

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CISPLATINO CADUCEUS 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.

Un flaconcino da 10 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 10 mg di cisplatino. Un flaconcino da 50 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 50 mg di cisplatino.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni ml di soluzione contiene 3,5 mg (< 1mmol) di sodio (vedere paragrafo 4.4).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione limpida, di colore giallo chiaro, priva di particelle visibili.

Il pH è compreso tra 3,5 e 6,5.

L'osmolarità è pari a 287 mOsmol/l.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CISPLATINO CADUCEUS è indicato per il trattamento di:

- cancro del testicolo, avanzato o metastatico
- cancro dell'ovaio, avanzato o metastatico
- carcinoma della vescica, avanzato o metastatico
- carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, avanzato o metastatico
- carcinoma polmonare non a piccole cellule, avanzato o metastatico
- carcinoma polmonare a piccole cellule, avanzato o metastatico.

Cisplatino è indicato in associazione con la radioterapia nel trattamento del carcinoma del collo dell'utero.

Cisplatino può essere usato in monoterapia o in una terapia di associazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Prima della somministrazione, CISPLATINO CADUCEUS 1 mg/ml concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito. Per istruzioni relative alla 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 paragrafo 6.2.).

UK-H-5424-01-DC

Adulti e bambini:

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

Per la monoterapia si consigliano i due seguenti regimi posologici:

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

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

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

Per le avvertenze e le precauzioni da tenere in considerazione prima dell'inizio del ciclo di trattamento successivo, vedere 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 e si effettua mediante infusione endovenosa di una delle seguenti soluzioni:

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

Idratazione prima del trattamento con cisplatino:

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

Idratazione dopo la somministrazione di cisplatino:

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

Se la secrezione di urina fosse inferiore a 100-200 ml/ora dopo l'idratazione può essere necessaria la diuresi forzata. La diuresi forzata può essere ottenuta mediante somministrazione endovenosa di 37,5 g di mannitolo in soluzione al 10% (375 ml di 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 assunta è superiore a 60 mg/m² di superficie corporea.

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

4.3 Controindicazioni

Cisplatino è controindicato in pazienti:

- con ipersensibilità a cisplatino o altro composto del platino o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- con grave disfunzione renale (clearance della creatinina <60 ml/minuto) – il cisplatino è nefrotossico;
- disidratati (è necessaria un'idratazione pre- e post-terapia allo scopo di prevenire gravi disfunzioni renali);
- con mielosoppressione;
- con deficit uditivo – il cisplatino è neurotossico (in particolare ototossico);

- con una neuropatia provocata da cisplatino;
- in allattamento (vedere paragrafo 4.6);
- in associazione con vaccini vivi, compreso il vaccino della febbre gialla (vedere paragrafo 4.5);
- in associazione con fenitoina nell'uso profilattico (vedere paragrafo 4.5).

Nefrotossicità, neurotossicità e ototossicità sono cumulative e devono essere prese in considerazione in caso di disturbi preesistenti relativi a questi apparati.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il cisplatino reagisce con l'alluminio metallico per formare un precipitato nero di platino. Si deve evitare l'utilizzo di set per somministrazione endovenosa, aghi, cateteri e siringhe contenenti alluminio.

Il cisplatino deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico qualificato, esperto nell'impiego di agenti chemioterapici.

Un adeguato monitoraggio e una gestione del trattamento e delle sue complicanze sono possibili soltanto se si dispone di una diagnosi corretta e di condizioni di trattamento corrette.

Prima e dopo la somministrazione del cisplatino si devono effettuare le analisi del sangue, per monitorare i seguenti parametri:

- funzione renale;
- funzione epatica;
- emocromo;
- elettroliti sierici (calcio, sodio, potassio, magnesio).

Prima di somministrare nuovamente il cisplatino si deve attendere che i seguenti parametri rientrino nei valori della norma:

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

Nefrotossicità

Il cisplatino causa una grave nefrotossicità cumulativa. Un'escrezione urinaria di 100 ml/ora o maggiore tenderà a minimizzare la nefrotossicità da cisplatino. Può essere raggiunta mediante preidratazione con 2 litri di una soluzione endovenosa adeguata e con un'analoga idratazione successiva alla somministrazione di cisplatino (si raccomandano $2.500 \text{ ml/m}^2/24 \text{ ore}$). Se una vigorosa idratazione non risulta sufficiente a mantenere una diuresi adeguata, si può somministrare un diuretico osmotico (ad esempio il mannitolo).

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

Neurotossicità

Sono stati riferiti casi gravi di neuropatie.

Tali neuropatie possono risultare irreversibili e manifestarsi mediante parestesia, areflessia e perdita propriocettiva, e sensazione di vibrazioni. È stata riferita anche una perdita della funzione motoria. A intervalli regolari si deve eseguire un esame neurologico.

Occorre osservare la debita cautela nei pazienti con neuropatia periferica non causata da cisplatino.

Ototossicità

Ototossicità è stata osservata in una percentuale fino al 31% dei pazienti trattati con una singola dose di cisplatino da 50 mg/m^2 e si è manifestata tramite tinnito e/o perdita dell'udito nell'intervallo delle alte frequenze (da 4000 a 8000 Hz). Occasionalmente può verificarsi una riduzione della capacità di percepire toni colloquiali. L'effetto ototossico può rivelarsi maggiormente pronunciato nei bambini trattati con cisplatino. La perdita dell'udito può essere unilaterale o bilaterale e tende a diventare più frequente e ad

aggravarsi con dosi ripetute; tuttavia, è stata riferita raramente sordità dopo la dose iniziale di cisplatino. L'ototossicità può essere aumentata da una precedente irradiazione simultanea del cranio e si può correlare alla concentrazione plasmatica di picco del cisplatino. Non è chiaro se l'ototossicità indotta da cisplatino sia reversibile. Prima di avviare la terapia e prima di somministrare le dosi successive di cisplatino è necessario effettuare un attento monitoraggio mediante audiometria. È stata riferita anche tossicità vestibolare (vedere paragrafo 4.8).

Gli audiogrammi vanno eseguiti prima di iniziare il trattamento con cisplatino e prima di iniziare ogni nuovo ciclo di trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni allergiche

Come con altri prodotti a base di platino, si possono verificare reazioni di ipersensibilità (reazioni di tipo anafilattico), che generalmente compaiono durante la perfusione e richiedono l'interruzione della perfusione e l'istituzione di un adeguato trattamento sintomatico (antistaminici, adrenalina e/o glucocorticoidi). Reazioni crociate, talvolta con esito fatale, sono state riferite con tutti i composti a base di platino (vedere paragrafi 4.8 e 4.3).

Funzione epatica e parametri ematologici

I parametri ematologici e la funzione epatica devono essere monitorati a intervalli regolari.

Potenziale carcinogeno

Nell'uomo la comparsa di leucemia acuta è coincisa in rari casi con l'uso di cisplatino, che era generalmente somministrato in associazione ad altri agenti antileucemici.

Il cisplatino è un mutageno batterico e provoca aberrazioni cromosomiche in colture di cellule animali. La carcinogenicità è possibile, ma non è stata dimostrata. Il cisplatino è teratogeno ed embriotossico nel topo.

Reazioni nel sito di infusione

Reazioni al sito di infusione possono avvenire durante la somministrazione di cisplatino. In considerazione della possibilità di stravasamento, si consiglia di monitorare attentamente il sito di infusione per rilevare una possibile infiltrazione durante la somministrazione del farmaco. Attualmente non si dispone di un trattamento specifico per le reazioni di stravasamento.

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

In caso di stravasamento:

- interrompere immediatamente l'infusione di cisplatino;
- non rimuovere l'ago, aspirare lo stravasamento dal tessuto e risciacquare con soluzione di sodio cloruro allo 0,9% (se sono state utilizzate soluzioni con concentrazioni di cisplatino superiori a quelle raccomandate; vedere paragrafo 6.6).

AVVERTENZA

Questo agente citostatico ha mostrato una tossicità più marcata di quella generalmente rilevata nella chemioterapia antineoplastica.

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

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

Nausea, vomito e diarrea si rilevano spesso dopo la somministrazione di cisplatino (vedere paragrafo 4.8). Nella maggior parte dei pazienti questi sintomi scompaiono dopo 24 ore. Nausea e anoressia di entità inferiore possono protrarsi fino a sette giorni dopo il trattamento.

La somministrazione profilattica di un antiemetico può risultare efficace nell'alleviare o prevenire la nausea e il vomito. La perdita di liquidi causata da vomito e diarrea deve essere compensata.

Si deve inoltre effettuare una stretta supervisione per rilevare ototossicità, mielosoppressione e reazioni anafilattiche (vedere paragrafo 4.8).

È stato dimostrato che il cisplatino è mutageno. Può anche avere un effetto negativo sulla fertilità. Altre sostanze antineoplastiche hanno dimostrato di essere cancerogene e questa possibilità deve essere tenuta ben presente durante la somministrazione a lungo termine di cisplatino.

I pazienti di ambo i sessi devono utilizzare una contraccezione efficace durante il trattamento con cisplatino e per almeno 6 mesi dopo il trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di CISPLATINO CADUCEUS

CISPLATINO CADUCEUS contiene 3,5 mg di sodio per ml. Questo dato deve essere tenuto in debita considerazione nei pazienti che devono seguire un regime iposodico.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sostanze nefrotossiche

La somministrazione concomitante di medicinali nefrotossici (per es. cefalosporine, aminoglicosidi, amfotericina B o mezzi di contrasto) oppure ototossici (per es. gli aminoglicosidi) potenzia l'effetto tossico del cisplatino a carico dei reni. Durante o dopo il trattamento con cisplatino, si consiglia cautela nel somministrare sostanze eliminate in prevalenza attraverso i reni, per esempio agenti citostatici come bleomicina e metotressato, in considerazione della potenziale riduzione dell'eliminazione renale.

La tossicità renale dell'ifosfamide può essere accentuata dall'uso concomitante di cisplatino o in pazienti già esposti in precedenza al cisplatino.

In alcuni casi dopo il trattamento con cisplatino in associazione a bleomicina ed etoposide è stata osservata una riduzione dei valori del litio nel sangue. Si raccomanda pertanto di monitorare i livelli di litio.

La manifestazione di una nefrotossicità provocata da cisplatino può risultare intensificata dal trattamento concomitante con antipertensivi contenenti furosemide, idralazina, diazossido e propranololo.

Può essere necessario modificare il dosaggio di allopurinolo, colchicina, probenecid o sulfonpirazone se questi sono usati insieme al cisplatino, poiché il cisplatino provoca un aumento della concentrazione sierica dell'acido urico.

Eccetto per i pazienti che ricevono dosi di cisplatino superiori a 60 mg/m², la cui escrezione urinaria è inferiore a 1000 ml in 24 ore, non deve essere indotta diuresi forzata con diuretici dell'ansa in considerazione del possibile danno all'apparato renale e dell'ototossicità.

L'uso simultaneo di ifosfamide provoca un aumento dell'escrezione di proteine.

Sostanze ototossiche

La somministrazione concomitante di medicinali ototossici (per es. aminoglicosidi, diuretici dell'ansa) provoca un incremento dell'effetto tossico del cisplatino sulla funzione uditiva. Eccetto per i pazienti che ricevono dosi di cisplatino superiori a 60 mg/m², la cui escrezione urinaria è inferiore a 1000 ml in 24 ore, non deve essere indotta diuresi forzata con diuretici dell'ansa in considerazione del possibile danno all'apparato renale e dell'ototossicità.

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

Vaccini vivi attenuati

Il vaccino per la febbre gialla è fortemente controindicato per il rischio di malattia vaccinale sistemica fatale (vedere paragrafo 4.3). In considerazione del rischio di malattia generalizzata, è consigliabile utilizzare, se disponibile, un vaccino inattivo.

L'uso di vaccini con virus vivi non è raccomandato nei tre mesi successivi la conclusione del trattamento con cisplatino.

Anticoagulanti orali

In caso di utilizzo simultaneo di anticoagulanti orali, si consiglia di controllare regolarmente i valori dell'INR.

Antistaminici, fenotiazine e altri

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

Sostanze anticonvulsivanti

Le concentrazioni sieriche dei medicinali anticonvulsivanti possono rimanere a livelli subterapeutici durante il trattamento con cisplatino.

Il cisplatino può ridurre l'assorbimento di fenitoina, con conseguente riduzione del controllo dell'epilessia quando la fenitoina viene somministrata come trattamento abituale. Durante la terapia con cisplatino è fortemente controindicato iniziare un nuovo trattamento con anticonvulsivante con fenitoina (vedere paragrafo 4.3).

Associazione piridossina + altretamina

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

Paclitaxel

Vi sono evidenze che il trattamento con cisplatino prima di un'infusione di paclitaxel può ridurre la clearance del paclitaxel del 70-75% e quindi intensificare la neurotossicità (nel 70% o più dei pazienti).

Altri

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

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

In uno studio condotto su pazienti oncologici con una malattia metastatica o avanzata, il docetaxel in associazione a cisplatino ha indotto effetti neurotossici più gravi (correlati al dosaggio e di natura sensoriale) rispetto a ciascuno dei due farmaci somministrati in monoterapia a dosi analoghe.

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

Nell'uso concomitante di cisplatino e ciclosporina deve essere preso in considerazione un aumento dell'immunosoppressione, con conseguente rischio di linfoproliferazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono sufficienti dati sull'uso di cisplatino nelle donne in gravidanza. Tuttavia, sulla base delle proprietà farmacologiche, si sospetta che il cisplatino abbia effetti tossici sul feto. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità sulla riproduzione e carcinogenicità transplacentare (vedere paragrafo 5.3). Cisplatino non deve essere usato in gravidanza, se non chiaramente indicato.

Allattamento

Il cisplatino è escreto nel latte materno. L'allattamento con latte materno è controindicato durante il trattamento con cisplatino.

Fertilità

Il cisplatino può provocare un'infertilità provvisoria o permanente. La consulenza genetica è raccomandata per le pazienti che desiderano procreare dopo il trattamento con cisplatino. Si può valutare la crioconservazione dello sperma (vedere anche paragrafo 4.4).

Contracezione maschile e femminile

Le donne in età fertile e i pazienti di sesso maschile devono usare misure contraccettive efficaci durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento.

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, i profili degli effetti indesiderati (quali nefrotossicità) possono influire sulla 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 dipendono dalla dose utilizzata e possono avere effetti cumulativi.

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

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

Sono stati utilizzati i seguenti valori di frequenza:

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

Tabella degli eventi avversi al farmaco riferiti durante l'esperienza clinica o post-commercializzazione (termini MedDRA).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Termine MedDRA
<i>Infezioni e infestazioni</i>	Comune	Sepsi
	Non nota	Infezione ^a
<i>Tumori benigni, maligni e non specificati</i>	Raro	Leucemia acuta
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Molto comune	Insufficienza midollare, trombocitopenia, leucopenia, anemia
	Molto raro	Microangiopatia trombotica associata a sindrome emolitico-uremica
	Non nota	Anemia emolitica positiva al test di Coombs
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Non comune	Reazione anafilattoide ^b
	Raro	Immunosoppressione

<i>Patologie endocrine</i>	Non nota	Aumento dell'amilasi ematica, inappropriata secrezione di ADH
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Molto comune	Iponatriemia
	Non comune	Ipomagnesiemia
	Raro	Ipercolesterolemia
	Molto raro	Aumento della sideremia
	Non nota	Disidratazione, ipokaliemia, ipofosfatemia, iperuricemia, ipocalcemia, tetania
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Comune	Neurotossicità
	Raro	Convulsioni, neuropatia periferica, leucoencefalopatia, sindrome della leucoencefalopatia posteriore reversibile
	Molto raro	Convulsioni
	Non nota	Accidente cerebrovascolare, ictus emorragico, ictus ischemico, ageusia, arterite cerebrale, segno di Lhermitte, mielopatia, neuropatia autonoma
<i>Patologie dell'occhio</i>	Raro	Neurite ottica retrobulbare, compromissione del movimento oculare
	Non nota	Visione offuscata, cecità ai colori acquisita, cecità corticale, neurite ottica, papilledema, pigmentazione retinica
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	Non comune	Ototossicità
	Non nota	Tinnito, sordità
<i>Patologie cardiache</i>	Comune	Aritmia, bradicardia, tachicardia
	Raro	Infarto del miocardio, grave cardiopatia coronarica
	Molto raro	Arresto cardiaco
	Non nota	Cardiopatia
	Comune	Flebiti
<i>Patologie vascolari</i>	Raro	Iperensione
	Non nota	Microangiopatia trombotica (sindrome emolitico-uremica), fenomeno di Raynaud
	Comune	Dispnea, polmonite e insufficienza respiratoria
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Non nota	Embolia polmonare
	Raro	Stomatite
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Non nota	Vomito, nausea, anoressia, singhiozzo, diarrea
	Non nota	Rialzo degli enzimi epatici, aumento della bilirubina ematica
<i>Patologie epatobiliari</i>	Non nota	Rialzo degli enzimi epatici, aumento della bilirubina ematica
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Comune	Eritema, ulcerazione cutanea, edema e dolore localizzati
	Non nota	Rash, alopecia
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa</i>	Non nota	Spasmi muscolari
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Molto comune	Insufficienza renale acuta, insufficienza renale ^c , disordine tubulare renale
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Non comune	Anomalie nella spermatogenesi e nell'ovulazione, ginecomastia

<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Non nota	Piressia (molto comune), astenia, malessere, stravasato al sito di infusione ^d
<i>Esami diagnostici</i>	Raro	Riduzione dell'albumina ematica

a: Le complicanze di tipo infettivo in alcuni pazienti hanno causato il decesso.

b: I sintomi riferiti per la reazione anafilattoide, quali edema facciale (PT-edema facciale), respiro sibilante, broncospasmo, tachicardia e ipotensione, saranno inclusi tra parentesi nella colonna delle reazioni anafilattoidi della tabelle di frequenza degli EA.

c: Rialzi di BUN e creatinina, acido urico sierico, e/o riduzione della clearance della creatinina rientrano nella voce insufficienza renale.

d: Tossicità locale dei tessuti molli, inclusa cellulite dei tessuti, fibrosi e necrosi (comune), dolore (comune), edema (comune) ed eritema (comune) in conseguenza dello 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.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio acuto da cisplatino può provocare insufficienza renale, insufficienza epatica, sordità, tossicità oculare (incluso distacco della retina), significativa mielosoppressione, nausea e vomito intrattabili e/o neurite. Il sovradosaggio può essere letale.

Non esiste un antidoto specifico per i casi di sovradosaggio da cisplatino. Anche avviando un'emodialisi 4 ore dopo il sovradosaggio, questa avrà un effetto minimo sull'eliminazione del cisplatino dal corpo dopo la forte e rapida fissazione del cisplatino alle proteine.

Il trattamento in caso di sovradosaggio consiste in misure generali di supporto. Un'efficace idratazione e la diuresi osmotica possono essere di aiuto per ridurre la tossicità, a condizione che siano attuate immediatamente dopo il sovradosaggio.

Le convulsioni possono essere trattate con gli anticonvulsivanti adeguati. Funzione renale, funzione cardiovascolare ed emocromo dovranno essere monitorati quotidianamente per valutare la potenziale tossicità a carico di questi sistemi. I livelli sierici di magnesio e calcio devono essere monitorati attentamente, così come i sintomi e segni di irritabilità dei muscoli volontari. Se si sviluppa tetania sintomatica, si devono somministrare integratori di elettroliti. Anche i livelli sierici degli enzimi epatici e dell'acido urico devono essere monitorati quotidianamente dopo un sovradosaggio acuto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Sebbene il più importante meccanismo d'azione sembri essere l'inibizione della sintesi del DNA, altri meccanismi possono contribuire all'attività antineoplastica del cisplatino, incluso l'aumento dell'immunogenicità tumorale. Le proprietà oncolitiche del cisplatino sono paragonabili a quelle degli agenti alchilanti. Il cisplatino possiede anche proprietà immunosoppressive, radiosensibilizzanti e antibatteriche. Il

cisplatino sembra essere aspecifico per il ciclo cellulare. L'azione citotossica del cisplatino si esplica grazie al legame a tutte le basi del DNA, con una preferenza per la posizione N-7 di guanina e adenosina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

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

Eliminazione

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

Cisplatino si lega per il 90% alle proteine del plasma.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità cronica

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

Genotossicità e carcinogenicità

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

Tossicità sulla riproduzione

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili

Cloruro di sodio

Acido cloridrico per la correzione del pH.

6.2 Incompatibilità

Evitare il contatto con l'alluminio. Il cisplatino può reagire a contatto con l'alluminio metallico, formando un precipitato nero di platino. Evitare l'uso di qualsiasi kit per infusione endovenosa, aghi, cateteri e siringhe contenenti alluminio. Il cisplatino si decompone con soluzioni a basso contenuto di cloruri; la concentrazione di cloruri deve essere equivalente almeno allo 0,45% di sodio cloruro.

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

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura: 18 mesi, a una temperatura massima di 25 °C nella confezione originale.

Dopo diluizione nei fluidi per infusione illustrati nel paragrafo 6.6

È stata dimostrata la stabilità chimica e fisica durante l'uso per 24 ore alla temperatura di 15°C-25°C. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve sempre essere utilizzato immediatamente, a meno che il metodo di apertura/diluizione precluda il rischio di contaminazione microbica.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non conservare in frigorifero, né congelare. Conservare il flaconcino nell'astuccio esterno per proteggerlo dalla luce. Se la soluzione non appare trasparente o si forma un precipitato indissolubile, la soluzione non deve essere usata.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione: vedere paragrafo 6.3. Non conservare le soluzioni diluite in frigorifero, né congelarle.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il flaconcino contiene 10 ml o 50 ml di concentrato per soluzione per infusione.

Il flaconcino contenente 10 ml di concentrato è un flaconcino in vetro di tipo I di colore marrone da 11 ml, con tappo in gomma bromobutilica, sigillato con cappuccio in alluminio metallico con apertura *flip-off*.

Il flaconcino verrà confezionato con o senza rivestimento protettivo in plastica.

Il flaconcino contenente 50 ml di concentrato è un flaconcino in vetro di tipo I di colore marrone da 50 ml, con tappo in gomma bromobutilica, sigillato con cappuccio in alluminio metallico con apertura *flip-off*.

Il flaconcino verrà confezionato con o senza rivestimento protettivo in plastica.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione e manipolazione del prodotto

Fare riferimento alle linee guida locali in materia di sostanze citotossiche.

Come per tutti i prodotti antineoplastici, è necessario prestare attenzione quando si maneggia il cisplatino. La diluizione deve avvenire in condizioni di asepsi in una cabina di sicurezza, da parte di personale esperto e in un'area specificamente dedicata a tale procedura. Devono essere indossati un camice e guanti protettivi. Se non è disponibile una cabina di sicurezza, all'attrezzatura devono essere aggiunti una maschera e degli occhiali di protezione.

È necessario adottare precauzioni adeguate per evitare il contatto con la pelle e le membrane mucose. Se si verifica un contatto con la pelle, lavare immediatamente la parte interessata con acqua e sapone. In caso di contatto con la pelle sono stati osservati formicolio, bruciature e rossore. In caso di contatto con le mucose, sciacquare abbondantemente con acqua. Dopo l'inalazione sono stati osservati dispnea, dolore al torace, irritazione della gola e nausea.

In caso di schizzi, gli operatori devono indossare dei guanti e asciugare il materiale fuoriuscito con una spugna da tenere nell'area per questo scopo. Sciacquare due volte l'area con acqua. Riporre tutte le soluzioni e le spugne in una borsa di plastica e sigillarla.

Le donne in gravidanza devono evitare il contatto con i farmaci citostatici. Il materiale di scarto di natura organica e il vomito devono essere smaltiti con attenzione.

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

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

Preparazione della somministrazione endovenosa

Il volume richiesto di soluzione del preparato farmaceutico deve essere introdotto nel flacone in PE contenente le seguenti soluzioni:

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

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

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

NON somministrare il concentrato non diluito.

Come con tutti gli altri prodotti potenzialmente tossici, è essenziale adottare precauzioni nella manipolazione della soluzione di cisplatino. In caso di esposizione accidentale al prodotto sono possibili lesioni cutanee. È consigliabile indossare dei guanti. Se la soluzione di cisplatino entra in contatto con la pelle o le mucose, lavare in modo vigoroso la pelle o le mucose con acqua e sapone.

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

Prima di somministrare la soluzione al paziente, verificarne la trasparenza e l'assenza di particelle.

Per quanto riguarda la stabilità microbiologica, chimica e fisica delle soluzioni non diluite, vedere paragrafo 6.3.

Da usare una sola volta. Gettare via il contenuto inutilizzato ai sensi delle linee guida locali per gli agenti citotossici.

Smaltimento

Tutti i materiali utilizzati per la preparazione e la somministrazione o che sono entrati in contatto con cisplatino in qualsiasi modo vanno smaltiti in conformità alle linee guida locali per i medicinali citotossici.

Qualsiasi residuo del medicinale nonché tutti i materiali utilizzati per la diluizione e la somministrazione devono essere distrutti conformemente alle procedure standard dell'ospedale applicabili agli agenti citotossici e nel rispetto delle leggi locali in vigore per lo smaltimento dei rifiuti pericolosi.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Caduceus Pharma Ltd. – 6th Floor 94, Wigmore Street, London W1U3RF (Regno Unito)

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

AIC n. 042693010 – “1 mg/ml Concentrato per soluzione per infusione” 1 flaconcino in vetro da 10 ml

AIC n. 042693022 - "1 mg/ml Concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 50 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco