



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

CISPLATINO

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA INTRAVENOSA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos, compuestos de platino.

Código ATC: L01XA01

3.1. Farmacodinamia

Cisplatino es una sustancia inorgánica que contiene un metal pesado [cis-diamino dicloroplatino (II)]. Esta sustancia inhibe la síntesis de ADN produciendo enlaces cruzados en el ADN. La síntesis de ARN y proteínas se inhibe en menor grado.

Aunque el principal mecanismo de acción del cisplatino parece ser la inhibición de la síntesis de ADN, la actividad antineoplásica incluye otros mecanismos, tales como el aumento de la inmunogenia tumoral. Las propiedades oncolíticas del cisplatino son comparables a las propiedades 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 la guanina y la adenosina.

3.2. Farmacocinética

Tras la administración intravenosa, el cisplatino se distribuye rápidamente a todos los tejidos pero penetra muy poco en el sistema nervioso central. Las concentraciones más altas se alcanzan en el hígado, riñón, vejiga, tejido muscular, piel, testículos, próstata, páncreas y bazo. La eliminación del cisplatino no unido a proteínas y filtrable se lleva a cabo de forma bifásica, con una vida media inicial y final de 10-20 minutos y 32-53 minutos, respectivamente. La eliminación de la cantidad total de platino se lleva a cabo de forma trifásica, con vidas medias de 14 minutos, 274 minutos y 53 días, respectivamente. Cisplatino se une a las proteínas plasmáticas en un 90%.

La excreción se produce principalmente a través de la orina: 27-43% de la dosis administrada se recupera en la orina en los primeros 5 días después del tratamiento, una pequeña porción se excreta en la bilis.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

Los modelos de toxicidad crónica indican lesión renal, mielodepresión, trastornos gastrointestinales y ototoxicidad. Cisplatino es mutágeno en numerosas pruebas in vitro e in vivo (sistemas de pruebas bacterianas y alteraciones cromosómicas en células animales y cultivos de tejidos). Estudios a largo plazo con cisplatino en ratones y ratas han detectado efectos carcinógenos. En ratones, se ha observado supresión gonadal, que produce amenorrea o azoospermia y que puede ser irreversible y provocar infertilidad. En ratas hembra, cisplatino indujo cambios morfológicos en los ovarios, lo que causó infertilidad parcial y reversible. Los estudios en ratas han mostrado que la exposición durante el embarazo puede producir tumores en la descendencia del adulto. Cisplatino es embriotóxico para ratones y ratas y se han descrito deformidades en ambas especies. Cisplatino se excreta en la leche materna.

4. INDICACIONES

Terapia de combinación en pacientes con tumores metastásicos de testículo, ovario, vejiga, pulmón, cabeza y cuello.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Cáncer de vejiga, ovario, pulmón y cabeza y cuello: 50 - 100 mg/m² una vez cada 3 o 4 semanas.

Cáncer testicular: 15 - 20 mg/m² diarios durante cinco días consecutivos cada 3 o 4 semanas.

5.2. Modo de empleo o forma de administración

Cisplatino concentrado para solución para perfusión debe diluirse antes de su administración. La solución diluida debe administrarse únicamente por vía intravenosa mediante perfusión. Para la administración debe evitarse cualquier material que contenga aluminio y que pueda entrar en contacto con el cisplatino (utensilios para perfusión intravenosa, agujas, catéteres, jeringas).

La dosis de cisplatino depende de la enfermedad principal, de la reacción esperada y de si el cisplatino se utiliza como monoterapia o combinado con diferentes antineoplásicos. Las pautas de dosificación son aplicables tanto para adultos como para niños. Si cisplatino se usa en quimioterapia de combinación, la dosis de cisplatino debe reducirse. La solución de cisplatino para perfusión preparada según las instrucciones debe administrarse por perfusión intravenosa durante un período de 6 a 8 horas. Debe mantenerse una hidratación suficiente de 2 a 12 horas antes de la administración y hasta un mínimo de 6 horas después de la administración.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

La hidratación es necesaria para provocar suficiente diuresis durante y después del tratamiento con cisplatino.

Se realiza por perfusión intravenosa de una de las siguientes soluciones: Solución de cloruro de sodio al 0,9%; Mezcla de solución de cloruro de sodio al 0,9% y solución de glucosa al 5% (1:1).

Hidratación antes del tratamiento con cisplatino: Perfusión intravenosa de 100-200 mL/hora durante un período de 6 a 12 horas, con una cantidad total de al menos 1 L.

Hidratación después de terminar la administración de cisplatino: Perfusión intravenosa de otros 2 litros a una velocidad de 100-200 mL/hora durante un período de 6 a 12 horas. Puede ser necesaria una diuresis forzada en caso de que el volumen de orina eliminado sea inferior a 100-200 mL/hora después de la hidratación. Es necesario que el paciente ingiera grandes cantidades de líquidos en las 24 horas posteriores a la perfusión de cisplatino para asegurar una diuresis suficiente.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($>1/10$)
- Frecuentes ($>1/100$, $<1/10$)
- Poco frecuentes ($>1/1000$, $<1/100$)
- Raras ($>1/10.000$, $<1/1.000$)
- Muy raras ($<1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Septicemia con resultados letales en algunos casos.

Frecuencia no conocida: Infecciones.

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Muy frecuentes: Insuficiencia medular, trombocitopenia, leucopenia, anemia

Frecuencia no conocida: Anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Coloración metálica de las encías

Raras: Estomatitis.

Frecuencia no conocida: Vómitos, náuseas, anorexia, hipo, diarrea





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos hepatobiliares

Raras: Reducción de los niveles de albúmina en sangre.

Frecuencia no conocida: Aumento de las enzimas hepáticas, aumento de bilirrubina sérica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Hiponatremia.

Poco frecuentes: Hipomagnesemia.

Muy raras: Aumento del hierro en sangre.

Frecuencia no conocida: Deshidratación, hipopotasemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, tetania, espasmos musculares y/o alteraciones del electrocardiograma como resultado de lesión del riñón causada por cisplatino al reducir la reabsorción tubular de cationes. Hipercolesterolemia.

Trastornos endocrinos

Frecuencia no conocida: Aumento de la amilasa sanguínea, secreción inapropiada de la hormona antidiurética.

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: Hiperuricemia.

Frecuencia no conocida: Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, alteración de túbulos renales.

Trastornos cardiovasculares

Frecuentes: Arritmias, bradicardia, taquicardia, flebitis en el sitio de la inyección.

Raras: Infarto de miocardio.

Muy raras: Paro cardíaco.

Frecuencia no conocida: Trastornos cardíacos, microangiopatía trombótica (síndrome urémico hemolítico), síndrome de Raynaud.

Trastornos del sistema nervioso

Raras: Convulsión, neuropatía periférica, leucoencefalopatía, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.

Frecuencia no conocida: ACV, ictus hemorrágico, ictus isquémico, ageusia, arteritis cerebral, signo de Lhermitte, mielopatía, neuropatía neurovegetativa.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Disnea, neumonía, insuficiencia respiratoria.

Frecuencia no conocida: Embolia pulmonar.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gov.ve>

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: Espasmos musculares.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Erupción cutánea, alopecia.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacción anafilactoide. Puede presentarse hipersensibilidad como erupción cutánea, urticaria, eritema o prurito alérgico.

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: Visión borrosa, ceguera adquirida para los colores, ceguera cortical, neuritis óptica, papiledema, pigmentación retiniana.

Trastornos auditivos

Poco frecuentes: Ototoxicidad.

Raras: Pérdida de la capacidad de mantener una conversación normal, disminución auditiva que puede ser grave en niños y ancianos.

Frecuencia no conocida: Tinnitus, sordera.

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

Frecuencia no conocida: Fiebre, astenia, malestar, extravasación en el sitio de la inyección.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El uso simultáneo de mielosupresores o radiación aumenta 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. 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 administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos como las cefalosporinas, anfotericina B o medios de contraste potenciará los efectos tóxicos del cisplatino en los riñones.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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

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

Se puede observar 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.

Puede ser necesario ajustar la dosis de alopurinol, colchicina, probenecid o sulfipirazona si se utilizan conjuntamente con cisplatino, ya que cisplatino causa un aumento de la concentración sérica de ácido úrico.

Docetaxel en combinación con cisplatino induce efectos neurotóxicos más graves (relacionados con la dosis y sensoriales) que ambos fármacos administrados solos en dosis similares.

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

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

La administración concomitante de medicamentos ototóxicos como 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.

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

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

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

Las concentraciones séricas de anticonvulsivantes pueden permanecer a niveles subterapéuticos durante el tratamiento con cisplatino. Cisplatino puede reducir la absorción de fenitoína, lo que puede disminuir el control de la epilepsia si ésta se administra como tratamiento en ese momento. Durante el tratamiento con cisplatino, está estrictamente contraindicado el inicio de un nuevo tratamiento anticonvulsivo con fenitoína.

Se debe evitar el uso simultáneo de cisplatino y altretamina (hexametilmelamina). El tratamiento con cisplatino antes de una infusión





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

con paclitaxel puede reducir la eliminación de paclitaxel en un 33%, con lo que puede intensificar la neurotoxicidad.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Producto de uso delicado que debe ser administrado en pacientes hospitalizados y exclusivamente por médicos con experiencia en quimioterapia antineoplásica.

El cisplatino es una sustancia de elevada toxicidad, especialmente a nivel renal, ótico y gastrointestinal; también produce toxicidad a nivel de la médula ósea y del SNC.

Antes y durante el tratamiento deben realizarse controles de la función renal, hepática, hematológica y una evaluación clínica neurológica y gastrointestinal. Para reducir la toxicidad, antes de iniciar la terapia citostática, debe hacerse una cuidadosa hidratación 24 horas antes y durante las 24 horas posteriores a la administración del fármaco. En caso de que el médico lo considere necesario, puede emplearse una infusión de manitol como medida complementaria.

En pacientes con antecedentes de manifestaciones alérgicas a otros productos que contengan platino, deben ser objeto de una vigilancia clínica especial. En caso de aparecer manifestaciones de tipo anafiláctica interrumpir inmediatamente la perfusión e iniciar tratamiento sintomático adecuado. Debe tenerse disponible el equipo de soporte necesario para el control de las reacciones anafilácticas.

Durante su administración debe controlarse la diuresis y los niveles de electrolitos, en particular los de magnesio, ya que el fármaco puede producir hipomagnesemia.

Los dispositivos para la administración intravenosa deben estar exentos de aluminio, ya que el cisplatino se degrada en contacto con esa sustancia.

Cisplatino reacciona con el aluminio metálico y forma un precipitado negro de platino. Deben evitarse las agujas, catéteres, jeringas y todos los materiales para administración intravenosa que contengan aluminio. La solución para perfusión no debe mezclarse con otros fármacos o aditivos.

La repetición de la administración de cisplatino debe retrasarse hasta que los siguientes parámetros muestren valores normales:

- Creatinina sérica < 130 micromol/L (1,5 mg/dL)
- Urea < 25 mg/dL
- Número de leucocitos > 4.000/microL (> 4.0 x 10⁹/L)
- Número de plaquetas > 100.000/microL (> 100 x 10⁹/L)
- Audiograma: resultados dentro de la normalidad.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Pueden producirse reacciones en el lugar de la inyección durante la administración de cisplatino. Teniendo en cuenta la posibilidad de extravasación, se recomienda supervisar de cerca el lugar de la infusión para detectar una posible infiltración durante la administración del fármaco. Las náuseas y los vómitos pueden ser intensos y precisan un tratamiento antiemético adecuado.

8.1. Embarazo

Cisplatino puede ser tóxico para el feto si se administra a una mujer embarazada, Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción y carcinogenia transplacentaria. Se deberán adoptar medidas adecuadas para evitar el embarazo durante el tratamiento con cisplatino y durante al menos los 6 meses posteriores al tratamiento. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.2. Lactancia

Cisplatino se excreta en la leche materna. La lactancia está contraindicada durante el tratamiento con cisplatino. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al Cisplatino, a otros compuestos de platino o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Pacientes con leucopenia, trombocitopenia y anemia severa.

Tratamiento concomitante con antibióticos aminoglucósidos, vacunas atenuadas, incluida la vacuna de la fiebre amarilla.

Pacientes con historia de reacciones alérgicas.

Insuficiencia renal preexistente

Deshidratación.

Mielosupresión

Deterioro auditivo preexistente

Neuropatía.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Los síntomas de sobredosis implican los efectos secundarios mencionados pero de forma excesiva. Una sobredosis (> 200 mg/m²) puede afectar directamente al centro respiratorio, lo cual puede causar una disfunción respiratoria potencialmente mortal y una alteración del equilibrio ácido/base que resulta de atravesar la barrera





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

hematoencefálica. Una sobredosis aguda de cisplatino puede dar lugar a insuficiencia renal, insuficiencia hepática, sordera, toxicidad ocular (incluido desprendimiento de retina), mielosupresión significativa, náuseas y vómitos intratables y/o neuritis. La sobredosis puede ser mortal.

10.2. Tratamiento

No hay un antídoto específico en caso de sobredosis de cisplatino.

El tratamiento en caso de sobredosis consiste en aplicar medidas sintomáticas generales.

Una hidratación eficaz y diuresis osmótica pueden contribuir a la reducción de la toxicidad si se utilizan inmediatamente después de la sobredosis.

La hemodiálisis tiene un efecto reducido sobre la eliminación de cisplatino del cuerpo después de una fijación fuerte y rápida de cisplatino a las proteínas.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA.

USO HOSPITALARIO.

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACION Y POSOLOGIA: A juicio del Facultativo.

ADVERTENCIAS:

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

El producto debe ser administrado en infusión lenta, previamente diluido.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

