (ad es. aminoglicosidi) potenzia l'effetto tossico del cisplatino a livello renale. Durante o dopo la terapia del 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 ifosfamide 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 antiipertensivi 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.

Fatta eccezione per i pazienti che assumono dosi di cisplatino superiori a 60 mg/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup>, 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, meclozina, 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 allo stadio avanzato, il tempo di risposta alla terapia è risultato negativamente influenzato quando la piridossina è stata utilizzata in associazione ad altretamina (esametilamina) e cisplatino.

#### Paclitaxel:

Il trattamento con cisplatino prima di u'infusione di paclitaxel può ridurre la clearance del paclitaxel del 33%, potenziandone di conseguenza la neurotossicità (nel 70% o più dei pazienti).

#### 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 penicillina, 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 ed allattamento**

Donne in età fertile/contraccezione in maschi e femmine

Donne in età fertile e pazienti maschi devono usare un'efficace contraccezione durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento.

#### **Gravidanza**

Non ci 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). Cisplatino non deve essere usato in gravidanza, a meno che non sia strettamente necessario.

#### **Allattamento**

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

#### **Fertilità**

Si raccomanda una consulenza genetica nel caso in cui i pazienti desiderino dei figli dopo la conclusione del trattamento con cisplatino. Cisplatino può causare infertilità temporanea o permanente.

Può essere presa in considerazione la crioconservazione dello sperma (vedere anche paragrafo 4.4).

#### 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) può influenzare la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

I pazienti che rilevano questi effetti (per esempio sonnolenza o vomito) devono evitare di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

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 sui 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 ( $\geq 1/10.000$ ,  $\leq 1/1.000$ ); molto raro ( $\leq 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### Tabella degli Eventi Avversi da Farmaco segnalati durante l'Esperienza Clinica o Post marketing. (MedDRA terms)

Classe organo Sistemica	Frequenza	Termine MedDRA
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	Comune	Sepsi
	Non nota	Infezione <sup>a</sup>
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Molto comune	Insufficienza del midollo osseo, trombocitopenia, leucopenia, anemia
	Non nota	Anemia emolitica positiva al test di Coombs
<i>Neoplasie benigne, maligne ed aspecifiche (incluse cisti e polipi)</i>	Rara	Leucemia acuta
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Non comune	Reazione anafilattoide <sup>b</sup>
	Rara	Immunosoppressione

<i>Patologie endocrine</i>	Non nota	Aumento dei livelli di amilasi nel sangue, inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Molto comune	Iponatremia ,
	Non comune	Ipomagnesiemia
	Rara	Ipercolesterolemia
	Non nota	Disidratazione, ipokalemia, ipofosfataemia iperuricemia, ipocalcemia, tetano
<i>Disturbi del sistema nervoso</i>	Comune	Neurotossicità
	Rara	Convulsione, neuropatia periferica, leucoencefalopatia, sindrome da leucoencefalopatia reversibile posteriore
	Molto rara	Crisi epilettiche
	Non nota	Infortunio cerebrovascolare, ictus emorragico, ictus ischemico, ageusia, arterite cerebrale, segno di Lhermitte, mielopatia, neuropatia autonoma
<i>Patologie dell'occhio</i>	Rara	Neurite ottica retrobulbare, compromissione dei movimenti oculari
	Non nota	Visione offuscata, daltonismo acquisito, cecità corticale, neurite ottica, papilloedema, pigmentazione della retina
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	Non comune	Ototossicità
	Non nota	Tinnito, sordità
<i>Disturbi cardiaci</i>	Comune	Aritmia, bradicardia, tachicardia
	Rara	Miocardico infarto , Grave coronaropatia
	Molto rara	Arresto cardiaco
	Non nota	Disordini cardiaci
<i>Disturbi vascolari</i>	Comune	Flebiti
	Rara	Ipertensione
	Non nota	Microangiopatia trombotica (sindrome emolitica uremica), fenomeno di Raynaud
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	Rara	Stomatiti

	Non nota	Vomito, nausea, anoressia, singhiozzo, diarrea
<i>Disturbi epatobiliari</i>	Non nota	Aumento degli enzimi epatici, aumento della bilirubina nel sangue
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Comune	Dispnea, polmonite ed insufficienza respiratoria
	Non nota	Embolia polmonare
<i>Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Comune	Eritema, ulcere alla pelle, edema localizzato e dolore
	Non nota	Rash, alopecia
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Non nota	Spasmi muscolari
<i>Patologie renali ed urinarie</i>	Molto comune	Insufficienza renale acuta, insufficienza renale <sup>c</sup> , disturbo tubulare renale
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Non comune	Spermatogenesi ed ovulazione anomala, ginecomastia
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Non nota	Piressia (molto comune), astenia, malessere, stravasato al sito dell'iniezione <sup>d</sup>
<i>Indagini</i>	Rara	Diminuzione dell'albumina epatica

a: complicanze infettive hanno portato alla morte in alcuni pazienti.

b: I sintomi riportati per reazione anafilattica come edema facciale (PT–edema facciale), dispnea, broncospasmo, tachicardia ed ipotensione saranno inclusi nelle parentesi per reazione anafilattica nella tabella delle frequenze degli eventi avversi.

c: Aumenti in BUN e creatinina, acido urico sierico, e/o riduzione della clearance della creatinina sono da ricondurre ad insufficienza/compromissione renale.

d: Tossicità locale dei tessuti molli tra cui cellulite, fibrosi, e necrosi (comune) dolore (comune), edema (comune) ed eritema (comune) sono il risultato dello stravasato.

Segnalazione delle sospette reazioni avverse

Segnalare le sospette reazioni avverse dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Permette costante monitoraggio del rapporto rischi / benefici del medicinale. Gli operatori sanitari sono invitati a segnalare eventuali sospette reazioni avverse attraverso il sistema nazionale di segnalazione dell'agenzia italiana del farmaco <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

VA POSTA PARTICOLARE ATTENZIONE PER EVITARE 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. Un sovradosaggio può essere fatale.

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

Le convulsioni possono essere trattate con farmaci anticonvulsivanti appropriati. La funzione renale, la funzione cardiovascolare e conta ematica devono essere monitorati quotidianamente al fine di valutare la potenziale tossicità di questi sistemi. I livelli sierici di calcio e magnesio devono essere attentamente monitorati come anche sintomi e segni di irritabilità dei muscoli volontari. Se si sviluppa tetania sintomatica, devono essere somministrati integratori di elettroliti. Enzimi epatici nel siero e acido urico dovrebbero essere monitorati quotidianamente dopo un sovradosaggio acuto.

Non c'è alcun antidoto specifico in caso di sovradosaggio da cisplatino. Anche se l'emodialisi viene intrapresa 4 ore dopo il sovradosaggio essa ha scarso effetto sull'eliminazione del cisplatino dal corpo data la forte e rapida fissazione del cisplatino alle proteine.

Il trattamento in caso di sovradosaggio è costituito da misure generali di supporto.

### **5. Proprietà farmacologiche**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: {Altri agenti antineoplastici, Composti del platino, codice ATC: L01XA01}

Meccanismo d'azione

Il cisplatino ha proprietà biochimiche simili a quelle degli agenti alchilanti bifunzionali. Il farmaco inibisce la sintesi del DNA producendo legami crociati nel DNA. Anche la sintesi delle proteine e dell'RNA è inibita ma 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. Il cisplatino possiede anche attività immunosoppressive, radiosensibilizzanti e antibatteriche.

Il cisplatino non sembra essere ciclo cellulare specifico.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Distribuzione

C'è un buon assorbimento di cisplatino dai reni, fegato e intestino. Più del 90% delle specie rimanenti contenenti platino nel sangue sono legate (spesso in modo irreversibile) alle proteine plasmatiche.

La penetrazione nel liquido cefalorachidiano è scarsa sebbene grandi quantità di cisplatino possano essere ritrovate nei tumori intracerebrali.

La clearance del platino totale dal plasma è rapida durante le prime quattro ore dopo la somministrazione endovenosa, ma successivamente procede più lentamente dato il legame covalente alle proteine sieriche. I livelli di platino libero scendono con un'emivita da 20 minuti a 1 ora essendo legati alla velocità dell'infusione del farmaco.

#### Eliminazione

L'eliminazione del farmaco inalterato e dei diversi prodotti di biotrasformazione contenenti platino avviene attraverso le urine. Circa il 15-25% del platino somministrato viene rapidamente eliminato entro le prime 2-4 ore dopo la somministrazione del cisplatino. Questa eliminazione rapida è prevalentemente di cisplatino inalterato. Nelle prime 24 ore dopo la somministrazione, il 20-80% viene eliminato, la parte restante rappresenta farmaco legato a tessuti o proteine plasmatiche.

### 5.3 Dati di sicurezza preclinici

#### *Tossicità cronica*

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

#### *Genotossicità e carcinogenicità*

Il cisplatino è genotossico in numerosi test in vitro ed in vivo (sistemi di test batterici, malattie cromosomiche in cellule animali e colture di tessuti). In studi a lungo termine è stato dimostrato che il cisplatino è cancerogeno nei topi e ratti.

#### *Tossicità riproduttiva*

Nei topi è stata osservata la soppressione delle gonadi, con conseguente amenorrea o azoospermia, che può essere irreversibile e causare infertilità. In ratti femmina il cisplatino ha indotto cambiamenti morfologici nelle ovaie, causando sterilità parziale e reversibile. Studi nei ratti hanno dimostrato che l'esposizione durante la gravidanza può causare tumori nella prole adulta. Il cisplatino è embriotossico nei topi e nei ratti, e in entrambe le specie sono state riportate malformazioni. Il cisplatino è escreto nel latte materno.

## 6. Informazioni farmaceutiche

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio Cloruro

Acido cloridrico

Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

C'è una perdita totale di cisplatino in 30 minuti a temperatura ambiente quando mescolato con metoclopramide e metabisolfito di sodio in concentrazioni equivalenti a quelle che sarebbero disponibili dopo miscelazione con una formulazione commerciale di metoclopramide.

Cisplatino e sodio bisolfito sono noti per reagire chimicamente. Tali antiossidanti potrebbero inattivare il cisplatino prima della somministrazione se sono presenti nei fluidi per via endovenosa.

### **6.3 Periodo di validità**

Prima dell'apertura: 24 mesi

Durante l'uso: 24 ore.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Prima dell'apertura: Non conservare al di sopra dei 25°C. Non refrigerare o congelare. Tenere i flaconcini nella scatola per proteggerli dalla luce.

Durante l'uso: Dopo la diluizione in una soluzione per iniezione di 0,9% cloruro di sodio, la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 20-25 ° C. Da un punto di vista microbiologico, tuttavia, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e la diluizione dovrebbe avvenire in condizioni asettiche controllate e validate.

### **6.5 Natura e contenuto della confezione**

Presentazioni 10 mg/20 ml, 25mg/50 ml and 50 mg/100 ml in flaconcini di vetro ambrato tipo I con tappo in gomma, confezionato come flaconcino singolo.

### **6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione**

Solo per uso singolo. Eliminare eventuali quantità non utilizzate.

Fare riferimento alle linee guida locali di trattamento delle sostanze citotossiche.

#### Diluizione:

Cisplatino 0,5 mg/ml Concentrato Sterile deve essere diluito in 2 litri di sodio cloruro 0.9% per iniezione, una miscela di 0.9% sodio cloruro e 5% di detrosio per iniezione (1:1) o una miscela di sodio cloruro 0.9% e mannitolo per iniezione 5% (1:1).

#### Somministrazione:

Deve essere somministrato solo da o sotto la diretta supervisione di un medico qualificato che ha esperienza nell'uso di agenti chemioterapici.

#### Preparazione (Linee Guida):

1. Gli agenti chemioterapici devono essere preparati per la somministrazione solo da professionisti che sono stati addestrati all'uso sicuro della preparazione.

2. Operazioni quali la ricostituzione, la diluizione ed il trasferimento in siringhe devono essere effettuate solo nella zona designata.

3. Il personale che effettua le procedure deve essere adeguatamente protetto con abbigliamento, guanti e occhiali.

4. il personale in stato di gravidanza è invitato a non manipolare agenti chemioterapici

Contaminazione:

(a) In caso di contatto con la pelle o gli occhi, la zona interessata deve essere lavata abbondantemente con acqua o soluzione fisiologica. Una crema blanda può essere usata per trattare il bruciore di pelle. Dovrebbe essere richiesta consulenza medica qualora siano colpiti gli occhi.

(b) in caso di sversamento, gli operatori devono indossare guanti e assorbire il materiale versato con una spugna conservata in zona a tale scopo. Sciacquare la zona due volte con acqua. Mettere tutte le soluzioni e le spugne in un sacchetto di plastica e sigillarlo.

Smaltimento:

Siringhe, contenitori, materiali assorbenti, di soluzioni e di qualsiasi altro materiale contaminato deve essere posto in un sacchetto di plastica spessa o altro contenitore impervio e inceneriti.

**7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.

Estrada do Rio da M6, n°8, 8A, 8B

Fervença

2705-906 Terrugem SNT

Portogallo

**8. Numeri dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

043210018 - "0,5 Mg/MI Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaconcino In Vetro Da 10 Mg/20 ml

043210020 - "0,5 Mg/MI Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaconcino In Vetro Da 25 Mg/50 MI

043210032 - "0,5 Mg/MI Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaconcino In Vetro Da 50 Mg/100 MI

**9.Data di prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione**

**10. Data di revisione del testo**