



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CISPLATINO Solución Inyectable 10 mg / 10 mL
CISPLATINO Solución Inyectable 50 mg / 50 mL
(Cisplatino)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CISPLATINO Solución Inyectable 10 mg / 10 mL
CISPLATINO Solución Inyectable 50 mg / 50 mL

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cisplatino Solución Inyectable 10 mg / 10 mL

Sustancia Activa: Cisplatino 10 mg

Excipientes: Cloruro de Sodio, Manitol, Agua para Inyectables c.s.

Cisplatino Solución Inyectable 50 mg / 50 mL

Sustancia Activa: Cisplatino 50 mg

Excipientes: Cloruro de Sodio, Manitol, Agua para Inyectables c.s.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución Inyectable.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Cisplatino está indicado en la terapia paliativa en los casos siguientes:

Tumor Testicular Metastásico: Combinado con Bleomicina Sulfato y Vinblastina Sulfato es una terapia útil en pacientes que ya han sido tratados quirúrgicamente e irradiados.

Tumores Metastásicos del Ovario: Asociado con Adriamicina (doxorubicina clorhidrato) es una terapia útil en pacientes que han sido tratados quirúrgicamente e irradiados. Además esta asociación es útil en pacientes que han mostrado resistencia a la terapia convencional sólo con Cisplatino.

Cáncer Avanzado de la Vejiga: Es la terapia de elección en pacientes que no han sido tratados quirúrgicamente o irradiados.

4.2 Posología y Método de Administración

Advertencias: Aguja o sets intravenosos que contienen aluminio no deben usarse en preparados con Cisplatino. El Aluminio reacciona con el Cisplatino causando una formación de precipitado y una pérdida de potencia.

Cáncer Testicular Metastásico: la dosis usual para el tratamiento de cáncer testicular en combinación con otros agentes quimioterapéuticos es 20 mg/m² IV al día por 5 días cada 3 semanas por un mínimo de 3 ciclos.

Cáncer Ovárico Metastásico: La dosis usual de cisplatino para el tratamiento de cáncer ovárico metastásico en combinación con ciclofosfamida es 75-100 mg/m² IV por ciclo una vez cada 3-4 semanas (día 1), por un mínimo de 4 ciclos.

Cáncer avanzado de Vejiga: El cisplatino puede ser administrado como un agente único a dosis de 50-70 mg/m² IV por ciclo, una vez cada 3-4 semanas dependiendo de la extensión a una exposición previa a terapia de radiación y/o previo a quimioterapia. Para pacientes corpulentos pre-tratados en dosis inicial de 50 mg/m² por ciclo se recomienda repetir cada 4 semanas.

Se recomienda un pre-tratamiento de hidratación con 1 a 2 litros de fluido administrados 8 a 12 horas anterior a la dosis recomendada de Platinol. Luego la droga se diluye a 2 litros con Dextrosa al 5 % en 1/2 ó 1/3 salino que contiene 37,5 g de manitol con un tiempo de infusión de 6 a 8 horas.

Se debe mantener una hidratación adecuada y control de la orina durante las 24 horas siguientes.

4.3 Contraindicaciones

Cisplatino está contraindicado en pacientes con reacciones alérgicas previas a él o a otros compuestos que contienen platino, y ante la presencia de insuficiencia renal grave y de infecciones generalizadas.

- Pacientes con depresión de la médula ósea.
- Pacientes con discapacidad auditiva.
- Pacientes con neuropatía causada por cisplatino.
- Embarazo y lactancia.

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso

Cisplatino es una droga altamente tóxica con un índice terapéutico relativamente estrecho, y no existe la posibilidad de que se produzca un efecto terapéutico sin evidencias de toxicidad. Por lo tanto, se recomienda administrar Cisplatino a pacientes internados bajo supervisión de un médico especializado en quimioterapia contra el cáncer.

- *Función renal.* Cisplatino produce nefrotoxicidad acumulativa. La función renal y los electrolitos séricos (magnesio, sodio, potasio y calcio) deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento con Cisplatino y antes de cada curso subsecuente de éste. Para mantener el gasto urinario y reducir la toxicidad renal, se recomienda administrar Cisplatino como infusión intravenosa en un período de 6 a 8 horas (consultar **sección 4.2 Posología y Método de administración**). Además, se recomienda la hidratación intravenosa previa al tratamiento con 1 a 2 litros de líquido en un período de 8 a 12 horas, seguida de una hidratación adecuada durante las siguientes 24 horas.

No deben administrarse dosis repetidas de Cisplatino, a menos que el nivel de creatinina sérica esté por debajo de 1,5 mg/100 ml o que el BUN esté por debajo de 25 mg/100 ml.

Se debe tener suma precaución cuando se proporcionan tratamientos concomitantes con otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos a pacientes tratados con Cisplatino (consultar **sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

- *Función de la médula ósea.* Debe controlarse el conteo sanguíneo periférico con frecuencia en pacientes que reciben Cisplatino. Aunque la toxicidad hematológica es, por lo general, moderada y reversible, pueden producirse trombocitopenia y leucocitopenia graves. Se recomienda tomar precauciones especiales en pacientes que desarrollan trombocitopenia: tener precaución en los procedimientos invasivos; buscar signos de sangrado o hematomas; analizar orina, heces y vómitos para detectar sangre oculta; evitar la aspirina y otros AINEs. Debe observarse con cuidado a los pacientes que desarrollan leucopenia, para detectar signos de infección. Dichos pacientes pueden requerir tratamiento con antibióticos y transfusiones sanguíneas.
- *Función auditiva.* Cisplatino puede producir ototoxicidad acumulativa, con mayor probabilidad en los tratamientos con dosis altas. Debe llevarse a cabo una audiometría antes de comenzar el tratamiento, y audiogramas consecutivos cuando se presentan síntomas auditivos y cambios clínicos en la audición. Puede que se requieran cambios en las dosis o interrupción del tratamiento debido a un deterioro clínicamente importante de la función auditiva.
- *Funciones del SNC.* Se sabe que Cisplatino induce neurotoxicidad; por lo tanto, se requiere un examen neurológico en los pacientes que reciben tratamientos con este medicamento. Debido a que la neurotoxicidad puede ocasionar daños irreversibles, se recomienda interrumpir el tratamiento con Cisplatino cuando se presentan signos o síntomas neurológicos tóxicos. Además, los pacientes que reciben cisplatino deben ser observados para detectar posibles reacciones anafilácticas, y se debe disponer del equipo y de la medicación adecuada para tratar dichas reacciones.
- *Efectos inmunosupresores / susceptibilidad aumentada a infecciones.* La administración de vacunas con virus vivos o con virus vivos atenuados en pacientes inmunocomprometidos con agentes quimioterapéuticos, incluido el Cisplatino, puede ocasionar infecciones graves o fatales. La administración de una vacuna con virus vivos debe evitarse en los pacientes

que reciben Cisplatino. Pueden administrarse vacunas elaboradas con microbios muertos o inactivados; sin embargo, la respuesta a dichas vacunas puede ser disminuída³.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cisplatino se utiliza mayormente en combinación con medicamentos antineoplásicos con efectos citotóxicos similares. En estas circunstancias es probable que se produzca toxicidad aditiva.

Se informan a continuación otras interacciones del medicamento:

- *Medicamentos nefrotóxicos*: Los antibióticos aminoglucósidos, cuando se administran al mismo tiempo o dentro de 1 a 2 semanas después de la administración de Cisplatino, pueden potenciar los efectos nefrotóxicos. El uso concomitante de otros medicamentos nefrotóxicos (por ejemplo, anfotericina B) no se recomienda durante el tratamiento con Cisplatino.
- *Medicamentos ototóxicos*: La administración simultánea o secuencial de medicamentos ototóxicos, como antibióticos aminoglucósidos o diuréticos del asa, puede aumentar el potencial de que Cisplatino produzca ototoxicidad, especialmente ante la presencia de insuficiencia renal.
- *Medicamentos de eliminación renal*: Los datos de publicaciones médicas indican que Cisplatino puede alterar la eliminación renal de bleomicina y metotrexato (posiblemente, como resultado de la nefrotoxicidad inducida por Cisplatino) y aumentar su toxicidad.
- *Agentes anticonvulsivantes*: En pacientes que reciben Cisplatino y fenitoína, las concentraciones séricas de esta última pueden disminuir, posiblemente como consecuencia de una absorción disminuida y/o de un metabolismo aumentado. En dichos pacientes, deben controlarse los niveles séricos de fenitoína y deben regularse las dosis como sea necesario.
- *Agentes antigotosos*: Cisplatino puede aumentar la concentración de ácido úrico en la sangre. Por lo tanto, en los pacientes que reciben simultáneamente agentes antigotosos como alopurinol, colchicina, probenecid o sulfoperazona, puede que se precise ajustar las dosis de estos medicamentos para controlar la hiperuricemia y la gota.

4.6 Embarazo y Lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad del Cisplatino durante el embarazo. Cisplatino puede cruzar la barrera placentaria. Se ha demostrado que Cisplatino es teratogénico, embriotóxico y carcinogénico en ratones, y embriotóxico y leucemogénico en las ratas (consultar la **sección 5.3 Datos preclínicos de seguridad**). Por lo tanto, se considera que Cisplatino es potencialmente perjudicial para el feto cuando se administra en una mujer embarazada. Si el medicamento se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, se le debe informar sobre el

riesgo potencial para el feto. A las mujeres con potencial de procrear se les debe indicar que eviten quedar embarazadas cuando reciben Cisplatino.

Los varones sometidos a tratamientos con Cisplatino deben usar métodos anticonceptivos.

Lactancia

No está claramente establecido si Cisplatino se excreta en la leche humana, pero datos limitados indican que no se produce distribución en la leche. Sin embargo, debido al potencial de reacciones adversas graves en los niños si el medicamento llegase a pasar a través de la leche materna, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento.

4.7 Efectos sobre la Capacidad de Conducir y Utilizar Máquinas

El efecto de Cisplatino sobre la capacidad de conducir y de usar máquinas no se ha evaluado sistemáticamente.

4.8 Reacciones Adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Con frecuencia ocurre mielosupresión durante el tratamiento con Cisplatino, pero ésta es de leve a moderada y reversible a las dosis usuales. Sin embargo, la leucopenia y la trombocitopenia están relacionadas con las dosis, y pueden adquirir importancia clínica en los pacientes que reciben altas dosis de Cisplatino o en los que han recibido tratamientos mielosupresores previos. Generalmente se observan valores bajos de leucocitos y de trombocitos luego de unas 2 semanas, pero los niveles vuelven a los valores previos al tratamiento en la mayoría de los pacientes dentro de las 4 semanas. Cisplatino también puede inducir anemia: ésta no está claramente relacionada con la dosis y, ocasionalmente, es producida por hemólisis.

Ha habido raros reportes de leucemias mielógenas agudas y de síndromes mielodisplásicos que se presentan en pacientes que han sido tratados con Cisplatino, mayormente cuando se les administra con otros agentes potencialmente leucemogénicos.

Trastornos del sistema inmunológico: Se ha informado en ocasiones la aparición de reacciones anafilácticas o similares, como enrojecimiento, edema facial, jadeos, taquicardia e hipotensión. Dichas reacciones pueden ocurrir a minutos de la administración de Cisplatino.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Cisplatino también puede provocar trastornos electrolíticos graves, principalmente representados por hipomagnesemia, hipocalcemia e hipopotasemia relacionados con disfunción tubular renal. La hipomagnesemia o la hipocalcemia pueden volverse sintomáticas, con irritabilidad muscular o calambres, clonus, tremor, espasmo carpopedal y/o tétano. Otras toxicidades informadas son: hiperuricemia, hiponatremia y síndrome de la secreción inadecuada de la hormona anti diurética (SIADH, por su sigla en inglés).

Trastornos del sistema nervioso: Las neuropatías periféricas ocurren infrecuentemente con dosis usuales del medicamento. Estas son sensoriales por naturaleza (por ejemplo, parestesia de las extremidades superiores e inferiores) pero también pueden incluir dificultades motrices, reflejos reducidos y debilidad en las piernas. También se han reportado neuropatía autónoma, convulsiones, dificultad en el habla, pérdida del gusto y de la memoria. Estas neuropatías aparecen, por lo general, luego de un tratamiento prolongado, pero también se han desarrollado después de una dosis única del medicamento. La neuropatía periférica puede ser irreversible en algunos pacientes; sin embargo, ha sido parcial o completamente reversible en otros, después de la interrupción del tratamiento con Cisplatino. Se han registrado accidentes cerebrovasculares en pacientes tratados con Cisplatino¹.

Trastornos oculares: Se han reportado pocos casos de neuritis óptica, papiledema y ceguera cortical en pacientes que reciben Cisplatino. Estos casos son generalmente reversibles luego del retiro del medicamento.

Trastornos del oído y del laberinto: Tinnitus unilateral o bilateral, con o sin pérdida auditiva, ocurre en un 10% de los pacientes tratados con Cisplatino y, por lo general, es reversible. El daño al sistema auditivo parece ser dosis-dependiente y acumulativo, y se informa con más frecuencia en pacientes muy jóvenes y muy avanzados en edad.

Trastornos cardíacos: Anormalidades cardiovasculares (enfermedad de la arteria coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias, hipotensión postural, microangiopatía trombótica, etc).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Se ha informado toxicidad pulmonar en pacientes tratados con Cisplatino, en combinación con bleomicina o 5-fluorouracilo.

Trastornos gastrointestinales: Náuseas y vómitos ocurren en la mayoría de los pacientes tratados con Cisplatino; por lo general, se inician dentro de la primera hora del tratamiento y duran hasta 24 horas o más. Estos efectos adversos se alivian solo parcialmente con antieméticos estándar. La gravedad de estos síntomas pueden reducirse mediante la división de la dosis total por ciclo en dosis más pequeñas administradas una vez al día durante cinco días. La toxicidad informada incluye la línea de platino gingival.

Trastornos hepáticos: Aumentos transitorios y leves de los niveles de AST y ALT séricos, pueden ocurrir infrecuentemente.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia leve. También se han observado raramente erupciones cutáneas urticarias o maculopapulares.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Mialgia.

Trastornos renales y urinarios: La toxicidad aguda renal, que fue altamente frecuente en el pasado y representó la mayor toxicidad que limitaba la dosis de Cisplatino, se ha reducido ampliamente mediante el uso de infusiones de 6 a 8 horas, así como mediante la hidratación

intravenosa concomitante y la diuresis forzada. Sin embargo, la toxicidad acumulativa sigue siendo un problema y puede volverse grave. La insuficiencia renal, que se relaciona con el daño tubular, se puede observar, en primer lugar, durante la segunda semana después de la dosis y se manifiesta mediante un aumento en la creatinina sérica, el BUN, el ácido úrico sérico o mediante una disminución de la depuración de creatinina. La insuficiencia renal es generalmente de leve a moderada y reversible bajo las dosis usuales del medicamento (la recuperación ocurre, como regla general, dentro de las 2 a 4 semanas); sin embargo, dosis altas o repetidas de Cisplatino pueden aumentar la gravedad y la duración de la insuficiencia renal, y puede producir que ésta sea irreversible (algunas veces, fatal). También se ha informado insuficiencia renal después de la instilación intraperitoneal del medicamento.

Trastornos del sistema reproductor y de las glándulas mamarias: Cisplatino puede afectar la fertilidad masculina. Se han informado problemas de espermatogénesis y de azoospermia. Aunque los problemas de espermatogénesis pueden ser reversibles, se les debe advertir a los hombres que se someten a tratamientos con Cisplatino sobre los posibles efectos adversos en la fertilidad masculina.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: También pueden ocurrir pirexia y efectos locales como flebitis, celulitis y necrosis cutánea (a lo que le sigue la extravasación del medicamento).

4.9 Sobredosis

La sobredosis aguda con Cisplatino puede ocasionar un aumento de sus efectos tóxicos esperados (por ejemplo, disfunción renal, mielosupresión grave, náuseas y vómitos intratables, toxicidades neurosensoriales graves, disfunción del hígado, etc.). También puede producirse la muerte.

No se conocen antídotos probados para la sobredosis de Cisplatino. La hemodiálisis es solo efectiva, incluso parcialmente, hasta 3 horas después de la administración debido a la unión rápida y extensa del platino con las proteínas plasmáticas. Los signos y síntomas de la sobredosis deben controlarse con medidas de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacodinámico: Compuesto de platino

Cisplatino es un agente antineoplásico que contiene platino. Aunque no se ha determinado el mecanismo de acción de manera concluyente, se supone que actúa de forma similar a los agentes alquilantes bifuncionales, es decir, por posible entrecruzamiento e interferencia con la función del ADN. El efecto primario farmacodinámico del Cisplatino se representa mediante la inhibición del desarrollo celular, que aparenta ser no específico en cuanto al ciclo y a la fase. Además de las células tumorales, los tejidos blanco son principalmente los que se

caracterizan por una rápida proliferación de las células, como la médula ósea, la mucosa gastrointestinal y las gónadas².

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción: Cisplatino se administra generalmente por vía intravenosa, y preferiblemente por infusión IV en un período de 6 a 8 horas. Durante las infusiones IV convencionales, los niveles plasmáticos del platino total aumentan gradualmente y alcanzan su valor máximo al final de la infusión.

Distribución: El platino se distribuye extensivamente hacia los líquidos y tejidos corporales con mayores concentraciones en los riñones, en el hígado y en la próstata. Cisplatino y sus metabolitos con platino se unen amplia y rápidamente con los tejidos y las proteínas plasmáticas, incluidas la albúmina, la gammaglobulina y la transferrina. Se une a las proteínas tres horas después de una inyección de bolo intravenoso y dos horas después del final de una infusión al 90% de tres horas del platino plasmático. Después de dosis repetidas del tratamiento, el platino aparenta acumularse en los tejidos corporales y ha sido detectado en algunos tejidos durante hasta 6 meses después de la última dosis del tratamiento.

Metabolismo: El destino metabólico de Cisplatino no se ha elucidado completamente. La biotransformación ocurre por conversión no enzimática rápida para inactivar metabolitos que aún no se han identificado definitivamente.

Eliminación: Los estudios que tienen como objetivo determinar la vida media de la eliminación plasmática del platino total han demostrado una variación muy grande interindividual e interestudio: de 2 a 72 horas en sujetos normales, y de 1 a 240 horas en enfermedad renal en etapa terminal. La excreción ocurre principalmente a través de los riñones. No se han evaluado completamente los efectos de la insuficiencia renal sobre la eliminación de Cisplatino y sus productos con platino. Cisplatino puede eliminarse desde la circulación sistémica mediante diálisis, pero solo dentro de las 3 horas después de la administración en cantidades limitadas.

Las relaciones entre las concentraciones plasmáticas de Cisplatino o de platino y la actividad terapéutica o la toxicidad clínica no se han establecido claramente. Sin embargo, los resultados de los estudios *in vitro* indicaron que solo Cisplatino no unido a las proteínas o sus productos con platino son citotóxicos. Existe evidencia de que los pacientes con disfunción renal pueden tener niveles plasmáticos elevados de platino no unido a las proteínas.

5.3 Datos de Seguridad Preclínica

Cisplatino es mutagénico y ocasiona anomalías cromosómicas en un cultivo de células animales. La carcinogenicidad de Cisplatino es posible, pero no se ha probado.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Cisplatino Solución Inyectable 10 mg / 10 mL y 50 mg / 50 mL:

Excipientes: Cloruro de Sodio, Manitol, Agua para inyectables c.s.

6.2 Periodo de Eficacia

CISPLATINO Solución Inyectable 10 mg / 10 mL: 22 meses a no más de 25 °C.

CISPLATINO Solución Inyectable 50 mg / 50 mL: 24 meses a no más de 25 °C.

6.3 Condiciones de almacenamiento

Los viales sin abrir deben almacenarse a una temperatura ambiente controlada (a no más de 25°C), protegidos de la luz.

La solución diluida no debe enfriarse o refrigerarse, ya que el enfriamiento puede ocasionar la precipitación; debe mantenerse a temperatura ambiente y protegerse de la luz, también durante la infusión IV.

Cualquier solución sin usar debe ser descartada.

6.4 Precauciones especiales para la eliminación de un medicamento usado o de materiales de desecho que derivan de él y otros manejos

La solución preparada debe diluirse en 2 litros de inyección de 0,9% de cloruro de sodio o de dextrosa al 5% y en solución de 0,45% de cloruro de sodio (a la que puede agregarse 37,5 g de manitol).

- El personal debe estar entrenado en una buena técnica de reconstitución y de manejo.
- Las mujeres embarazadas que pertenecen al personal deben ser excluidas de trabajar con Cisplatino.
- La preparación debe realizarse en un área designada, idealmente en una campana de flujo laminar vertical y la superficie de trabajo debe estar protegida con papel absorbente descartable reforzado con plástico.
- Se debe tener cuidado para evitar inhalar partículas y exponer la piel a Cisplatino.
- Debe usarse vestimenta de protección adecuada, como guantes de PVC, gafas de seguridad, batas y máscaras desechables.
- Se recomienda utilizar accesorios de bloqueo leur para ensamblar las jeringas y evitar derrames.
- En el caso de contacto con los ojos, lave con agua o con solución salina; si la piel toma contacto con el medicamento, lave con agua y en ambos casos, consulte al médico. Busque atención médica inmediata si ingiere o inhala el medicamento.

- Todo el material usado, las agujas, las jeringas, los viales y otros artículos que han entrado en contacto con medicamentos citotóxicos deben incinerarse. Las excreciones deben tratarse de igual manera. Las superficies contaminadas deben lavarse con abundante de agua.

Documento de referencia utilizado para la actualización CDS Sin Versión

**Pfizer Chile S.A.
Depto. Médico.
Fono: 2-22412035**

7. REFERENCIAS

1. Gallo, Jorge, MD. Clinical Expert Statement on Cerebrovascular Accident and Cisplatin. Pfizer Inc., 29 July 2005.
2. Podesta, Arturo, DVM, Senior Toxicologist. Expert Report On The Toxic-Pharmacological (Pre-Clinical) Documentation. Pharmacia and Upjohn. April 2000.
3. Lincoff A, Racanelli T. Cisplatin. A Clinical Expert Report to support safety revisions to the Core Data Sheet. Safety and Risk Management, Pfizer Inc. March 2008.