

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CISPLATINO 50 mg
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para inyección IV e infusión IV
Fortaleza:	50 mg
Presentación:	Estuche por 1 vial de vidrio ámbar.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	LABORATORIO FÁRMACO URUGUAYO S.A., Montevideo, Uruguay.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	LABORATORIO FÁRMACO URUGUAYO S.A., Montevideo, Uruguay. Producto terminado
Número de Registro Sanitario:	M-18-012-L01
Fecha de Inscripción:	2 de febrero de 2018
Composición:	
Cada vial contiene:	
Cisplatino	50,0 mg
NaCl	
Manitol	
Ácido clorhídrico	
agua para iny	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Cisplatino está indicado en:

Tumores metastásicos del testículo: En la terapia de combinación establecida con otros agentes quimioterapéuticos aprobados en pacientes con tumores testiculares metastásicos que ya han recibido procedimientos quirúrgicos y/o radioterapéuticos adecuados.

Tumores metastásicos del ovario: En la terapia de combinación establecida con otros agentes quimioterapéuticos aprobados en pacientes con tumores ováricos metastásicos que ya han recibido procedimientos quirúrgicos y/o radioterapéuticos adecuados. Una combinación establecida consiste en Cisplatino y ciclofosfamida. Cisplatino como agente único, está indicado como tratamiento secundario en pacientes con tumores de ovario metastásicos refractarios a la quimioterapia estándar que no han recibido previamente terapia con Cisplatino.

Cáncer avanzado de vejiga: Cisplatino está indicado como agente único para pacientes con cáncer de vejiga de células transicionales que ya no son susceptibles a los tratamientos locales, como la cirugía y/o radioterapia.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello: en terapia de combinación establecida con otros quimioterápicos, además de la cirugía y/o radioterapia apropiadas.

Carcinoma de pulmón (microcítico y no microcítico): en terapias de combinación establecidas con otros quimioterápicos o además de la cirugía y/o radioterapia apropiadas. Una terapia de combinación establecida para el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico avanzado es la de cisplatino con paclitaxel.

Carcinoma de cuello uterino en combinación con otros antineoplásicos o con radioterapia.

Contraindicaciones:

Cisplatino está contraindicado en pacientes con historial de insuficiencia renal.

Cisplatino no se debe emplear en pacientes con mielosupresión, o en pacientes con deficiencia auditiva.

Cisplatino está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a Cisplatino u otros compuestos que contienen platino.

Precauciones:

Los recuentos sanguíneos periféricos deben ser controlados semanalmente. La función hepática debe controlarse periódicamente.

El examen neurológico también se debe realizar de forma regular.

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos. Variantes en la Tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) gen tiopurina están asociados con un mayor riesgo de ototoxicidad en niños tratados con Cisplatino.

Todos los niños deben tener supervisión audiométrica realizada antes de iniciar el tratamiento y antes de cada dosis subsiguiente, y luego de varios años post terapia. Métodos de prueba avanzados pueden permitir la detección temprana de la pérdida auditiva en un intento de facilitar el rápido inicio de las intervenciones que pueden limitar los posibles efectos adversos de la discapacidad auditiva en el desarrollo cognitivo y social del niño.

Uso Geriátrico: Hay datos insuficientes disponibles de ensayos clínicos de Cisplatino en el tratamiento de tumor metastásico testicular o cáncer de vejiga avanzado para determinar si los pacientes de edad avanzada responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. En cuatro ensayos clínicos de quimioterapia de combinación para el carcinoma de ovario avanzado, 1484 pacientes recibieron Cisplatino ya sea en combinación con ciclofosfamida o paclitaxel. De éstos 426 (29 %) eran mayores de 65 años. En estos ensayos, la edad no resultó ser un factor pronóstico de la supervivencia. Sin embargo, en un análisis tardío para uno de estos ensayos, los pacientes de edad avanzada fueron encontrados que tenían una supervivencia más corta en comparación con pacientes más jóvenes. En los cuatro ensayos, los pacientes de edad avanzada experimentaron neutropenia más severa que los pacientes más jóvenes. Mayor incidencia de trombocitopenia severa y leucopenia también se observaron en personas de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes, aunque no todos los tratamientos contenían Cisplatino. En los dos ensayos de toxicidad no hematológica, donde se evaluó de acuerdo con la edad, los pacientes de edad avanzada tenían numéricamente mayor incidencia de neuropatía periférica que los pacientes más jóvenes.

Otra experiencia clínica informada sugiere que los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles a mielosupresión, complicaciones infecciosas, y nefrotoxicidad que los pacientes jóvenes.

El Cisplatino se sabe que se excreta principalmente por el riñón y está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal preexistente. Dado que los pacientes de edad avanzada son más propensos a padecer disfunción renal, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis, y la función renal debe ser monitoreada.

Cisplatino debe ser administrado bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos contra el cáncer. Es posible un apropiado manejo de la terapia y complicaciones, solo cuando exista un adecuado diagnóstico y las facilidades de tratamiento estén fácilmente disponibles.

La toxicidad renal acumulativa asociada con Cisplatino es grave. Otras toxicidades importantes relacionadas a dosis elevadas son mielosupresión, náuseas y vómitos.

La ototoxicidad, que puede ser más pronunciada en los niños, se manifiesta por tinnitus y/o pérdida de frecuencia alta de la audición y ocasionalmente sordera, es significativo.

Se han reportado reacciones anafilácticas a Cisplatino. Edema facial, broncoconstricción, taquicardia, e hipotensión pueden ocurrir dentro de minutos de la administración de Cisplatino.

Epinefrina, corticosteroides y antihistamínicos han sido empleados de manera efectiva para aliviar los síntomas.

Se han reportado reacciones anafilácticas a Cisplatino. Edema facial, broncoconstricción, taquicardia, e hipotensión pueden ocurrir dentro de minutos de la administración de Cisplatino. Epinefrina, corticosteroides y antihistamínicos han sido empleados de manera efectiva para aliviar los síntomas.

Tome precauciones para evitar la sobredosis advertida de Cisplatino. Las dosis mayores de 100 mg/m²/ciclo una vez cada 3 a 4 semanas se utilizan raramente. Se debe tener cuidado para evitar la advertida sobredosis con Cisplatino, debido a la confusión con carboplatino o la práctica de prescripción que no logran diferenciar las dosis diarias de la dosis total por ciclo.

Cisplatino produce nefrotoxicidad acumulativa que está potenciado por los antibióticos aminoglucósidos. La creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre (BUN), aclaramiento de creatinina, magnesio, sodio, potasio, y niveles de calcio deben ser medidos antes de iniciar el tratamiento y antes de cada curso posterior. A la dosis recomendada, Cisplatino no debe administrarse con más frecuencia que una vez cada 3 a 4 semanas. Los pacientes ancianos pueden ser más susceptibles a la nefrotoxicidad.

Hay informes de neuropatías severas en pacientes en los que se emplean regímenes con dosis altas de Cisplatino o frecuencias de dosis mayores que las recomendadas. Estas neuropatías pueden ser irreversibles y son vistas como parestesias en una distribución de "guante-calcetín", arreflexia, y la pérdida de la propiocepción y la sensación vibratoria. Los pacientes ancianos pueden ser más susceptibles a neuropatía periférica.

También se ha reportado la pérdida en la función motora.

Se han reportado reacciones anafilácticas a Cisplatino. Estas reacciones se han producido dentro de minutos de la administración a pacientes con exposición previa a Cisplatino, y se han aliviado por administración de epinefrina, corticosteroides y antihistamínicos.

Cisplatino suele producir ototoxicidad que es acumulativa y puede ser grave. Las pruebas audiométricas deben realizarse antes de iniciar el tratamiento y antes de cada dosis posterior del fármaco.

Ciertas variantes genéticas en el gen S - metiltransferasa tiopurina (TPMT) están asociados con aumento del riesgo de ototoxicidad en niños administrando las dosis convencionales de Cisplatino. Los niños que no tienen una de estas variantes del gen TPMT permanecen en riesgo de ototoxicidad. Todos los pacientes pediátricos que recibieron Cisplatino deben tener

pruebas audiométricas al inicio del estudio, antes de cada dosis posterior, de drogas y durante varios años después de la terapia.

Cisplatino puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Cisplatino es mutagénico en bacterias y produce aberraciones cromosómicas en las células animales en cultivo de tejidos. En los ratones Cisplatino es teratogénico y embriotóxico. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras esté tomando este medicamento, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto. Las pacientes deberían ser recomendadas de evitar quedarse embarazada.

El efecto carcinogénico de Cisplatino se estudió en ratas BD IX. Se administró Cisplatino por vía intraperitoneal (ip) a 50 ratas BD IX de 3 semanas, 3 x 1 mg/kg de peso corporal por semana. Cuatrocientos cincuenta y cinco días después de la primera aplicación, 33 animales murieron, 13 de ellos relacionados con las neoplasias malignas: 12 leucemias y 1 fibrosarcoma renal.

Las reacciones en el lugar de inyección pueden ocurrir durante la administración de Cisplatino. Se ha informado el desarrollo de coincidente con el leucemia aguda uso de Cisplatino. En estos informes, Cisplatino se da generalmente en combinación con otros agentes leucemógenos.

Dada la posibilidad de extravasación, se recomienda vigilar estrechamente el sitio de perfusión para su posible infiltración durante la administración del fármaco. Un tratamiento específico para las reacciones de extravasación se desconoce en este momento.

Debe comunicarse con su médico o farmacéutico para cualquier aclaración sobre la utilización del producto y si presenta alguna reacción adversa que no estuviese descrita en el inserto

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Las agujas o sets que contienen piezas de aluminio que pueden entrar en contacto con Cisplatino no se deben utilizar para la preparación o la administración. El aluminio reacciona con Cisplatino, causando la formación de precipitados y pérdida de potencia.

Efectos indeseables:

Nefrotoxicidad: Relacionados con la dosis y la insuficiencia renal acumulada, incluyendo insuficiencia renal aguda, es la principal toxicidad relacionada con la dosis límite. La toxicidad renal se ha observado en 28 % a 36 % de los pacientes tratados con una dosis única de 50 mg/m². Se observa por primera vez durante la segunda semana después de la dosis y se manifiesta por elevaciones de BUN y creatinina, ácido úrico en suero y/o una disminución del aclaramiento de creatinina. La toxicidad renal se hace más prolongada y severa con repetidos cursos del medicamento. La función renal debe regresar a la normalidad antes de que otra dosis de Cisplatino se pueda administrar. Los pacientes ancianos pueden ser más susceptibles a la nefrotoxicidad (ver PRECAUCIONES: Uso geriátrico).

El deterioro de la función renal se ha asociado con daño tubular renal. La administración de Cisplatino utilizando unas 6 a 8 horas de perfusión con hidratación intravenosa y manitol ha sido utilizada para reducir la nefrotoxicidad. Sin embargo, la toxicidad renal todavía puede ocurrir después de la utilización de estos procedimientos.

Ototoxicidad: La ototoxicidad se ha observado en hasta en 31 % de los pacientes tratados con una dosis única de Cisplatino de 50 mg/m², y se manifiesta por tinnitus y/o la pérdida de audición en el rango de frecuencia alta (4.000 a 8.000 Hz). La prevalencia de pérdida de audición en los niños es especialmente elevada y se estima en un 40-60 %. Puede ocurrir la disminución de la capacidad para oír tonos de conversación normales. La sordera después de la dosis inicial de Cisplatino ha sido reportada. Efectos ototóxicos pueden ser más graves en los niños que recibieron Cisplatino.

La pérdida de audición puede ser unilateral o bilateral y tiende a ser más frecuente y grave con Cisplatino en dosis repetidas. No está claro si la ototoxicidad inducida por Cisplatino es reversible. También ha sido reportada la toxicidad vestibular. Efectos ototóxicos pueden estar relacionadas con la concentración pico en plasma de Cisplatino.

La ototoxicidad puede ocurrir durante el tratamiento o retrasarse. El monitoreo audiométrico se debe realizar antes de iniciar el tratamiento, antes de cada dosis subsiguiente, y en la terapia de varios años después.

El riesgo de ototoxicidad puede ser aumentado por irradiación craneal previa o simultánea, y puede ser más grave en los pacientes de menos de 5 años de edad, pacientes que están siendo tratados con otros fármacos ototóxicos (por ejemplo, aminoglucósidos y vancomicina), y en pacientes con insuficiencia renal. Las variantes en el gen S-tiopurina metiltransferasa (TPMT) han sido informado de que se asocia con un mayor riesgo de ototoxicidad en niños tratados con Cisplatino. Otros factores genéticos pueden contribuir también a la ototoxicidad inducida por Cisplatino.

Hematología: La mielosupresión se produce en 25 % a 30 % de los pacientes tratados con Cisplatino. Los puntos más bajos en las plaquetas y los leucocitos circulantes ocurren entre los días 18 a 23 (rango de 7,5 a 45) con la mayoría de pacientes que se recuperan en el día 39 (rango entre 13 y 62). La leucopenia y la trombocitopenia son más pronunciados en dosis más altas ($> 50 \text{ mg/m}^2$). La anemia (disminución de 2 g hemoglobina/100 ml) se produce a aproximadamente la misma frecuencia y con el mismo lapso temporal que la leucopenia y trombocitopenia. También se ha reportado fiebre e infección en pacientes con neutropenia. Se han reportado muertes potenciales debido a la infección (secundaria a la mielosupresión). Los pacientes ancianos pueden ser más susceptibles a la mielosupresión (ver Precauciones: Uso geriátrico).

Además de la anemia secundaria a mielosupresión, se ha informado de la anemia hemolítica positiva de Coombs. En presencia de anemia hemolítica por Cisplatino, un curso posterior de tratamiento puede estar acompañado por un aumento de la hemólisis y este riesgo se debe valorar por el médico tratante.

Se ha informado el desarrollo de leucemia aguda coincidente con el uso de Cisplatino. En estos informes, Cisplatino se da generalmente en combinación con otros agentes leucemógenos.

Gastrointestinal: Náuseas y vómitos marcados se producen en casi todos los pacientes tratados con Cisplatino, y pueden ser tan graves que el fármaco debe ser discontinuado. Las náuseas y los vómitos pueden comenzar dentro de 1 a 4 horas después del tratamiento y durar hasta 24 horas. Varios grados de vómitos, náuseas y/o anorexia pueden persistir por hasta 1 semana después del tratamiento.

Náuseas y vómitos retrasados (comienzan o persisten por 24 horas o más después de la quimioterapia) se ha producido en pacientes que alcanzan un control completo emético en el día de la terapia con Cisplatino.

También ha sido reportada diarrea.

Otras Toxicidades

Se han reportado toxicidades vasculares coincidentes con el uso de Cisplatino en combinación con otros agentes antineoplásicos. Los eventos son clínicamente heterogéneos y pueden incluir infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, microangiopatía trombótica (síndrome hemolítico urémico [SUH]) o arteritis cerebral. Se han propuesto varios mecanismos para estas complicaciones vasculares. También se informa del fenómeno de Raynaud, que ocurre en los pacientes tratados con la combinación de bleomicina, vinblastina con o sin Cisplatino. Se ha sugerido la hipomagnesemia desarrollada coincidente con el uso de Cisplatino puede ser un añadido, aunque el factor asociado con este evento no es esencial. Sin embargo, actualmente se desconoce si la causa del fenómeno de

Raynaud en estos casos es la enfermedad, el compromiso vascular subyacente, bleomicina, vinblastina, hipomagnesemia, o una combinación de cualquiera de estos factores.

Alteración de los electrolitos en el suero: Hipomagnesemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipopotasemia, hipofosfatemia se han reportado en pacientes tratados con Cisplatino y están probablemente relacionadas con el daño tubular renal. El tétano se ha informado en aquellos pacientes con hipocalcemia e hipomagnesemia. En general, los niveles normales de electrolitos en suero se restauran mediante la administración de electrolitos suplementarios y discontinuar Cisplatino.

También se ha reportado el síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética.

Hiperuricemia: Se ha reportado que la hiperuricemia ocurre aproximadamente a la misma frecuencia que los aumentos de BUN y creatinina sérica. Es más pronunciado después de dosis mayores de 50 mg/m², y los niveles máximos de ácido úrico se producen generalmente entre 3 a 5 días después de la dosis. La terapia con alopurinol para la hiperuricemia reduce efectivamente los niveles de ácido úrico.

Neurotoxicidad: Se ha informado que la neurotoxicidad por lo general se caracteriza por neuropatías periféricas. Las neuropatías por lo general se producen después de una terapia prolongada (4-7 meses); sin embargo, se han reportado síntomas neurológicos que se producen después de una sola dosis. Aunque los síntomas y signos de neuropatía con Cisplatino generalmente se desarrollan durante el tratamiento, los síntomas de la neuropatía pueden comenzar entre las 3 a 8 semanas después de la última dosis de Cisplatino. La terapia con Cisplatino debe interrumpirse cuando se observen por primera vez los síntomas. La neuropatía, sin embargo, puede progresar aún más, incluso después de suspender el tratamiento. La evidencia preliminar sugiere que la neuropatía periférica puede ser irreversible en algunos pacientes. Los pacientes ancianos pueden ser más susceptibles a la neuropatía periférica. También se han reportado Signo de Lhermitte, mielopatía dorsal de la columna y neuropatía autonómica. También se han reportado pérdida del gusto, convulsiones, leucoencefalopatía y síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR).

Se han notificado calambres musculares, definidos como localizados, contracciones dolorosas e involuntarias del músculo esquelético de inicio súbito y de corta duración y por lo general se asocia en los pacientes que recibieron una dosis acumulada relativamente alta de Cisplatino y con una fase sintomática relativamente avanzada de la neuropatía periférica.

Toxicidad ocular: Se han reportado neuritis óptica, edema papilar y ceguera cerebral en pacientes que recibieron las dosis recomendadas estándar de Cisplatino. La mejora y/o la recuperación total por lo general ocurre después de discontinuar Cisplatino. Se han utilizado esteroides con o sin manitol; sin embargo, la eficacia no ha sido establecida.

Se han reportado visión borrosa y percepción alterada del color después del uso de regímenes con dosis más altas de Cisplatino o mayores frecuencias de dosis de las recomendadas en el prospecto. La percepción del color alterado se manifiesta como una pérdida de discriminación de color, en particular en el eje azul-amarillo. El único hallazgo en el examen del fondo de ojo es la pigmentación de la retina irregular de la zona macular.

Reacción anafiláctica: Se ha informado de reacciones anafilácticas en pacientes previamente expuestos a Cisplatino. Las reacciones consisten en edema facial, dificultad para respirar, taquicardia, e hipotensión a los pocos minutos de la administración del fármaco. Las reacciones pueden ser controladas por la epinefrina intravenosa con corticosteroides y/o antihistamínicos como se indica. Los pacientes que reciben Cisplatino deben ser observados cuidadosamente por su posible reacción anafiláctica, los equipos de apoyo y medicamentos deben estar disponibles para el tratamiento de esta complicación.

Hepatotoxicidad: Se han notificado elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas, especialmente SGOT, así como la bilirrubina, se asocia con la administración de Cisplatino a las dosis recomendadas.

Otros Eventos: Se han reportado anormalidades cardíacas, hipo, elevación de la amilasa sérica, rash, alopecia, malestar, astenia y deshidratación.

La toxicidad local de los tejidos blandos se ha informado tras la extravasación de Cisplatino. La gravedad de la toxicidad local de los tejidos parece estar relacionada con la concentración de la solución de Cisplatino. La perfusión de soluciones con una concentración de Cisplatino mayor de 0.5 mg/mL puede resultar en celulitis tejido, fibrosis, necrosis, dolor, edema y eritema.

Posología y modo de administración:

MODO DE ADMINISTRACIÓN

Pueden producirse reacciones cutáneas asociadas a la exposición accidental a Cisplatino.

Se recomienda el uso de guantes. Si cisplatino polvo o solución entra en contacto con la piel o las mucosas, lavar inmediata y minuciosamente la piel con agua y jabón y enjuagar la mucosa con agua.

Los viales deben reconstituirse con 50 mL de agua estéril para inyección, de esta manera se obtiene una solución con 1 mg/mL de cisplatino.

Las agujas o sets que contienen piezas de aluminio que pueden entrar en contacto con Cisplatino no se deben utilizar para la preparación o la administración. El aluminio reacciona con Cisplatino, causando la formación de precipitados y pérdida de potencia.

La dosis de ciclofosfamida cuando se utiliza en combinación con Cisplatino es de Tumores metastásicos del testículo: La dosis usual de Cisplatino para el tratamiento de cáncer testicular en combinación con otros agentes quimioterapéuticos aprobados es de 20 mg/m² vía intravenosa diariamente durante 5 días por ciclo.

Tumores metastásicos del ovario: La dosis usual de Cisplatino para el tratamiento de tumores metastásicos de ovario en combinación con ciclofosfamida es de 75 a 100 mg/m² vía intravenosa por ciclo una vez cada 4 semanas (día 1).

600 mg/m² vía intravenosa una vez cada 4 semanas (día 1).

Para las instrucciones de la administración de ciclofosfamida, consulte el prospecto de ciclofosfamida.

En la terapia de combinación, Cisplatino y ciclofosfamida se administran secuencialmente.

Como agente único, Cisplatino debe administrarse a una dosis de 100 mg/m² vía intravenosa por ciclo una vez cada 4 semanas.

Cáncer avanzado de vejiga: Cisplatino debe administrarse como un único agente en una dosis de 50 a 70 mg/m² vía intravenosa por ciclo una vez cada 3 a 4 semanas dependiendo de la extensión de la exposición antes de la terapia de radiación y/o quimioterapia previa. Se recomienda para pacientes fuertemente pre-tratados una dosis inicial de 50 mg/m² por ciclo con repetición cada 4 semanas.

Carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello: La dosis habitual para el tratamiento de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, en combinación con otros agentes quimioterápicos autorizados, es de 60-100 mg/m² por vía intravenosa una vez cada 3 semanas.

Carcinoma de pulmón (microcítico y no microcítico): La dosis habitual para el tratamiento del carcinoma de pulmón en combinación con otros agentes quimioterápicos autorizados, es de 60-100 mg/m² por vía intravenosa una vez cada 3 a 4 semanas.

Una combinación eficaz para el tratamiento de carcinoma de pulmón no microcítico avanzado incluye paclitaxel y cisplatino a las dosis siguientes: paclitaxel 175 mg/m² durante

un período de 3 horas seguido de 80 mg/m² de cisplatino con un intervalo de 3 semanas entre ciclo.

Carcinoma de cuello uterino: se utiliza en combinación con radioterapia. Una dosis habitual son 40 mg/m² semanales durante 6 semanas.

Todos los pacientes: Se recomienda como pre-tratamiento la hidratación con 1 a 2 litros de líquido infundido durante 8 a 12 horas antes de una dosis con Cisplatino.

El fármaco se diluye entonces en 2 litros de dextrosa al 5% en 1/2 o 1/3 de solución salina normal que contiene 37.5 g de manitol, y se infunde en un período de 6 a 8 horas. Si la solución diluida no se va a utilizar antes de 6 horas, proteger la solución de la luz. La hidratación adecuada y la producción de orina deberán mantenerse durante las siguientes 24 horas.

No se debe administrar un curso repetido de Cisplatino hasta que la creatinina sérica sea inferior a 1.5 mg/100 mL, y/o el BUN esté por debajo de 25 mg/100 mL.

Un curso de repetición no se debe administrar hasta que los elementos circulantes de la sangre se encuentren en un nivel aceptable (plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$, WBC $\geq 4000/\text{mm}^3$). Las dosis posteriores de Cisplatino no deben administrarse hasta que un análisis de audiometría indique que la agudeza auditiva se encuentra dentro de los límites normales.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Sustancias nefrotóxicas:

La administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos (p. ej., cefalosporinas, aminoglucósidos, anfotericina B o medios de contraste) u ototóxicos (p. ej., aminoglucósidos) potenciará los efectos tóxicos del cisplatino en los riñones. Se aconseja precaución durante o después del tratamiento con cisplatino con las sustancias eliminadas principalmente por vía renal, como por ejemplo agentes citostáticos tales como bleomicina y metotrexato, ya que la eliminación renal puede estar reducida.

La nefrotoxicidad de ifosfamida puede ser superior si se utiliza con cisplatino o en los pacientes que han recibido previamente cisplatino.

Se observó una reducción de los valores sanguíneos de litio en algunos casos después del tratamiento con cisplatino combinado con bleomicina y etopósido. Por tanto, se recomienda controlar los valores de litio.

Sustancias ototóxicas:

La administración concomitante de medicamentos ototóxicos (p. ej., aminoglucósidos, diuréticos del asa) potenciará el efecto tóxico de cisplatino en la función auditiva. Excepto en aquellos pacientes que reciban dosis de cisplatino superiores a 60 mg/m² y cuya diuresis sea inferior a 1.000 ml en 24 horas, no debe aplicarse diuresis forzada con diuréticos del asa en vista de una posible lesión en las vías renales y ototoxicidad.

La ifosfamida puede incrementar la pérdida auditiva debida a cisplatino.

Vacunas atenuadas:

La vacuna de la fiebre amarilla está estrictamente contraindicada debido al riesgo de una enfermedad vacunal sistémica mortal. Habida cuenta de los riesgos de enfermedad generalizada, se recomienda utilizar una vacuna inactiva en caso de que se disponga de ella.

Anticoagulantes orales: En caso de uso simultáneo de anticoagulantes orales, se recomienda comprobar periódicamente el INR.

Antihistamínicos, fenotiazinas y otros:

El uso simultáneo de antihistamínicos, buclizina, ciclizina, loxapina, meclozina, fenotiazinas, tioxantenos o trimetobenzamidas puede enmascarar los síntomas de ototoxicidad (tales como mareo y zumbido de oídos).

Combinación de piroxidina + altretamina:

En un estudio aleatorizado con pacientes que presentaban carcinoma avanzado de ovario la respuesta al tratamiento se vio perjudicada por la administración simultánea de cisplatino y altretamina (hexametilmelamina).

Paclitaxel: El tratamiento con cisplatino antes de una infusión con paclitaxel puede reducir la eliminación de paclitaxel en un 33%, con lo que puede intensificar la neurotoxicidad.

Antiepilépticos:

En pacientes a los que se administra cisplatino y fenitoína los niveles séricos de fenitoína pueden reducirse. Esto se debe probablemente a la absorción reducida y/o al metabolismo incrementado. En estos pacientes se deben controlar los niveles de fenitoína en plasma y ajustar la dosis según corresponda.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo Categoría D.

Lactancia: No se ha informado que Cisplatino se encuentre en la leche humana; las pacientes que recibieron Cisplatino no deben dar de lactar.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Debido a la frecuente aparición de náuseas y vómitos, no es aconsejable conducir ni hacer funcionar maquinaria.

Sobredosis:

Se debe tener precaución para prevenir una sobredosis accidental con Cisplatino. Una sobredosis aguda de este medicamento puede provocar insuficiencia renal, insuficiencia hepática, sordera, toxicidad ocular (incluyendo el desprendimiento de la retina), mielosupresión significativa, náuseas y vómitos intratables y/o neuritis.

Además, puede producirse la muerte luego de una sobredosis.

No hay antídotos probados que se hayan establecido para la sobredosis con Cisplatino. La hemodiálisis, incluso cuando inició cuatro horas después de la sobredosis, parece tener poco efecto sobre la eliminación de platino del cuerpo debido al rápido y alto grado unión a proteínas del Cisplatino. El manejo de la sobredosis debe incluir medidas generales de soporte para sostener al paciente a través del período en el que pueda ocurrir la toxicidad.

Para el manejo terapéutico en caso de sobredosificación se sugiere comunicarse con el Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT). Tel 1722.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01XA01

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

MECANISMO DE ACCIÓN

Cisplatino es un complejo metálico pesado, que contiene un átomo central de platino rodeado por dos átomos de cloro y dos moléculas de amonio en posición cis. Es soluble en agua o solución salina a 1 mg/ml.

Sus propiedades bioquímicas son similares a los agentes alquilantes bifuncionales y, por tanto, su mecanismo de acción produce fundamentalmente en el ADN enlaces cruzados inter- e intracatenarios. Aparentemente, es inespecífico del ciclo celular.

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

Tras la inyección en bolus, o la infusión intravenosa de 2 a 7 horas de dosis de 50 a 100 mg/m², la vida media plasmática de cisplatino es de aproximadamente 30 minutos. Los ratios plasmáticos de cisplatino a platino total y libre (ultrafiltrable) oscilan de 0,5 a 1,1 tras una dosis de 100 mg/m².

Cisplatino no tiene la unión instantánea y reversible a proteínas plasmáticas habitual; sin embargo, el platino del cisplatino se encuentra estrechamente unido a las proteínas plasmáticas. Estos complejos son de lenta eliminación con una vida media de 5 días o superior.

Tras la administración de dosis de cisplatino de 20 a 120 mg/m², las mayores concentraciones de platino se alcanzan en hígado, próstata y riñón, algo menores en vejiga, músculo, testículo, páncreas y bazo, y las más bajas en intestino, cápsulas suprarrenales, corazón, pulmón, cerebro y cerebelo. El platino permanece en tejidos hasta 180 días después de la última administración. Con la excepción de los tumores intracerebrales, las concentraciones del platino en los tumores son generalmente algo menores a las concentraciones en el órgano donde está localizado el tumor. Las diferentes localizaciones metastásicas en un mismo paciente pueden tener diferentes concentraciones de platino. Las metástasis hepáticas tienen las mayores concentraciones de platino, pero éstas son similares a las concentraciones de platino en el hígado sano.

Por encima de un rango de dosis, aproximadamente del 10% al 40% del platino administrado en inyección en bolus o en infusión de hasta 24 horas, es excretado en la orina de 24 horas. Los recuentos de platino en orina son similares después de una administración diaria durante cinco días consecutivos. El cisplatino intacto representa la mayoría de platino excretado en orina durante una hora de administración. El aclaramiento renal de cisplatino es superior al de creatinina. El aclaramiento renal de platino libre (ultrafiltrable) también excede al de creatinina, no es lineal y depende de la dosis, del flujo de orina y de la variabilidad individual en la secreción y reabsorción tubular. No hay correlación entre el aclaramiento renal del platino libre (ultrafiltrable) o cisplatino y el aclaramiento de creatinina. Existe la posibilidad de acumulación del platino libre (ultrafiltrable) en plasma cuando el cisplatino se administra siguiendo una pauta diaria, pero no cuando se administra de forma intermitente.

A pesar de que tras la administración de cisplatino el platino está presente en pequeñas concentraciones en bilis e intestino grueso, la excreción fecal de platino parece ser insignificante.

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

Para la eliminación y la información sobre seguridad, hay que seguir las directrices sobre la manipulación segura de los fármacos antineoplásicos. Evitar el contacto innecesario con el líquido. En caso de contacto de la solución con la piel, las mucosas o los ojos, lavar inmediatamente a fondo con agua. Para limpiar la piel se puede usar jabón.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de junio de 2023.