

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	CISPLATINO
<b>Forma farmacéutica:</b>	Inyección para infusión IV
<b>Fortaleza:</b>	1 mg/mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por 15 bulbos de vidrio ámbar con 50 mL cada uno. Estuche por 12 bulbos de vidrio ámbar con 50 mL cada uno. Estuche por 25 bulbos de vidrio ámbar con 10 mL cada uno. Estuche por 10 bulbos de vidrio ámbar con 10 mL cada uno. Estuche por un bulbo de vidrio ámbar con 10 ó 50 mL.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	EMPRESA LABORATORIOS AICA, La Habana, Cuba.
<b>Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	EMPRESA LABORATORIOS AICA, La Habana, Cuba. UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE (UEB) CITOSTÁTICOS.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-18-081-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	24 de septiembre de 2018
<b>Composición:</b>	
Cada mL contiene:	
Cisplatino	1,0 mg
Cloruro de sodio Agua para inyección	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. No almacenar por debajo de 15 °C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento paliativo en los siguientes tipos de tumores:

Tumores testiculares metastásicos, tumores de ovario metastásicos, cáncer avanzado de vejiga y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

Puede utilizarse en monoterapia o en asociación con otros agentes citostáticos en gran variedad de esquemas posológicos y combinación con otros fármacos según los diversos tipos de tumores.

Entre las combinaciones quimioterapéuticas con otro antineoplásico. Las más frecuentes son con ciclosfosfamida, bleomicina, doxorubicina o vimblastina.

**Contraindicaciones:**

Pacientes con alteraciones renales o auditivas preexistentes.

Insuficiencia hepática.

Pacientes inmunodeprimidos.

Pacientes deshidratados.

Mielosupresión.

Embarazo. Lactancia.

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al cisplatino o a otros compuestos que contengan platino.

Combinación con fenitoína como uso profiláctico.

**Precauciones:**

Embarazo/lactancia: No debe emplearse durante el embarazo especialmente en los tres primeros meses; si fuera necesario su uso durante el mismo, debe advertirse a la madre sobre los posibles riesgos potenciales para el feto y el recién nacido. Puede producir efectos adversos en el lactante, por lo que deberá suspenderse la misma cuando sea necesaria la administración del medicamento a la madre.

Debe valorarse la relación riesgo-beneficio en casos de insuficiencia hepática, pacientes inmunodeprimidos, pacientes deshidratados, neuritis óptica, hiperuricemia.

El cisplatino produce nefrotoxicidad acumulativa que es potenciada por los antibióticos aminoglucósidos. Es preciso determinar creatinina sérica, el BUN, el aclaramiento de creatinina, así como los niveles plasmáticos de magnesio, potasio y calcio antes de iniciar la terapia y antes de cada ciclo.

A las dosis recomendadas, el cisplatino no debe administrarse con una frecuencia superior a la de una vez cada 3 a 4 semanas.

Se recomienda hidratación con solución fisiológica y solución glucosada al 5% durante 12 horas previas a la administración de cisplatino para disminuir el riesgo de nefrotoxicidad.

Las reacciones alérgicas (edema facial, broncoconstricción, taquicardia, e hipotensión) que pueden aparecer a los pocos minutos de su administración se pueden controlar mediante las administraciones de la adrenalina, antihistamínicas, corticoides y antihelmínticas (toxicidad gastrointestinal).

Deben realizarse recuentos de sangre periféricos cada semana, lo mismo que pruebas de función hepática: Asimismo, deben realizarse con regularidad pruebas neurológicas.

La posible ototoxicidad, que puede ser más acusada en niños y que se manifiesta por acúfenos y/o pérdida de frecuencias auditivas elevadas y ocasionalmente sordera, debe tenerse en cuenta.

Debido a que la ototoxicidad es acumulativa, deben realizarse pruebas audiométricas, previas a la terapia y a dosis posteriores del medicamento.

El cisplatino no deberá administrarse cuando existan valores superiores a 1,5 mg/100 mL de creatinina y/o 25 mg/100 mL de nitrógeno ureico en sangre.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Producto de uso delicado que solo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Este producto es solo para administración intravenosa.

No se utilizaran para su preparación agujas o material que contenga partículas de aluminio, ya que este reacciona con el cisplatino, produciéndose un precipitado y pérdida de potencia.

### **Efectos indeseables:**

La nefrotoxicidad es la principal limitante de uso, dosis- dependientes, en dosis mayores de 3 mg/kg se presenta en el 50 %, en dosis moderadas no hay nefrotoxicidad acumulativa o tardía.

Las náuseas y los vómitos son muy frecuentes.

La ototoxicidad se manifiesta por tinnitus y/o pérdida de la audición unilateral o bilateral; por el rango de alta frecuencia estos efectos ototóxicos pueden ser más severos en niños.

Mielosupresión con leucopenia y trombocitopenia.

Se ha reportado también anafilaxia, taquicardia, hipotensión, neuropatía periférica, convulsiones, necrosis de la piel o celulitis por extravasación, anemia hemolítica, hepatotoxicidad y prurito.

La neurotoxicidad es acumulativa, pero puede ocurrir después de una dosis única. Se recomienda un control exhaustivo.

### **Posología y modo de administración:**

El cisplatino debe ser administrado por infusión intravenosa, evitando el contacto con agujas o con cualquier otro material que contenga aluminio.

Es de vital importancia la hidratación del paciente antes, durante y después de la administración de cisplatino.

Tumores testiculares metastásicos: 20 mg/m<sup>2</sup>/día en ciclos de 5 días: También se emplea con sulfato de bleomicina y vimblastina a las siguientes dosis:

Sulfato de Bleomicina: 30 U i.v por semana (días 1 a 5) cada 3 semanas en 3 ciclos.

Sulfato de Vimblastina: 0,15 a 0,2 mg/Kg iv, 2 veces por semana (días 1 y 2) cada 3 semanas durante 4 ciclos (un total de 8 dosis). La terapia de mantenimiento consiste en sulfato de vimblastina (0,3 mg/Kg) cada 4 semanas durante un total de 2 años.

Tumores de ovario metastásicos: terapia combinada.

Cisplatino: 75-100 mg/m<sup>2</sup> una vez cada 4 semanas.

Ciclofosfamida: 600 mg/m<sup>2</sup> una vez cada 4 semanas (día 1).

También se ha empleado como alternativa la doxorubicina a razón de 50 mg/m<sup>2</sup> una vez cada 3 semanas (día 1).

Cáncer de vejiga avanzado: Administrar en monoterapia. De 50-70 mg/m<sup>2</sup>, una vez cada 3 a 4 semanas, en dependencia de la cuantía de la exposición previa a radioterapia y/o quimioterapia. En el caso de pacientes intensamente pretratados, se recomienda una dosis inicial de 50 mg/m<sup>2</sup>, cada 4 semanas.

Carcinomas de células escamosas de cabeza u cuello.

La dosis habitual es en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, es de 60-100 mg/m<sup>2</sup>, una vez cada 4 semanas.

Cuando se administra cisplatino es necesario tener en cuenta:

Debe administrarse en una solución intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0,3% como mínimo. Esta concentración es esencial para mantener la estabilidad del cisplatino en solución intravenosa. El cisplatino deberá ser disuelto en solución salina 0,9% o solución salina fisiológica 1/2 ó 1/3 N con dextrosa 5%.

Hidratar con 2 litros de solución apropiada e hidratación similar después de cisplatino (2 500 mL/m<sup>2</sup>/24 horas). Si no se resuelve con el tratamiento anterior se aconseja la administración de un diurético osmótico (manitol). Para disminuir la nefrotoxicidad y aumentar las diuresis se recomienda hidratar al paciente con 1 ó 2 litros de solución salina 9,5N ó 0,22 N que contenga 37,5 g de manitol y se inyecta en perfusión de 6 a 8 horas.

Se recomienda el control de los niveles séricos antes, durante y después de los ciclos de tratamiento.

No se darán nuevos ciclos hasta que la creatinina sérica esté por debajo de 1,55 mg/100 mL y el BUN por debajo de 25 mg/100 mL; las plaquetas  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ; leucocitos  $\geq 4\ 000/\text{mm}^3$  y las pruebas audiométricas dentro de los límites normales.

Es de vital importancia la hidratación del paciente antes, durante y después de la administración de cisplatino.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Durante el tratamiento con cisplatino pueden disminuir los niveles plasmáticos de medicamentos anticonvulsivos por debajo de las concentraciones terapéuticas.

No debe administrarse cisplatino y vacunas de virus vivos, cisplatino y aminoglucósidos (gentamicina, kanamicina, amikacina y estreptomycin), pues se pueden exacerbar los efectos tóxicos de estos.

No administrar concomitantemente con antigotosos.

Cisplatino puede reducir la absorción de fenitoína con un menor control de la epilepsia cuando la fenitoína se administra como tratamiento actual. Durante la terapia con cisplatino está estrictamente contraindicado el inicio de un nuevo tratamiento anticonvulsivante con fenitoína.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo/lactancia: No debe emplearse durante el embarazo especialmente en los tres primeros meses; si fuera necesario su uso durante el mismo, debe advertirse a la madre sobre los posibles riesgos potenciales para el feto y el recién nacido.

Puede producir efectos adversos en el lactante, por lo que deberá suspenderse la misma cuando sea necesaria la administración del medicamento a la madre.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

#### **Sobredosis:**

La sobredosificación de cisplatino puede provocar lesiones nefro, oto y neurológicas, en ocasiones irreversibles.

En caso de producirse intoxicación debe procederse a la administración de un quelante por vía intravenosa, debe forzarse la diuresis y realizarse hidratación suplementaria.

En caso de ocurrir insuficiencia renal con anuria, debe recurrirse a la hemodiálisis. En ocasiones puede aparecer una reacción anafilactoide que puede controlarse mediante una inyección de adrenalina, antihistamínicos o corticoesteroides. No existe antídoto específico y el tratamiento debe ser sintomático y de sostén.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L01XA01

Grupo Farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Agentes antineoplásicos, Otros agentes antineoplásicos, Compuestos del platino

El cisplatino es un complejo hidrosoluble que contiene platino.

Mecanismo de acción: Posee acción similar a los agentes alquilantes con actividad antineoplásica de tipo no específico sobre el ciclo celular, reacción con el DNA, formando uniones cruzadas intercordonaes e intracordonaes. Además de su reactividad con el DNA el cisplatino puede reaccionar con otros nucleófilos, como los grupos tioles de proteínas. Ejerce una actividad inmunosupresora que es seguida de un aumento de la respuesta inmune del paciente. Lo que determina su efecto anticanceroso.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Distribución/Absorción: Tras una dosis única intravenosa, el cisplatino se concentra en el hígado, riñones e intestinos grueso y delgado. Penetra poco dentro del SNC.

Vida media: Después de la administración intravenosa de una dosis directa, el cisplatino desaparece del plasma en forma bifásica y se reporta una vida media inicial de 25-49 minutos y la vida media postdistribución es de 58-73 horas. Durante esta fase más del 90% del cisplatino en sangre se liga a las proteínas.

Excreción: Principalmente en la orina. La excreción urinaria varía entre 27% y 43% de la dosis administrada dentro de los 5 primeros días de administrar la dosis. No hay datos suficientes para precisar si se produce excreción biliar o intestinal.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Se recomienda un manejo cuidadoso en la preparación y disposición de agentes antineoplásicos. El personal debe estar capacitado. La superficie de trabajo debe estar cubierta con papel absorbente.

Se deben usar guantes y anteojos protectores para evitar que la droga haga contacto accidental con la piel o los ojos. Si el cisplatino se pone en contacto con la piel y ojos, deberá lavarse inmediatamente con abundante agua para su eliminación durante 15 minutos. Cualquier escozor puede ser tratado con una crema emoliente.

Las preparaciones citotóxicas no deben ser manejadas por mujeres embarazadas. El producto puede ser diluido con cloruro de sodio 0,9 % y dextrosa al 5 %. Cualquier material derramado o de desecho debe ser destruido por incineración.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 24 de septiembre de 2018