

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL FARMACO

Cisplatino Strides 1 mg/ml, concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Un flaconcino da 100 ml di soluzione concentrata per infusione contiene 100 mg di cisplatino.

Eccipiente:

ogni ml di soluzione contiene 9 mg (< 1 mmol) di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione concentrata per infusione.

Soluzione trasparente, incolore tendente al giallo pallido senza particelle visibili

pH compreso nell'intervallo 3,5 - 6,5.

Osmolarità compresa nell'intervallo 262 - 363 mOsmol/l.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cisplatino Strides è un medicinale indicato per il trattamento di:

cancro 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 in associazione con la radioterapia nel trattamento del carcinoma cervicale.

Il cisplatino può essere usato in monoterapia e in terapia di associazione.

4.2 Posologia e metodo di somministrazione

Cisplatino Strides 1 mg/ml concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito prima della somministrazione. Per informazioni in merito alla diluizione del farmaco prima della somministrazione, vedere il paragrafo

6.6.

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

Adulti e bambini:

La dose di cisplatino dipende dalla patologia primaria, dalla reazione attesa e dall'utilizzo del cisplatino stesso in una monoterapia o come componente di una chemioterapia di associazione. Le istruzioni relative alla dose sono applicabili sia agli adulti che ai bambini.

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

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

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

Per il trattamento del carcinoma cervicale, il cisplatino è utilizzato in associazione alla radioterapia. La dose abituale è di 40 mg/m² settimanali per 6 settimane.

Per avvisi e precauzioni da considerare prima dell'avvio del ciclo di trattamento successivo, vedere il paragrafo 4.4.

Nei pazienti affetti da disfunzione renale o depressione midollare, è necessario ridurre la dose adeguatamente.

La soluzione di cisplatino per infusione preparata in accordo alle istruzioni (vedere il 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 della somministrazione a un minimo di 6 ore dopo la somministrazione di cisplatino. L'idratazione è necessaria per indurre una diuresi sufficiente durante e dopo il trattamento a base di cisplatino. Si effettua mediante infusione endovenosa di una delle seguenti soluzioni:

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

Idratazione prima del trattamento con cisplatino:

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

Idratazione dopo la fine della somministrazione di cisplatino:

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

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

Nell'arco delle 24 ore successive all'infusione di cisplatino è necessario che il paziente assuma grandi quantità di liquidi, onde garantire una secrezione urinaria adeguata.

Preparazione della soluzione endovenosa - Avvertenza

Come per tutte le sostanze potenzialmente tossiche, è essenziale adottare alcune precauzioni durante l'uso della soluzione di cisplatino. Un'esposizione accidentale al prodotto potrebbe causare lesioni cutanee. Si consiglia pertanto di indossare dei guanti. In caso di venuta a contatto della soluzione di cisplatino con cute o membrane mucose, risciacquare le parti interessate con abbondante acqua e sapone.

Si consiglia di conformarsi alle procedure applicabili in termini di manipolazione ed eliminazione degli agenti citostatici.

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

4.3 Controindicazioni

La somministrazione di cisplatino è controindicata in pazienti

- con ipersensibilità al cisplatino o ad altri composti a base di platino o a uno qualsiasi degli eccipienti;
- con disfunzione renale (clearance della creatinina < 60 ml/min), poiché il cisplatino è nefrotossico;
- in condizioni di disidratazione (è necessaria un'idratazione pre- e post- trattamento allo scopo di prevenire gravi disfunzioni renali);
- affetti da mielosoppressione;
- con deficit uditivo, poiché il cisplatino è neurotossico (nello specifico, ototossico);
- con neuropatia provocata da cisplatino;
- in allattamento (vedere il paragrafo 4.6);
- in associazione a vaccini vivi, compreso il vaccino contro la febbre gialla (vedere il paragrafo 4.5);
- in associazione alla fenitoina usata nella profilassi (vedere il paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze e precauzioni speciali per l'uso

Il cisplatino reagisce con l'alluminio metallico formando un precipitato nero di platino. Pertanto, evitare di utilizzare in associazione a kit per infusione endovenosa, aghi, cateteri e siringhe contenenti alluminio.

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

Un monitoraggio e una gestione appropriati del trattamento e delle relative complicanze sono resi possibili solo a fronte di diagnosi corrette e condizioni di trattamento adeguate.

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

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

Questi esami devono essere ripetuti settimanalmente per l'intera durata del trattamento a base di cisplatino.

La ripetizione della somministrazione di cisplatino deve essere rimandata fino al momento in cui siano ottenuti i valori normali dei seguenti parametri:

- creatinina sierica $\leq 130 \mu\text{mol/l}$ equivalenti a 1,5 mg/dl
- urea $< 25 \text{ mg/dl}$
- globuli bianchi $> 4000/\mu\text{l}$ equivalenti a $> 4,0 \times 10^9/\text{l}$
- piastrine $> 100.000/\mu\text{l}$ equivalenti a $> 100 \times 10^9/\text{l}$
- audiogramma: risultati nei limiti di normalità.

Nefrotossicità

Il cisplatino causa nefrotossicità cumulativa acuta. La diuresi forzata indotta mediante idratazione o idratazione associata alla somministrazione di diuretici idonei prima e dopo il trattamento a base di cisplatino riduce il rischio di nefrotossicità. Una secrezione urinaria pari a 100 ml/ora o maggiore tende a minimizzare il rischio di nefrotossicità dovuta a cisplatino. Questa condizione può essere indotta mediante una preidratazione con 2 litri di soluzione endovenosa appropriata e attraverso un'idratazione simile a seguito della somministrazione di cisplatino (consigliati 2500 ml/m²/24 ore). Se un'idratazione elevata è insufficiente a garantire una secrezione urinaria adeguata, è possibile somministrare un diuretico osmotico (ad esempio il mannitolo).

Iperuricemia e iperalbuminemia potrebbero predisporre alla nefrotossicità indotta da cisplatino.

Neurotossicità

Sono stati riportati casi gravi di neuropatia.

Queste neuropatie potrebbero essere irreversibili e manifestarsi in

forma di parestesia, areflessia, perdita della propriocezione e sensazione vibratoria. Sono stati segnalati anche casi di perdita della funzione motoria. È pertanto necessario eseguire regolarmente un esame neurologico.

Particolare attenzione deve essere prestata nella somministrazione a pazienti affetti da neuropatia periferica non indotta dal cisplatino.

Ototossicità

L'ototossicità è stata osservata fino al 31% dei pazienti trattati con una singola dose di cisplatino da 50 mg/m², e si è manifestata con tinnito e/o perdita dell'udito in un alto range di frequenza (da 4000 a 8000 Hz). Occasionalmente, può anche manifestarsi una abilità ridotta nell'ascolto dei normali toni della conversazione. Gli effetti ototossici possono presentarsi in maniera più pronunciata nei bambini sottoposti alla somministrazione di cisplatino. La perdita dell'udito può essere unilaterale o bilaterale, e tende a presentarsi con maggiore frequenza e in forma più acuta a seguito di somministrazioni ripetute. Tuttavia, sono stati riportati raramente casi di sordità dovuti alla somministrazione di una dose iniziale di cisplatino. L'ototossicità può essere acuita a fronte di una irradiazione cranica concomitante e potrebbe essere correlata alla concentrazione plasmatica di picco di cisplatino. Non è ancora chiaro se l'ototossicità indotta da cisplatino sia reversibile. Un attento monitoraggio dell'audiometria deve essere eseguito prima dell'inizio della terapia e prima di somministrazioni successive di cisplatino. Sono stati riportati anche casi di tossicità vestibolare. (vedere il paragrafo 4.8).

Si richiede di eseguire audiogrammi prima di iniziare il trattamento a base di cisplatino e in ogni caso prima dell'inizio di un ciclo di trattamento successivo (vedere il paragrafo 4.8).

Reazioni allergiche

Come per altri prodotti a base di platino, nella maggior parte dei casi durante la perfusione si manifestano reazioni di ipersensibilità (reazioni simili all'anafilassi), con la conseguente necessità di interrompere la perfusione e somministrare un trattamento sintomatico adeguato (antistaminici, adrenalina e/o glucocorticoidi). Reazioni crociate, in alcuni casi fatali, sono state riportate con tutti i composti a base di platino (vedere i paragrafi 4.8 e 4.3).

Funzionalità epatica e parametri ematologici

Si richiede un monitoraggio regolare dei parametri ematologici e della funzionalità epatica.

Potenziale carcinogenico

Negli umani, si sono verificati rari casi di leucemia acuta in concomitanza della somministrazione di cisplatino, in genere associati all'azione di altri agenti leucemogenici.

Il cisplatino è mutageno in batteri e produce alterazioni cromosomiche in cellule animali coltivate. La carcinogenicità è possibile ma non

dimostrata. Il cisplatino è teratogenetico ed embriotossico nei topi.

Reazioni nella sede di iniezione

Durante la somministrazione di cisplatino potrebbero verificarsi delle reazioni nella sede di iniezione. Considerata la possibilità di stravasamento, si consiglia di monitorare con estrema attenzione la sede di infusione per verificare possibili infiltrazioni durante la somministrazione del farmaco. Al momento non è noto alcun trattamento specifico per le reazioni di stravasamento.

Si richiede un'attenzione speciale per pazienti affetti da infezioni batteriche o virali acute.

In caso di stravasamento:

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

AVVERTENZA

Questo agente citostatico evidenzia una tossicità più marcata rispetto a quella riscontrata nella chemioterapia antineoplastica.

La tossicità causata dal cisplatino potrebbe essere amplificata a seguito dell'uso in associazione ad altri medicinali, che risultino tossici per gli organi e i sistemi indicati.

In caso di nausea e vomito intenso, si richiede la somministrazione di un trattamento antiemetico adeguato.

Spesso, dopo la somministrazione di cisplatino si manifestano sintomi di nausea, vomito e diarrea (vedere il paragrafo 4.8). Nella maggior parte dei pazienti, questi sintomi tendono a scomparire dopo 24 ore. Nausea e anoressia con intensità attenuata possono durare fino a sette giorni a seguito del trattamento.

La somministrazione di un antiemetico a scopo profilattico può essere efficace per alleviare o prevenire la nausea e il vomito.

La perdita di liquidi provocata da vomito e diarrea deve essere compensata.

Si richiede una stretta supervisione con riferimento a ototossicità, mielosoppressione e reazioni anafilattiche (vedere il paragrafo 4.8).

Il cisplatino ha evidenziato proprietà mutagene. Non sono parimenti esclusi effetti avversi sulla fertilità. Altre sostanze antineoplastiche hanno

evidenziato proprietà carcinogeniche e questa possibilità deve essere tenuta presente in caso di somministrazione prolungata di cisplatino.

Durante il trattamento a base di cisplatino e per almeno 6 mesi a decorrere dallo stesso, i pazienti sia di sesso maschile che femminile sono tenuti ad adottare un metodo contraccettivo adeguato (vedere il paragrafo 4.6).

Informazioni importanti su alcuni ingredienti di Cisplatino Strides

Cisplatino Strides contiene 9 mg di sodio per ml. Questo dato deve essere considerato con riferimento a pazienti sottoposti a una dieta povera di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Sostanze nefrotossiche:

La somministrazione concomitante di medicinali nefrotossici (ad esempio, cefalosporine, aminoglicosidi, amfotericina B o mezzi di contrasto) o ototossici (ad esempio, aminoglicosidi) potenzia l'effetto tossico del cisplatino sui reni. Durante e dopo il trattamento a base di cisplatino è necessario usare particolare attenzione nell'impiego di sostanze a eliminazione prevalentemente renale, come ad esempio agenti citostatici quali la bleomicina e il metotrexato, in quanto è possibile una riduzione dell'eliminazione renale.

La tossicità renale dell'ifosfamide può essere acuitizzata in caso di somministrazione a pazienti sottoposti contemporaneamente o in precedenza a un trattamento a base di cisplatino.

La riduzione dei valori ematici di litio è stata osservata in pochi casi a seguito di trattamento a base di cisplatino in associazione a bleomicina ed etoposide. Si consiglia pertanto di monitorare i valori di litio.

La manifestazione di nefrotossicità indotta da cisplatino potrebbe essere acuitizzata in caso di trattamento concomitante a base di antiipertensivi contenenti furosemide, idralazina, diazossido e propranololo.

Potrebbe essere necessario regolare la dose di allopurinolo, colchicina, probenecid o sulfipirazone in caso di somministrazione di tali sostanze in associazione a cisplatino, dal momento che il cisplatino provoca un aumento della concentrazione di acido urico nel siero.

Fatta eccezione per i pazienti che assumono dosi di cisplatino superiori a 60 mg/m², la cui secrezione urinaria è inferiore a 1000 ml in 24 ore, è necessario evitare di indurre una diuresi forzata con diuretici dell'ansa, a causa del possibile danno al tratto renale e dell'ototossicità.

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

Sostanze ototossiche:

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

L'ifosfamide potrebbe acutizzare il manifestarsi di perdita dell'udito indotta da cisplatino.

Vaccini vivi attenuati:

Il vaccino contro la febbre gialla è assolutamente controindicato, a causa del rischio di una reazione vaccinale sistemica con esito letale (vedere il paragrafo 4.3). Considerato il rischio di malattia generalizzata, si consiglia di usare un vaccino inattivo, qualora disponibile.

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

Anticoagulanti orali:

In caso di assunzione concomitante di anticoagulanti orali, si consiglia di monitorare regolarmente il valore INR

Antistaminici, fenotiazine e altro:

L'uso concomitante di antistaminici, buclizina, ciclizina, loxapina, meclozina, fenotiazina, tioxantene o trimetobenzamide potrebbe mascherare i sintomi di ototossicità (ad esempio, vertigini e tinnito).

Sostanze anticonvulsive:

Le concentrazioni sieriche dei medicinali anticonvulsivi potrebbero rimanere a livelli subterapeutici nel corso del trattamento a base di cisplatino.

Il cisplatino potrebbe ridurre l'assorbimento di fenitoina avendo come risultato la diminuzione dell'effetto antiepilettico durante la somministrazione della stessa. La somministrazione di un nuovo trattamento anticonvulsivante a base di fenitoina durante la terapia a base di cisplatino è severamente controindicato (vedere il paragrafo 4.3).

Somministrazione combinata di pirossidina e altretamina:

In uno studio clinico randomizzato su pazienti con carcinoma ovarico in stadio avanzato, si è osservato che la risposta alla terapia è stata influenzata negativamente dalla somministrazione combinata di pirossidina e altretamina (esametilmelamina) con cisplatino.

Paclitaxel:

È stato segnalato che se l'infusione di paclitaxel è preceduta dal trattamento con cisplatino, la clearance del paclitaxel può ridursi del 70-

75%, con conseguente acutizzazione della neurotossicità (in almeno il 70% dei pazienti).

Altro:

La somministrazione in associazione a mielosoppressivi o a radioterapia potenzia gli effetti mielosoppressivi del cisplatino.

Il cisplatino assunto in associazione a bleomicina e vinblastina può portare all'insorgenza del fenomeno di Raynaud.

In uno studio condotto su pazienti oncologici con tumori metastatici o avanzati, il docetaxel in associazione con il cisplatino ha indotto effetti neurotossici più gravi (dose-correlati e sensoriali) rispetto a ciascuno dei farmaci assunti singolarmente con dosi analoghe.

Gli agenti chelanti quali la penicillamina potrebbero ridurre l'efficacia del cisplatino.

L'uso concomitante di cisplatino e ciclosporina richiede di considerare la possibilità di una immunosoppressione eccessiva, con rischio di linfoproliferazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione per soggetti di sesso maschile e femminile

Le donne in età fertile e i pazienti di sesso maschile sono tenuti ad assumere sostanze contraccettive durante il trattamento e nei 6 mesi successivi.

Gravidanza

Non sono disponibili dati sufficienti a valutare gli effetti della somministrazione di cisplatino sulle donne in stato di gravidanza. Tuttavia, sulla base delle proprietà farmacologiche riscontrate, il cisplatino è sospettato di essere tossico per il feto. I risultati degli studi condotti su animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva e carcinogenità transplacentale (vedere il paragrafo 5.3). Il cisplatino non deve essere usato in gravidanza, a meno che la sua assunzione non sia strettamente necessaria.

Allattamento

Il cisplatino è escreto nel latte materno. Pertanto, l'allattamento è controindicato durante la sottoposizione a un trattamento a base di cisplatino.

Fertilità

Ai pazienti che desiderano avere figli dopo un trattamento a base di cisplatino è raccomandato un consulto genetico. Il cisplatino può provocare infertilità temporanea o permanente. Può essere presa in considerazione la crioconservazione dello sperma (vedere inoltre il

paragrafo 4.4).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari

Non è stato condotto alcuno studio sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

Tuttavia, non si esclude che i profili degli effetti indesiderati (quali la nefrotossicità) potrebbero influire sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. I pazienti che manifestano questi effetti (ad esempio, sonnolenza o vomito) devono evitare di guidare veicoli e azionare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati dipendono dalla dose utilizzata e potrebbero manifestarsi in forma cumulativa.

Gli eventi avversi 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 in fino a un terzo circa dei pazienti a cui è stata somministrata un'unica dose di cisplatino; gli effetti sono generalmente dose-correlati e cumulativi. L'ototossicità potrebbe manifestarsi in forma più grave nei bambini.-

Le frequenze sono definite usando la convenzione seguente:

molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (da $\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1000$); molto rara ($\leq 1/10.000$), sconosciuta (se la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella degli eventi avversi indotti dal farmaco e riportati durante l'esperienza clinica e post-marketing (termini MedDRA).

Classe di organi e sistemi	Frequenza	Termine MedDRA
<i>Infezioni e infestazioni</i>	Comune	Sepsi
	Sconosciuta	Infezione ^a
<i>Tumori benigni, maligni e non specificati</i>	Rara	Leucemia acuta
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Molto comune	Insufficienza midollare, trombocitopenia, leucopenia, anemia
	Molto rara	Microangiopatia trombotica combinata con sindrome emolitico-uremica

	Sconosciuta	Anemia emolitica Coombs-positiva
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Non comune	Reazione anafilattoide ^b
	Rara	Immunosoppressione
<i>Patologie endocrine</i>	Sconosciuta	Incremento dell'amilasi ematica, sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Molto comune	Iponatriemia
	Non comune	Ipomagnesiemia
	Rara	Ipercolesterolemia
	Molto rara	Aumento dei livelli di ferro nel sangue
	Sconosciuta	Disidratazione, ipokaliemia, ipofosfatemia, iperuricemia, ipocalcemia, tetania
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Comune	Neurotossicità
	Rara	Convulsioni, neuropatia periferica, leucoencefalopatia, sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile
	Molto rara	Apoplessia
	Sconosciuta	Complicazioni cerebrovascolari, ictus emorragico, ictus ischemico, ageusia, artrite cerebrale, segno di Lhermitte, mielopatia, neuropatia autonoma
<i>Patologie dell'occhio</i>	Rara	Neurite ottica retrobulbare, compromissione del movimento oculare
	Sconosciuta	Offuscamento della vista, acromatopsia acquisita, cecità corticale, neurite ottica, papilledema, pigmentazione retinica
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	Non comune	Ototossicità
	Sconosciuta	Tinnito, sordità
<i>Patologie cardiache</i>	Comune	Aritmia, bradicardia, tachicardia
	Rara	Infarto miocardico, cardiopatia coronarica acuta
	Molto rara	Arresto cardiaco
	Sconosciuta	Disturbi cardiaci
<i>Patologie vascolari</i>	Comune	Flebite
	Rara	Iperensione
	Sconosciuta	Microangiopatia trombotica (sindrome emolitico-uremica), fenomeno di Raynaud

<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Comune	Dispnea, polmonite e insufficienza respiratoria
	Sconosciuta	Embolia polmonare
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Rara	Stomatite
	Sconosciuta	Vomito, nausea, anoressia, singhiozzo, diarrea
<i>Patologie epatobiliari</i>	Sconosciuta	Aumento degli enzimi epatici, aumento della bilirubina ematica
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Comune	Eritema, ulcera cutanea, edema localizzato e dolore
	Sconosciuta	Eruzioni cutanee, alopecia
<i>Patologie muscoloscheletriche, del tessuto connettivo e ossee</i>	Sconosciuta	Spasmi muscolari
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Molto comune	Insufficienza renale acuta, insufficienza renale ^c , disturbo tubulare renale
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Non comune	Spermatogenesi e ovulazione anormali, ginecomastia
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Sconosciuta	Piressia (molto comune), astenia, malessere, stravasos dalla sede di iniezione ^d
<i>Esami</i>	Rara	Riduzione di albumina ematica

a: in alcuni pazienti, complicanze insorte a seguito di infezioni hanno avuto effetti letali.

b: la sintomatologia evidenziata a seguito di reazioni anafilattoidi quali edema facciale, sibilo, broncospasmo, tachicardia e ipotensione saranno incluse fra parentesi sotto la categoria delle reazioni anafilattoidi nella tabella relativa alla frequenza degli eventi avversi.

c: incrementi riportati di azoto ureico nel sangue e creatinina, acido urico sierico e/o riduzioni nella clearance della creatinina rientrano nella dicitura insufficienza renale.

d: tossicità locali del tessuto molle quali cellulite nei tessuti, fibrosi e necrosi (comune), dolore (comune), edema (comune) ed eritema (comune) sono provocate dallo stravasos

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio eccessivo di cisplatino potrebbe provocare insufficienza renale, insufficienza epatica, sordità, tossicità oculare (incluso distacco della retina), mielosoppressione rilevante, nausea e vomito intrattabili e/o neurite. Inoltre, un sovradosaggio potrebbe avere effetti letali.

Non sono stati stabiliti antidoti validi per sovradosaggio da cisplatino. L'emodialisi, anche quando iniziata 4 ore dopo il sovradosaggio, ha un

effetto minimo nel rimuovere il cisplatino in circolo a causa della rapida e alta capacità del cisplatino di legarsi alle proteine.
Il trattamento del sovradosaggio dovrà contemplare misure generali di supporto.

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 mediante la formazione di legami crociati con il DNA stesso. 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 inoltre contribuire all'attività neoplastica del cisplatino, incluso l'aumento dell'immunogenicità tumorale. Le proprietà oncolitiche del cisplatino sono paragonabili a quelle degli agenti alchilanti. Il cisplatino possiede anche proprietà immunosoppressive, radiosensibilizzanti e antibatteriche. Il cisplatino sembra essere aspecifico per il ciclo cellulare. L'azione citotossica del cisplatino si esplica grazie al legame a tutte le basi del DNA, con una preferenza per la posizione N-7 di guanina e adenosina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Dopo la somministrazione endovenosa, l'eliminazione di cisplatino filtrabile e non legato alle proteine avviene in modo bifasico, con 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 emivita rispettivamente di 14 minuti, 274 minuti e 53 giorni.

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

L'escrezione avviene principalmente per via urinaria: il 27-43% della dose somministrata è rintracciabile nell'urina nei primi cinque giorni successivi al trattamento. 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 midollare, disturbi gastrointestinali e ototossicità.

Mutagenicità e carcinogenicità

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

Tossicità riproduttiva

Nel topo è stata osservata soppressione delle gonadi risultante in amenorrea o azoospermia, disturbi che possono essere irreversibili e provocare infertilità. Nei ratti femmina il cisplatino ha provocato alterazioni morfologiche nelle ovaie, risultanti in infertilità parziale e reversibile.

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili

Cloruro di sodio

Acido cloridrico per la regolazione del pH

Iodossido di sodio per la regolazione del pH

6.2 Incompatibilità

Evitare il contatto con l'alluminio. Il cisplatino reagisce con l'alluminio metallico formando un precipitato nero di platino. Pertanto, evitare di utilizzare in associazione a 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 cloruro di sodio.

Antiossidanti (ad esempio, metabisolfito di sodio), bicarbonati (bicarbonato di sodio), solfati, fluorouracile e paclitaxel potrebbero inattivare il cisplatino nei sistemi di infusione.

Questo medicinale non deve essere mescolato ad altri farmaci, fatta eccezione per quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura: 2 anni

Dopo la diluizione nei liquidi di infusione descritti nel paragrafo 6.6: la stabilità chimico-fisica in uso è stata dimostrata per 14 giorni a temperature di 15-25 °C e al riparo dalla luce.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere sempre usato

immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare al di sopra di 25 °C. Non refrigerare o congelare. Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerla dalla luce. Se la soluzione non è limpida o si è formato un precipitato che non si dissolve, evitare di usare la soluzione.

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

Non conservare le soluzioni diluite nel frigorifero o nel congelatore.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Il flaconcino contiene 50 ml o 100 ml di soluzione concentrata per infusione.

Il flaconcino contenente 50 ml di concentrato è una fiala in vetro ambrato da 100 ml di tipo I con tappo grigio in gomma bromobutilica e ghiera bianca di alluminio tipo flip-off.

Il flaconcino contenente 100 ml di concentrato è una flaconcino in vetro ambrato da 100 ml di tipo I con tappo grigio in gomma bromobutilica e ghiera blu di alluminio tipo flip-off.

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 agenti citotossici.

Come accade per tutti i prodotti antineoplastici, la manipolazione del cisplatino richiede una particolare attenzione. La diluizione deve essere eseguita in condizioni di asepsi e in un contenitore di sicurezza, a opera di personale qualificato e in un'area dedicata. Inoltre, è necessario indossare indumenti e guanti protettivi. In caso di contenitori di sicurezza indisponibili, è necessario dotare l'apparecchiatura di sicurezza di maschere e occhiali protettivi. È necessario adottare precauzioni adeguate per evitare il contatto con la cute e le membrane mucose. Se si verifica un contatto con la cute, lavare immediatamente la parte interessata con acqua e sapone. In caso di contatto con la cute sono state osservate manifestazioni di formicolio, bruciate e rossore. In caso di contatto con le membrane mucose, sciacquare abbondantemente con acqua. Dopo l'inalazione sono stati osservati casi di dispnea, dolore al torace, irritazione della gola e nausea.

In caso di fuoriuscita, gli operatori devono indossare dei guanti e rimuovere il materiale con una spugna appositamente a disposizione

nell'area. Risciacquare l'area una seconda volta con dell'acqua. Riporre tutte le soluzioni e le spugne in una busta di plastica e sigillare.

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

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

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

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

Preparazione della somministrazione endovenosa

Prelevare la quantità di soluzione necessaria dal flacone e diluire in almeno 1 litro delle seguenti soluzioni:

- cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%)
- miscela (1:1) di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%)/ glucosio 50 mg/ml (5%)(con concentrazioni finali risultanti: cloruro di sodio 4,5 mg/ml (0,45%), glucosio 25 mg/ml (2,5%))
- cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) e 18,75 mg/ml (1,875%) di mannitolo, per iniezione
- cloruro di sodio 4,5 mg/ml (0,45%), glucosio 25 mg/ml (2,5%) e 18,75 mg/ml (1,875%) di mannitolo, per preparazioni iniettabili

La compatibilità con le soluzioni summenzionate è stata dimostrata a una concentrazione di 0,1 mg/ml.

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

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

NON somministrare il concentrato non diluito.

Per quanto riguarda la stabilità chimico-fisica delle soluzioni non diluite, vedere il paragrafo 6.3.

Esclusivamente monouso. Smaltire qualsiasi contenuto inutilizzato in accordo alle linee guida locali in materia di agenti citotossici.

Smaltimento

Tutti i materiali utilizzati per la preparazione e la somministrazione o che sono entrati in contatto con cisplatino in qualsiasi modo devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali in materia di agenti 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

Strides Arcolab International Ltd.
Unit 4, Metro Centre, Tolpits Lane,
Watford, Hertfordshire WD 189SS
Regno Unito

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

040847028 "1 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1
FLACONCINO VETRO DA 50 ML
040847016 "1 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1
FLACONCINO VETRO DA 100 ML

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO