

## CISPLATINO

### 1. INFORMACIÓN GENERAL

**Nombre del Producto** CISPLATINO

**Imagen del Producto**



**Nombre Genérico** Cisplatino

**Concentración** 50mg/ 100mL

**Forma Farmacéutica** Solución Inyectable

**No. Registro Sanitario** INVIMA 2008M-0008388

**Vigencia del Registro Sanitario** En trámite de renovación

**Modalidad del Registro** Importar y vender

**Vida Útil** 24 meses

**Código de Barras** 8906006570221

**Código ATC** L01XA01

**Código CUM** 019982072-01 Caja con un frasco vial de vidrio ámbar tipo I de 100mL

**Código IUM** N/A

**Vía de Administración** Intravenosa

**Grupo Farmacológico** Agentes Antineoplásicos

Presentación Comercial	Caja con un frasco vial de vidrio ámbar tipo I de 100mL
Fabricante	Venus Remedies Limited
Titular	Venus Remedies Limited
Importador	Al pharma S.A.S
País de Origen	India
Condición de Venta	Con fórmula médica
Medicamento Esencial	No
PBS ( Plan de Beneficios de Salud)	No
Precio Regulado	No

## 2. COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA

Cada vial contiene Cisplatino 50 mg.

## 3. INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

### Características Farmacológicas

#### Farmacodinamia

Cisplatino es una sustancia anorgánica que contiene un metal pesado [cis-diamino dicloroplatino (II)]. Esta sustancia inhibe la síntesis de ADN produciendo enlaces cruzados dentro y entre las cadenas del ADN. La síntesis de proteínas y ARN es inhibida en menor grado.

Aunque la actividad principal del cisplatino parece ser la inhibición de la síntesis de ADN, el proceso antineoplásico incluye otras actividades, tales como ampliación de la inmunogenicidad tumoral. Las funciones oncolíticas del cisplatino son comparables con las funciones de los agentes alquilantes. El cisplatino también ofrece propiedades inmunosupresoras, radiosensibilizantes y antibacterianas.

El cisplatino no parece ser específico del ciclo celular.

Las actividades citotóxicas del cisplatino se producen por unión a todas las bases de ADN, con preferencia por la posición N-7 de guanina y adenosina.

#### Farmacocinética

Tras la administración intravenosa, el cisplatino se distribuye rápidamente a todos los tejidos. Tras la administración de dosis de cisplatino de 20 a 120 mg/m<sup>2</sup>, las concentraciones más altas de platino están en el hígado, próstata y riñones, algo más bajas en la vejiga, músculos, testículos, páncreas y bazo y las más bajas en el intestino, glándulas suprarrenales, corazón, pulmón, cerebro y cerebelo. Más del 90% de cisplatino en plasma total se une a proteínas después de dos horas de la administración. Este proceso puede ser irreversible. La parte unida a las proteínas no es activa antineoplásica. El cisplatino tiene una farmacocinética no lineal. El cisplatino se convierte por medio de un proceso no enzimático en uno o más metabolitos. La eliminación del plasma se realiza

en dos fases después de la inyección de un bolus intravenoso de 50-100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino. Los siguientes periodos de semivida se han registrado en humanos:

t<sub>½</sub> (distribución): 10-60 minutos

t<sub>½</sub> (terminal): aproximadamente 2-5 días

La considerable unión a proteínas del contenido de platino total resulta en una fase de excreción prolongada o incompleta con secreción urinaria acumulativa que oscila entre el 27 y 45% de la dosis administrada en un período de 84 a 120 horas. Una perfusión prolongada produce una secreción urinaria de gran parte de la dosis. La secreción fecal es mínima, y se pueden detectar pequeñas cantidades de platino en la vesícula biliar y en el intestino grueso. La disfunción renal aumenta el periodo de semivida en plasma, el cual puede también aumentar teóricamente en presencia de ascitis causada por la alta unión a proteínas de cisplatino.

## 4. INDICACIONES

Coadyudante en el tratamiento de tumores testiculares y tumores metastáticos de ovario. Melanoma maligno y osteosarcoma, cáncer avanzado de vejiga, cáncer de ano, cáncer cervical, cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica, cáncer pulmonar de células pequeñas y no pequeñas, mesotelioma pleural maligno, cáncer de cabeza y cuello, tratamiento de primera línea de carcinoma endometrial, tratamiento de segunda línea en linfoma de Hodgkin.

## 5. CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Hipersensibilidad al medicamento, daño renal o auditivo, depresión de la médula osea, embarazo. Durante el tratamiento deben realizarse exámenes periódicos de la función sanguínea.

## 6. POSOLOGÍA Y MODO DE USO

**Tumores testiculares metastáticos:** La dosis habitual de cisplatino para el tratamiento de tumores testiculares metastáticos en combinación con otros quimioterápicos es de 20 mg/m<sup>2</sup> IV al día durante 5 días cada 3 semanas durante un mínimo de 3 ciclos.

**Tumores de ovario metastáticos:** La dosis habitual de cisplatino para el tratamiento de tumores ováricos metastáticos en combinación con otros quimioterápicos es de 75-100 mg/m<sup>2</sup> IV una vez cada 3-4 semanas durante un mínimo de 4 ciclos. En monoterapia, cisplatino deberá ser administrado a una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> IV cada 4 semanas.

**Cáncer de vejiga avanzado:** Cisplatino deberá ser administrado como agente único a dosis de 50-70 mg/m<sup>2</sup> IV una vez cada 3 a 4 semanas, en función 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 y cuello:** La dosis habitual de cisplatino para el tratamiento de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, en combinación con otros agentes quimioterápicos autorizados, es de 60-100 mg/m<sup>2</sup> IV una vez cada 3 semanas.

## 7. INTERACCIONES

El uso simultáneo de mielosupresores o radiación aumentará los efectos de la actividad mielosupresora del cisplatino.

La aparición de nefrotoxicidad causada por cisplatino puede ser intensificada por el tratamiento concomitante con antihipertensivos que contengan furosemida, hidralazina, diazóxido, y propranolol.

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

Puede ser necesario ajustar la dosis de alopurinol, colchicina, probenecid o sulfinpirazona si se utilizan conjuntamente con cisplatino, ya que cisplatino causa un aumento de la concentración de ácido úrico sérico. Excepto en pacientes que reciben dosis de cisplatino superiores a 60 mg/m<sup>2</sup>, cuya secreción de orina es inferior a 1.000 ml por 24 horas, no debe aplicarse diuresis forzada con diuréticos del asa en vista de una posible lesión en las vías renales y ototoxicidad.

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

El uso simultáneo de ifosfamida incrementa la excreción de proteínas. La ototoxicidad causada por cisplatino aumentó con el uso concomitante de ifosfamida, un agente que no es ototóxico cuando se da solo.

En un estudio aleatorizado con pacientes que presentaban carcinoma avanzado de ovario la respuesta a la terapia fue influenciada negativamente por la administración simultánea de piridoxina y hexametilmelamina.

Cisplatino administrado en combinación con bleomicina y vinblastina puede conducir al fenómeno de Raynaud.

Se ha demostrado que el tratamiento con cisplatino previo a una perfusión con paclitaxel puede reducir el aclaramiento de paclitaxel en un 70-75% y por tanto puede intensificar la neurotoxicidad (en el 70% de los pacientes o más).

En un estudio en pacientes con cáncer con tumores metastásicos o avanzados, el docetaxel en combinación con cisplatino indujo más efectos neurotóxicos graves (relacionados con la dosis y sensoriales) que el fármaco como agente solo en dosis similares.

Se observó una reducción de los valores de litio en sangre en unos cuantos casos después del tratamiento con cisplatino combinado con bleomicina y etopósido. Se recomienda, por lo tanto, monitorizar los valores de litio.

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.

Los agentes quelantes como la penicilamina pueden disminuir la efectividad del cisplatino.

La alta variabilidad intraindividual de la coagulación durante las enfermedades, y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia anticancerosa requiere un aumento en la frecuencia de la monitorización INR (tiempo de protrombina).

Debe tenerse en consideración la excesiva inmunosupresión con riesgo de linfoproliferación en el uso concomitante de cisplatino y ciclosporina.

No deben administrarse vacunas de virus vivos durante los tres meses siguientes al final del tratamiento con cisplatino.

La vacuna de la fiebre amarilla está estrictamente contraindicada debido al riesgo de una enfermedad vacunal sistémica mortal.

#### Embarazo y lactancia

No existen datos adecuados del uso del cisplatino en mujeres embarazadas, pero basado en sus propiedades farmacológicas se sospecha que el cisplatino causa graves defectos congénitos. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva y carcinogenicidad trasplacentaria. El cisplatino está contraindicado durante el período de embarazo.

Las mujeres en edad de concebir deben usar anticonceptivos efectivos durante y al menos 6 meses después del tratamiento con cisplatino. Se recomienda el asesoramiento genético si el paciente desea tener un hijo después de acabar el tratamiento. Tanto los pacientes varones como mujeres deben usar anticonceptivos para prevenir la concepción y/o reproducción durante y por lo menos 6 meses después del tratamiento con cisplatino. Se recomienda asesoramiento genético si el paciente desea tener niños tras la finalización del tratamiento. Debido a que el tratamiento con cisplatino puede causar esterilidad irreversible, se recomienda que los hombres que deseen ser padres en el futuro, pidan consejo referente a la crioconservación de su esperma antes del tratamiento.

El cisplatino se excreta en la leche humana. Está contraindicada la lactancia durante la terapia.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sin embargo, el perfil de reacciones adversas (sistema nervioso central y sentidos especiales) puede tener una ligera o moderada influencia en la habilidad de los pacientes para conducir y para utilizar máquinas. Los pacientes que sufran estas reacciones adversas (p.e. somnolencia o vómitos) deben evitar conducir y utilizar máquinas.

## 8. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas dependen de la dosis utilizada y pueden tener efectos acumulativos.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas (>10%) fueron hematológicas (leucopenia, trombocitopenia y anemia), gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos y diarrea), trastornos del oído (deterioro auditivo), trastornos renales (fallo renal, nefrotoxicidad, hiperuricemia) y fiebre.

Se han notificado efectos tóxicos graves en los riñones, médula ósea y oídos hasta en un tercio de los pacientes administrados con una dosis única de cisplatino; los efectos están generalmente relacionados con la dosis y son acumulativos. La ototoxicidad puede ser más grave en niños.

Las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $\leq 1/1.000$ ), Muy raras ( $\leq 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

#### Infecciones e infestaciones

Frecuentes:

Infecciones. Sepsis.

#### Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)

Raros:

Cisplatino aumenta el riesgo de leucemia secundaria. El riesgo de leucemia secundaria es dosisdependiente y no relacionado con la edad y el sexo.

Teóricamente, es posible la carcinogénesis (en base al mecanismo de acción del cisplatino).

### Trastornos del sistema linfático y sanguíneo

#### Muy frecuentes:

Se ha observado leucopenia, trombocitopenia y anemia dosis-dependientes, acumulativas, y en su mayoría reversibles en el 25-30% de los pacientes tratados con cisplatino.

#### Frecuentes:

A menudo ocurre una disminución considerable del número de leucocitos, aproximadamente 14 días después del uso (inferior a  $1,5 \times 10^9$  /l en el 5% de los pacientes). Se observa una disminución del número de plaquetas después de, aproximadamente, 21 días (menos del 10% de los pacientes mostraron un total inferior a  $50 \times 10^9$ /l) (el período de recuperación es de, aproximadamente, 39 días). Aproximadamente con la misma frecuencia ocurre anemia (disminuciones mayores a 2 g de hemoglobina), pero generalmente con un inicio posterior al de la leucopenia y trombocitopenia.

#### Raros:

Se ha notificado anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva y fue reversible si finalizó el uso de cisplatino. Se ha publicado bibliografía referente a la hemólisis posiblemente causada por cisplatino. Puede ocurrir una depresión de la médula ósea grave (incluyendo agranulocitosis y/o anemia aplásica) después de altas dosis de cisplatino.

#### Muy raros:

Microangiopatía trombótica combinada con síndrome urémico hemolítico.

### Trastornos del sistema inmunológico:

#### Poco frecuentes:

Puede presentarse hipersensibilidad como rash, urticaria, eritema o prurito alérgico.

#### Raros:

Se han notificado reacciones anafilácticas. Se han descrito hipotensión, taquicardia, disnea, broncoespasmo, edema facial y fiebre.

Puede requerirse tratamiento con antihistamínicos, epinefrina (adrenalina) y esteroides. Se ha documentado inmunosupresión.

### Trastornos endocrinos:

#### Muy raros:

Secreción inapropiada de hormona antidiurética.

### Trastornos del metabolismo y la nutrición:

#### Raros:

Ocurre hipomagnesemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipofosfatemia e hipocalemia con espasmos musculares y/o alteraciones del electrocardiograma como resultado de lesión del riñón causada por cisplatino al reducir la reabsorción tubular de cationes.

Hipercolesterolemia.

Amilasa en sangre incrementada.

#### Muy raros:

Concentraciones elevadas de hierro en sangre.

### Trastornos del sistema nervioso:

#### Frecuentes:

La neurotoxicidad causada por cisplatino se caracteriza por neuropatía periférica (típicamente bilateral y sensorial), y raramente por pérdida del gusto o tacto, o por neuritis óptica retrobulbar con disminución de la agudeza visual y disfunción cerebral (confusión, disartria, casos individuales de ceguera cortical, pérdida de memoria, parálisis). Se ha descrito el síndrome de Lhermitte, neuropatía autónoma y mielopatía de la médula espinal.

#### Raros:

Trastornos cerebrales (incluyendo complicaciones cerebrovasculares agudas, arteritis cerebral, oclusión de la arteria carótida y encefalopatía).

Muy raros:

Convulsiones.

El uso de cisplatino debe finalizar inmediatamente si aparece uno de los síntomas cerebrales mencionados anteriormente. La neurotoxicidad causada por cisplatino puede ser reversible. Sin embargo, el proceso es irreversible para el 30-50% de los pacientes, incluso después de la suspensión del tratamiento. La neurotoxicidad puede ocurrir después de la primera dosis de cisplatino o después de un tratamiento prolongado. Puede producirse neurotoxicidad grave en pacientes que hayan recibido cisplatino a altas concentraciones o durante un periodo prolongado.

Trastornos oculares:

Raros:

Ceguera durante un tratamiento combinado con cisplatino. Tras la aplicación de una dosis alta de cisplatino se ha notificado pérdida en la visión de los colores y en el movimiento de los ojos.

Muy raros

Se han notificado papiledema, neuritis óptica y ceguera cortical tras el tratamiento con cisplatino.

Se ha descrito un caso de neuritis óptica retrobulbar unilateral con disminución de la agudeza visual después de quimioterapia de combinación seguida de tratamiento con cisplatino.

Trastornos del oído y del laberinto:

Muy frecuentes:

Se ha documentado pérdida auditiva en aproximadamente un 31% de los pacientes tratados con 50mg/m<sup>2</sup> de cisplatino. El defecto es acumulativo, puede ser irreversible, y se limita algunas veces a un oído. La ototoxicidad se manifiesta como tinnitus y/o disminución auditiva a frecuencias altas (4.000-8.000 Hz). La disminución auditiva a frecuencias de 250-2.000 Hz (límites auditivos normales) se observó para el 10 al 15% de los pacientes.

Frecuentes:

Puede ocurrir sordera y toxicidad vestibular combinadas con vértigo. La radiación craneal previa o simultánea aumenta el riesgo de la pérdida de audición.

Raros:

Los pacientes pueden perder la capacidad de mantener una conversación normal. La disminución auditiva inducida por cisplatino puede ser grave en niños y ancianos.

Trastornos cardíacos:

Frecuentes:

Se han observado arritmias cardíacas incluyendo bradicardia, taquicardia y otros cambios del electrocardiograma, p.e. cambios del segmento ST, señales de isquemia miocárdica, particularmente en combinación con otros citotóxicos.

Raros:

Puede ocurrir hipertensión e infarto de miocardio, incluso algunos años después de la quimioterapia.

Muy raros:

Se ha notificado paro cardíaco después del tratamiento con cisplatino combinado con otros citotóxicos.

Trastornos vasculares:

Frecuentes:

Puede ocurrir flebitis en la zona de la inyección después de la administración intravenosa.

Muy raros:

Se relacionaron trastornos vasculares (isquemia cerebral o coronaria, deterioro de la circulación periférica asociada al síndrome de Raynaud) con quimioterapia con cisplatino.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

### Frecuentes:

Disnea, neumonía y fallo respiratorio.

### Trastornos gastrointestinales:

#### Muy frecuentes:

Entre 1 y 4 horas después de la administración de cisplatino aparecen anorexia, náuseas, vómitos y diarrea .

#### Poco frecuentes:

Coloración metálica de las encías.

#### Raros:

Estomatitis.

### Trastornos hepatobiliares

#### Frecuentes:

Función hepática anormal con niveles elevados de transaminasas y bilirrubina en sangre que son reversibles.

#### Raros:

Se detectaron niveles reducidos de albúmina en sangre y pueden estar relacionados con el tratamiento con cisplatino.

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

#### Frecuentes:

Pueden ocurrir eritema y ulceración de la piel en la zona de la inyección después de la administración intravenosa.

#### Poco frecuentes:

Alopecia.

### Trastornos renales y urinarios:

#### Muy frecuentes:

Fallo renal después de una dosis única o múltiple de cisplatino. Se puede observar una disfunción renal moderada y reversible después de la administración única de una dosis intermedia (de 20 mg/m<sup>2</sup> a < 50 mg/m<sup>2</sup>). La administración de una dosis única elevada (50-120 mg/m<sup>2</sup>), o el uso diario repetido de cisplatino, puede causar fallo renal con necrosis tubular renal manifestada como uremia o anuria. El fallo renal puede ser irreversible.

La nefrotoxicidad es acumulativa y puede ocurrir a los 2-3 días, o dos semanas después de la primera dosis de cisplatino.

Las concentraciones séricas de creatinina y urea pueden aumentar. Se ha observado nefrotoxicidad en un 28-36% de pacientes con hidratación insuficiente después de una dosis única de 50 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino.

La hiperuricemia ocurre asintóticamente o como gota. Se ha notificado hiperuricemia en el 25- 30% de los pacientes en combinación con nefrotoxicidad. La hiperuricemia y la hiperalbunemia pueden predisponer a nefrotoxicidad inducida por cisplatino.

### Trastornos del aparato reproductor y de la mama

#### Poco frecuentes:

Espermatogénesis y ovulación anormales, y ginecomastia dolorosa.

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

#### Muy frecuentes:

Fiebre.

#### Frecuentes:

Pueden ocurrir edema local y dolor en la zona de la inyección después de la administración intravenosa.



## 9. SOBREDOSIFICACIÓN

Se prevé que una sobredosis cause en gran parte los efectos tóxicos descritos anteriormente. Una hidratación eficaz y diuresis osmótica pueden contribuir a la reducción de la toxicidad del cisplatino, si se utilizan inmediatamente después de la sobredosis.

Una sobredosis ( $\geq 200$  mg/m<sup>2</sup>) puede afectar directamente al centro respiratorio, lo cual puede causar una disfunción respiratoria mortal y una alteración del equilibrio ácido/base que resulta de atravesar la barrera hematoencefálica.

## 10. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

Cisplatino, debe ser almacenado a una temperatura inferior a 30°C, en su envase y empaque original. Proteger de la luz.

Estabilidad después de dilución		
Concentración*	Volumen	Vehículo/Diluyente
0,025mg/mL	2000 mL	Dextrosa al 5% en 1/2 solución salina normal que contiene 37.5 g de manitol
Estabilidad	Temperatura	Protección de la Luz
10 Horas	Temperatura inferior a 30°C	Si

\*La concentración depende de la dosis, superficie corporal del paciente, volumen del vehículo en el que se diluye y la prescripción médica.

## 13. INFORMACIÓN DE SEGURIDAD

El cisplatino reacciona con el aluminio metálico para formar un precipitado negro de platino. Deben evitarse todos los conjuntos de IV que contengan aluminio, agujas, catéteres y jeringas.

Las soluciones de CISPLATINO AUROVITAS deben ser manipuladas con precaución, como otros compuestos potencialmente tóxicos y por personal cualificado siguiendo los procedimientos para una adecuada manipulación y eliminación de medicamentos antineoplásicos.

Pueden darse reacciones dérmicas asociadas a la exposición accidental a cisplatino. Deberán utilizarse guantes de protección y tomar precauciones para evitar todo contacto con la piel y mucosas.

En caso de contacto con piel o mucosas, se lavará inmediatamente el área afectada con agua y jabón.