

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cisplatino Accord Healthcare Italia 1 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 1 mg di cisplatino.

10 ml di concentrato per soluzione per infusione contengono 10 mg di cisplatino.

25 ml di concentrato per soluzione per infusione contengono 25 mg di cisplatino.

50 ml di concentrato per soluzione per infusione contengono 50 mg di cisplatino.

100 ml di concentrato per soluzione per infusione contengono 100 mg di cisplatino.

Eccipienti con effetti noti: Ciascun ml di soluzione contiene 3,5 mg di sodio. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione

Soluzione limpida, da incolore a giallo paglierino in un flaconcino di vetro ambrato, che è praticamente priva di particelle.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il cisplatino è indicato per il trattamento di:

- carcinoma del testicolo avanzato o metastatico
- carcinoma ovarico avanzato o metastatico
- carcinoma della vescica avanzato o metastatico
- carcinoma a cellule squamose della testa e del collo avanzato o metastatico
- carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato o metastatico
- carcinoma polmonare a piccole cellule avanzato o metastatico
- Il cisplatino è indicato nel trattamento del carcinoma della cervice uterina in associazione con altri chemioterapici o con la radioterapia
- Il cisplatino può essere utilizzato in monoterapia o in terapia in associazione.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Cisplatino 1 mg/ml concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito prima della somministrazione. Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6).

La soluzione diluita deve essere somministrata esclusivamente per via endovenosa mediante infusione (vedere di seguito). Per la somministrazione, si deve evitare che qualsiasi dispositivo (set

per infusione endovenosa, aghi, cateteri, siringhe) contenente alluminio possa venire in contatto con il cisplatino (vedere paragrafo 6.2).

Adulti e bambini:

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

Per la monoterapia, sono raccomandati due regimi posologici:

- Singola dose da 50 a 120 mg/m² di superficie corporea ogni 3 - 4 settimane;
- Da 15 a 20 mg/m²/giorno per cinque giorni, ogni 3-4 settimane.

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

Per il trattamento del carcinoma della cervice uterina, il cisplatino viene utilizzato in associazione alla radioterapia. La dose abituale è 40 mg/m² ogni settimana per 6 settimane.

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

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

La soluzione di cisplatino per infusione, preparata secondo le istruzioni (vedere paragrafo 6.6) deve essere somministrata mediante infusione endovenosa nel corso di un periodo di 6-8 ore.

È necessario mantenere un'adeguata idratazione nelle 2-12 ore che precedono la somministrazione, e per almeno 6 ore dopo la somministrazione del cisplatino. L'idratazione è necessaria per indurre una sufficiente diuresi durante e dopo il trattamento con cisplatino. Si ottiene l'idratazione mediante l'infusione endovenosa di una delle seguenti soluzioni:

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

Idratazione prima del trattamento con cisplatino:

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

Idratazione dopo la conclusione della somministrazione di cisplatino:

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

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

La somministrazione di mannitolo o di un diuretico è inoltre necessaria anche quando la dose di cisplatino somministrata è superiore a 60 mg/m² di superficie corporea.

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

4.3. Controindicazioni

Il cisplatino è controindicato in pazienti

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- con disfunzione renale pre-esistente*;
- in condizioni disidratate (la pre- e la post-idratazione sono necessarie per prevenire la grave disfunzione renale);
- con mielosoppressione;
- con un'alterazione pre-esistente dell'udito*;
- con neuropatia causata dal cisplatino;
- che allattano al seno (vedere paragrafo 4.6);
- in associazione con vaccini vivi, incluso il vaccino per la febbre gialla (vedere paragrafo 4.5);
- in associazione con fenitoina in uso profilattico (vedere paragrafo 4.5).

*Dovuto al fatto che cisplatino è nefrotossico e neurotossico (in particolare ototossico). Tali tossicità possono essere cumulative se queste problematiche sono pre-esistenti la somministrazione.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il cisplatino può essere somministrato esclusivamente sotto la sorveglianza di un medico qualificato in oncologia, che abbia esperienza nell'impiego della chemioterapia antineoplastica. Devono essere disponibili attrezzature di supporto per il controllo delle reazioni anafilattiche.

Il cisplatino reagisce con l'alluminio metallizzato formando un precipitato nero di platino. Deve quindi essere evitato l'uso di tutti i set per infusione endovenosa, aghi, cateteri e siringhe contenenti alluminio. (Vedere paragrafo 6.2).

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

Il monitoraggio appropriato e la gestione del trattamento e delle sue complicazioni sono possibili solo se sono disponibili diagnosi adeguate e condizioni di trattamento esatte.

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

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

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

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

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

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

1) Nefrotossicità

Cisplatino causa grave nefrotossicità cumulativa. Un'escrezione di urina di 100 ml/h o maggiore tende a minimizzare la nefrotossicità di cisplatino. Questo si può realizzare con un'idratazione preventiva di 2 litri di un'appropriata soluzione endovenosa, e da una simile idratazione post infusione (si raccomandano $2500 \text{ ml/m}^2/24 \text{ h}$). Se l'idratazione massiccia è insufficiente a mantenere adeguata l'escrezione di urina, può essere somministrato un diuretico osmotico (ad esempio mannitolo).

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

2) Neuropatie

Sono stati segnalati casi gravi di neuropatie.

Queste neuropatie possono essere irreversibili e possono manifestarsi con parestesia, areflessia e perdita propriocettiva e una sensazione di vibrazioni. È stata riportata anche la perdita della funzione motoria. Un esame neurologico deve essere effettuato ad intervalli regolari.

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

3) Ototossicità

Ototossicità è stata osservata fino al 31% dei pazienti trattati con una singola dose di cisplatino di 50 mg/m^2 , e si manifesta con tinnito e/o perdita dell'udito nella gamma di frequenza elevata (da 4000 a 8000 Hz). Occasionalmente si può verificare una diminuzione della capacità di percepire i toni di una conversazione. L'effetto ototossico può essere più pronunciato nei bambini che ricevono cisplatino. La perdita dell'udito può essere unilaterale o bilaterale e tende a diventare più frequente e grave con dosi ripetute; tuttavia, raramente è stata segnalata sordità dopo la dose iniziale di cisplatino. L'ototossicità può essere aumentata da una precedente irradiazione cranica simultanea e può essere collegata al picco della concentrazione plasmatica di cisplatino. Non è chiaro se l'ototossicità indotta da cisplatino sia reversibile. Prima di iniziare la terapia e prima di successive dosi di cisplatino deve essere eseguito un controllo accurato tramite audiometria. È stata riportata anche tossicità vestibolare. (Vedi sezione "Effetti indesiderati").

4) Fenomeni allergici

Come con altri prodotti a base di platino, si possono verificare reazioni di ipersensibilità che appaiono nella maggior parte dei casi durante l'infusione, e richiedono la sospensione dell'infusione e un appropriato trattamento sintomatico. Reazioni crociate, talvolta fatali, sono state riportate con tutti i composti del platino (Vedere "Effetti indesiderati" e "Controindicazioni").

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

5) Funzione epatica e conta ematologica

La conta ematologica e la funzione epatica devono essere controllate a intervalli regolari.

6) Potenziale cancerogeno

Negli esseri umani, in rari casi la comparsa di leucemia acuta ha coinciso con l'utilizzo di cisplatino, che era in genere associato con altri agenti leucemogeni.

Cisplatino è un agente mutageno nei batteri e provoca aberrazioni cromosomiche in colture su cellule animali. La cancerogenicità è possibile ma non è stata dimostrata. Cisplatino è teratogeno ed embriotossico nei topi.

7) Reazioni nel sito di iniezione

Durante la somministrazione di cisplatino possono verificarsi reazioni nel sito di iniezione. Data la possibilità di stravasamento, si raccomanda di controllare attentamente il sito di infusione per la possibilità d'infiltrazione durante la somministrazione del farmaco. Al momento, non si conosce un trattamento specifico per le reazioni da stravasamento.

AVVERTENZA

Questo agente citotossico ha mostrato una tossicità più marcata di quanto di solito si osserva in chemioterapia antineoplastica.

La tossicità renale, che è soprattutto cumulativa, è grave e richiede particolari precauzioni durante la somministrazione (Vedere "Effetti indesiderati" e "Somministrazione").

Nausea e vomito possono essere intensi e richiedono un adeguato trattamento antiemetico.

Deve essere esercitata una stretta sorveglianza relativamente a reazioni di ototossicità, mielodepressione e reazioni anafilattiche (Vedere "Effetti indesiderati").

Preparazione della soluzione endovenosa

Avvertenze

Come con tutti gli altri prodotti potenzialmente tossici, sono essenziali precauzioni quando si maneggia la soluzione di cisplatino. In caso di esposizione accidentale al prodotto sono possibili lesioni cutanee. Si consiglia di indossare guanti. Nel caso in cui la soluzione di cisplatino entrasse in contatto con la pelle o le mucose, lavare la pelle o le mucose energicamente con acqua e sapone.

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

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

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

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

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'impiego simultaneo di farmaci mielosoppressori o di radioterapia intensifica gli effetti dell'attività mielosoppressiva del cisplatino. L'insorgenza di nefrotossicità causata dal cisplatino può essere intensificata dal trattamento concomitante con farmaci antiipertensivi contenenti furosemide, idralazina, diazossido e propranololo.

Sostanze nefrotossiche:

La somministrazione concomitante di medicinali nefrotossici (ad es. cefalosporine, amino glicosidi, Amfotericina B o mezzi di contrasto) o ototossici (ad es. aminoglicosidi) potenzia l'effetto tossico del cisplatino sui reni. Durante o dopo il trattamento con cisplatino si raccomanda cautela con sostanze eliminate prevalentemente per via renale, ad esempio agenti citostatici quali la bleomicina e metotrexato, a causa della potenziale riduzione dell'eliminazione renale.

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

La tossicità renale di ifosfamide può essere maggiore se usato in combinazione con cisplatino o in pazienti che in precedenza hanno ricevuto cisplatino.

In alcuni casi, dopo il trattamento con cisplatino in combinazione con bleomicina ed etoposide, è stata riscontrata una riduzione dei valori di litio nel sangue. Si raccomanda pertanto di monitorare i valori di litio.

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

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

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

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

Sostanze ototossiche:

La somministrazione concomitante di sostanze ototossiche (ad esempio aminoglicosidi, diuretici dell'ansa) potenzia l'effetto tossico del cisplatino sulla funzione uditiva. Fatta eccezione per i pazienti trattati con dosi di cisplatino superiori a 60 mg/m², la cui secrezione urinaria è inferiore a 1000 ml per 24 ore, non dovrebbe essere applicata nessuna diuresi forzata con diuretici dell'ansa considerando i possibili danni per l'apparato renale e l'ototossicità.

Ifosfamide può aumentare la perdita dell'udito a causa di cisplatino.

Vaccini vivi attenuati:

Il vaccino contro la febbre gialla è strettamente controindicato a causa del rischio di malattia sistemica fatale da vaccinazione (vedere paragrafo 4.3). In considerazione del rischio di malattia generalizzata, si consiglia di utilizzare un vaccino inattivato, se disponibile.

Anticoagulanti orali:

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

Antistaminici, fenotiazine ed altro:

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

Sostanze antiepilettiche:

Le concentrazioni sieriche di farmaci anticonvulsivanti possono rimanere a livelli subterapeutici durante il trattamento con cisplatino. Il cisplatino può ridurre l'assorbimento della fenitoina, con conseguente riduzione del controllo dell'epilessia quando la fenitoina viene somministrata contemporaneamente. Durante la terapia con cisplatino è assolutamente controindicato iniziare una nuova terapia con anticonvulsivanti (vedere paragrafo 4.3).

Combinazione piridossina + altretamina:

Durante uno studio randomizzato del trattamento del carcinoma ovarico avanzato, il tempo di risposta è stato sfavorevolmente influenzato quando piridossina è stata usata in combinazione con altretamina (esametilmelamina) e cisplatino.

Paclitaxel:

Il trattamento con cisplatino prima di un'infusione di paclitaxel potrebbe ridurre la clearance del paclitaxel del 33% e quindi intensificare la neurotossicità.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**Gravidanza**

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

Gli studi condotti su animali hanno dimostrato la tossicità riproduttiva e la carcinogenicità transplacentare (vedere paragrafo 5.3). Cisplatino non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che il medico non consideri il rischio per il singolo paziente clinicamente giustificato.

Durante il trattamento con cisplatino e per almeno i successivi 6 mesi, devono essere intraprese misure appropriate per evitare la gravidanza

Allattamento al seno

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

Fertilità

È raccomandata consulenza genetica se il paziente desidera avere figli dopo la cessazione del trattamento.

Dal momento che un trattamento con cisplatino può causare sterilità irreversibile, si raccomanda agli uomini che desiderano diventare padre in futuro, di chiedere consigli circa la crioconservazione dello sperma prima del trattamento.

Contracezione in maschi e femmine

I pazienti di sesso maschile e femminile devono utilizzare un contraccettivo efficace durante e per almeno 6 mesi dopo il trattamento con cisplatino.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

I profili degli effetti indesiderati tuttavia (a carico del sistema nervoso centrale e degli organi di senso) possono influire in misura minore o moderata sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. I pazienti che sono affetti da questi effetti (ad esempio sono affetti da sonnolenza o vomito) devono evitare la guida di veicoli e l'uso di macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati dipendono dalla dose impiegata e possono essere cumulativi.

Gli eventi avversi più frequentemente riferiti (>10%) del cisplatino sono ematologici (leucopenia, trombocitopenia e anemia), gastrointestinali (anoressia, nausea, vomito e diarrea), disturbi dell'orecchio (alterazione dell'udito), disturbi renali (insufficienza renale, nefrotossicità, iperuricemia) e febbre.

Effetti tossici gravi a carico dei reni, del midollo osseo e dell'orecchio sono stati riferiti in circa un terzo dei pazienti ai quali è stata somministrata una singola dose di cisplatino; gli effetti sono in genere dose-correlati e cumulativi. L'ototossicità può essere più grave nei bambini.

Le frequenze sono definite utilizzando la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$); molto raro ($\leq 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

L'ipersensibilità può presentarsi come eruzione cutanea, orticaria, eritema o prurito allergico.

Tabella degli eventi avversi da farmaco riportati durante le esperienze cliniche e postmarketing (termini MedDRA).

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI	FREQUENZA	TERMINE MedDRA
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	Non nota	Infezione ^a
	Comune	Sepsi
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Molto comune	Insufficienza midollare, trombocitopenia, leucopenia e anemia
	Non nota	Anemia emolitica positiva al test di Coombs
<i>Tumori benigni, maligni e non specificati</i>	Rara	Leucemia acuta
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Non comune	Reazioni anafilattoidi ^b . L'ipersensibilità può presentarsi come eruzione cutanea, orticaria, eritema o prurito allergico.
<i>Patologie endocrine</i>	Non nota	Amilasi ematica aumentata, secrezione inappropriata di ormone antidiuretico

<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Non nota	Disidratazione, ipopotassiemia, ipofosfemia, ipocalcemia, tetania, spasmi muscolari e/o alterazioni dell'elettrocardiogramma si verificano a causa del danno renale provocato dal cisplatino, che riduce quindi il riassorbimento tubulare dei cationi. Ipercolesterolemia. Aumento dell'amilasi nel sangue
	Non comune	Ipomagnesemia
	Molto rara	Aumento del ferro nel sangue
	Molto comune	Iponatremia
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Non nota	Accidenti cerebrovascolari, ictus emorragico, ictus ischemico, ageusia, arterite cerebrale, segno di Lhermitte, mielopatia autonoma
	Rara	Convulsioni, neuropatia periferica, leucoencefalopatia, sindrome della leucoencefalopatia posteriore reversibile
<i>Patologie dell'occhio</i>	Non nota	Visione offuscata, cecità per i colori acquisita, cecità corticale, neurite ottica, papilledema, pigmentazione retinica
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	Non comune	Ototossicità
	Non nota	Tinnito, sordità
	Rara	I pazienti possono perdere la capacità di sostenere una normale conversazione. L'alterazione dell'udito indotta da cisplatino può essere grave nei pazienti pediatrici e negli anziani (Vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie cardiache</i>	Non nota	Disturbi cardiaci
	Comune	Aritmia, bradicardia, tachicardia
	Rara	Infarto del miocardio
	Molto rara	Arresto cardiaco

<i>Patologie vascolari</i>	Non nota	Microangiopatia trombotica (sindrome uremica emolitica), fenomeno di Raynaud
	Comune	Flebite nel sito di iniezione
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Non nota	Vomito, nausea, anoressia, singhiozzo, diarrea
	Non comune	Deposito metallico sulle gengive.
	Rara	Stomatite
<i>Patologie epatobiliari</i>	Non nota	Aumento degli enzimi epatici, bilirubinemia aumentata
	Rara	Riduzione dei livelli di albumina nel sangue
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Comune	Dispnea, polmonite e insufficienza respiratoria
	Non nota	Embolia polmonare
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Non nota	Rash, alopecia
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo</i>	Non nota	Spasmi muscolari
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Non nota	Insufficienza renale acuta, insufficienza nella funzione renale ^c , disturbo tubulare renale
	Molto comune	Iperuricemia
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Non comune	Spermatogenesi e ovulazione anormali, e ginecomastia dolorosa
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Non nota	Piressia (molto comune), astenia, malessere, stravasato in sede di infezione ^d

*Fonte delle frequenze: Cisplatin Injection Company Core data Sheet (CCDS), BMS, Pharmacovigilance & Epidemiology, 02 Agosto 2010. Le frequenze non riportate nel CCDS sono state aggiunte dall'assessment report.

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

b: sono stati riportati sintomi per le reazioni anafilattoidi come edema facciale (edema PT- facciale), sibilo, broncospasmo, tachicardia, e ipotensione che saranno inclusi tra parentesi per le reazioni anafilattoidi nella tabella degli eventi avversi.

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

d: tossicità locale per i tessuti molli, comprese cellulite dei tessuti, fibrosi e necrosi (comune), dolore (comune), edema (comune), ed eritema (comune), a seguito di stravasato.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9. Sovradosaggio

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

In caso di sovradosaggio (≥ 200 mg/m²), sono possibili effetti diretti sul centro della respirazione, che potrebbero causare disturbi respiratori potenzialmente letali e alterazione dell'equilibrio acido-base dovute al superamento della barriera emato-encefalica.

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

Non esiste un antidoto specifico in caso di sovradosaggio di cisplatino. Anche se l'emodialisi è iniziata 4 ore dopo il sovradosaggio, ha poco effetto sull'eliminazione del cisplatino dall'organismo in seguito ad una forte e rapida fissazione di cisplatino alle proteine.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri agenti antineoplastici, composti del platino.

Codice ATC: L01XA01

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

Sebbene il meccanismo d'azione più importante risulti l'inibizione della sintesi del DNA, anche altri meccanismi possono contribuire all'attività antineoplastica del cisplatino, incluso l'aumento dell'immunogenicità tumorale. Le proprietà oncolitiche del cisplatino sono paragonabili a quelle degli agenti alchilanti. Il cisplatino possiede inoltre proprietà immunosoppressive, radiosensibilizzanti e antibatteriche. Non risulta che il cisplatino abbia un'attività specifica sul ciclo cellulare. L'azione citotossica del cisplatino è determinata 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

Dopo la somministrazione endovenosa, il cisplatino si distribuisce rapidamente in tutti i tessuti; il cisplatino penetra scarsamente nel sistema nervoso centrale. Le concentrazioni più elevate sono

raggiunte nel fegato, nei reni, nella vescica, nel tessuto muscolare, nella pelle, nei testicoli, nella prostata, nel pancreas e nella milza.

Dopo la somministrazione endovenosa, l'eliminazione del cisplatino filtrabile non legato alle proteine è bifasica, con emivita iniziale e terminale di 10-20 minuti e 32-53 minuti, rispettivamente. L'eliminazione della quantità totale di platino è trifasica con emivite di 14 minuti, 274 minuti e 53 giorni rispettivamente.

Il cisplatino si lega alle proteine plasmatiche per il 90%.

L'escrezione avviene principalmente attraverso l'urina: il 27-43% della dose somministrata viene recuperato nelle urine nei primi cinque giorni dopo il trattamento. Il platino viene anche escreto nella bile.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tossicità cronica

Nei modelli di tossicità cronica sono state osservate indicazioni di danni renali, depressione midollare, disturbi gastrointestinali e ototossicità.

Mutagenicità e carcinogenicità

Il cisplatino è risultato mutageno in numerosi test *in vitro* e *in vivo* (sistemi di test batterici, alterazioni cromosomiche in cellule animali e nelle colture di tessuti). Studi a lungo termine hanno dimostrato che il cisplatino è cancerogeno in topi e ratti.

Tossicità riproduttiva

Nei topi, è stata osservata la soppressione gonadica, con conseguente amenorrea o azoospermia, che può essere irreversibile e causare sterilità. Nelle femmine di ratto il cisplatino ha indotto cambiamenti morfologici nell'ovaio, causando infertilità parziale e reversibile.

Gli 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 riferite deformità. Il cisplatino viene escreto nel latte materno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Sodio idrossido (per aggiustare il pH)

Acido cloridrico (per aggiustare il pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2. Incompatibilità

Evitare il contatto con l'alluminio. Il cisplatino reagisce con l'alluminio dando luogo a un precipitato nero di platino. Devono essere evitati tutti i set di infusione endovenosa, gli aghi, i cateteri e le siringhe contenenti alluminio. Il cisplatino si decompone con la soluzione in mezzi a

basso contenuto di cloruro: la concentrazione di cloruro deve essere almeno equivalente a 0,45% di sodio cloruro.

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

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

Il cisplatino deve essere utilizzato esclusivamente con i diluenti specificati nel paragrafo 6.6.

6.3. Periodo di validità

Prima dell'apertura

3 anni

Dopo la diluizione

La stabilità chimico-fisica in uso dopo la diluizione con i fluidi infusionali descritti nel paragrafo 6.6, indica che dopo la diluizione con i fluidi endovenosi raccomandati, Cisplatino Accord Healthcare Italia rimane stabile per 24 ore a temperatura ambiente di 20-25°C. La soluzione diluita deve essere protetta dalla luce. Non conservare le soluzioni diluite in frigorifero o in freezer.

Dal punto di vista microbiologico, la soluzione diluita deve essere usata immediatamente. Se non viene usata immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e la diluizione deve essere effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Precauzioni particolari per la conservazione

Soluzione non diluita:

Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Non refrigerare o congelare.

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

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Per 10 ml

Flaconcino di vetro ambrato di tipo I da 10 ml chiuso con tappo grigio di gomma clorobutilica e sigillato con una ghiera bianca trasparente di alluminio tipo 'flip-off/sigillo trasparente tipo flip-off di 20 mm'.

Per 25 ml

Flaconcino di vetro ambrato di tipo I da 30 ml chiuso con tappo grigio di gomma clorobutilica e sigillato con una ghiera bianca trasparente di alluminio tipo 'flip-off'./ sigillo trasparente tipo flip-off di 20 mm.

Per 50 ml

Flaconcino di vetro ambrato di tipo I da 50 ml con tappo grigio di gomma clorobutilica e sigillato con una ghiera bianca trasparente di alluminio tipo 'flip-off' / sigillo trasparente tipo flip-off di 20 mm.

Per 100 ml

Flaconcino di vetro ambrato di tipo I da 100 ml chiuso con tappo grigio di gomma S127-4432/50 e sigillato con una ghiera bianca trasparente di alluminio tipo 'flip-off' da 20 mm/ sigillo trasparente tipo flip-off di 20 mm.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione e manipolazione del prodotto

Come tutti i prodotti antineoplastici, è necessaria cautela nella manipolazione del cisplatino. Deve essere diluito prima dell'uso. La diluizione deve avvenire in condizioni asettiche e deve essere effettuata da personale addestrato in un'area specificamente adibita a questo scopo. Indossare guanti protettivi per questo procedimento. Adottare precauzioni per evitare il contatto con la pelle e con le membrane mucose. Qualora avvenisse comunque il contatto cutaneo, la pelle deve essere lavata immediatamente con acqua e sapone. A seguito del contatto con la pelle sono stati osservati formicolio, ustioni e rossore. In caso di contatto con le membrane mucose, queste devono essere lavate con acqua abbondante. Dopo l'inalazione sono stati riferiti dispnea, dolore toracico, irritazione alla gola e nausea.

Le donne in gravidanza devono evitare il contatto con i farmaci citostatici.

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

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

Un flaconcino danneggiato deve essere considerato e trattato con le stesse precauzioni che si applicano ai rifiuti contaminati. I rifiuti contaminati devono essere conservati in contenitori appositi specificatamente muniti di etichetta apposita. Vedere il paragrafo "Smaltimento".

Preparazione della somministrazione endovenosa

Prendere la quantità di soluzione richiesta dal flaconcino e diluire con almeno 1 litro delle seguenti soluzioni:

- sodio cloruro 0,9%
- miscela di sodio cloruro 0,9% / glucosio al 5% (1:1), (concentrazioni finali risultanti: sodio cloruro 0,45%, glucosio 2,5%)
- sodio cloruro 0,9% e 1,875% mannitolo, per preparazioni iniettabili
- sodio cloruro 0,45%, glucosio 2.5% e 1,875% mannitolo per preparazioni iniettabili

Esaminare sempre la soluzione prima dell'uso. Se la soluzione non è limpida o se si è formato un precipitato indissolubile, la soluzione non deve essere utilizzata. Deve essere somministrata soltanto una soluzione limpida, priva di particelle.

NON permettere il contatto con apparecchiature per l'iniezione contenenti alluminio.

NON somministrare il concentrato non diluito.

Relativamente alla stabilità microbiologica, chimica e fisica con l'uso delle soluzioni non diluite (vedere paragrafo 6.3).

Smaltimento

Tutti i materiali che sono stati usati per la preparazione e la somministrazione, o che sono stati a contatto con il cisplatino in qualsiasi modo devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali pertinenti agli agenti citotossici.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF,
Regno Unito

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

“1 mg/ml concentrato per soluzione per infusione”, 1 flaconcino in vetro da 10 ml – A.I.C. n.: 040210015

“1 mg/ml concentrato per soluzione per infusione”, 1 flaconcino in vetro da 25 ml – A.I.C. n.: 040210027

“1 mg/ml concentrato per soluzione per infusione”, 1 flaconcino in vetro da 50 ml – A.I.C. n.: 040210039

“1 mg/ml concentrato per soluzione per infusione”, 1 flaconcino in vetro da 100 ml – A.I.C. n.: 040210041

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Aprile 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO