FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cisplatino Pharmacia 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 1 mg de cisplatino.

Un vial de 50 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 50 mg de cisplatino.
Un vial de 100 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 100 mg de cisplatino.

Excipiente con efecto conocido:
Cada vial de 50 ml de solución contiene 177 mg de sodio.
Cada vial de 100 ml de solución contiene 354 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.
Solución transparente, de incolora a amarilla pálida sin partículas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cisplatino Pharmacia está indicado para el tratamiento de:

Cáncer testicular metastásico o avanzado
Cáncer de ovario metastásico o avanzado
Carcinoma de vejiga metastásico o avanzado
Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, metastásico o avanzado
Carcinoma de pulmón no microcítico, metastásico o avanzado
Carcinoma de pulmón microcítico, metastásico o avanzado.

Cisplatino está indicado en combinación con la radioterapia en el tratamiento del carcinoma cervical.

Cisplatino puede utilizarse como monoterapia o en terapia de combinación.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos y población pedriática:

La dosis de cisplatino depende de la enfermedad principal, de la respuesta esperada, y de si el cisplatino se utiliza como monoterapia o combinado con diferentes medicamentos quimioterápicos. Las pautas de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

dosificación son aplicables tanto para adultos como para niños.

En monoterapia, se recomiendan los dos regímenes siguientes:
- Dosis única de 50 a 120 mg/m2 de superficie corporal cada 3-4 semanas;
- De 15 a 20 mg/m^2·día durante 5 días, cada 3-4 semanas.

Si el cisplatino se usa en quimioterapia de combinación la dosis de cisplatino debe reducirse. Una dosis típica son 20 mg/m^2 o más una vez cada 3-4 semanas.

Para el tratamiento del cáncer cervical, el cisplatino se utiliza combinado con radioterapia. Una dosis típica son 40 mg/m^2/semana durante 6 semanas.

Pacientes con disfunción renal o depresión de la médula ósea
En pacientes con disfunción renal o depresión de la médula ósea, la dosis debe reducirse adecuadamente.

Para las advertencias y precauciones a tener en cuenta antes de iniciar el siguiente ciclo de tratamiento, ver la sección 4.4.

La solución de cisplatino para perfusión preparada según las instrucciones (ver sección 6.6) debe administrarse por perfusión intravenosa durante un periodo de 6 a 8 horas.

Debe mantenerse una adecuada hidratación de 2 a 12 horas antes de la administración hasta un mínimo de seis horas después de la administración de cisplatino. Es necesaria la hidratación 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 1L, como mínimo.

Hidratación después de terminar la administración de cisplatino:

Perfusión intravenosa de otros 2 litros a un ritmo de 100-200 ml/hora durante un período de 6 a 12 horas.

Puede ser necesaria una diuresis forzada en caso de que la secreción de orina sea inferior a 100-200 ml/hora después de la hidratación. La diuresis forzada puede realizarse administrando por vía intravenosa 37,5g de manitol como solución al 10% (375 ml de solución de manitol al 10%), o mediante administración de un diurético si la función renal es normal. La administración de manitol o un diurético es necesaria también cuando la dosis de cisplatino administrada es superior a 60 mg/m2 de superficie corporal.

Es necesario que el paciente beba grandes cantidades de líquidos durante 24 horas después de la perfusión de cisplatino para asegurar una adecuada secreción de orina.

Forma de administración
Cisplatino Pharmacia 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión tiene que diluirse antes de administrarse.

La solución diluida debe administrarse sólo por perfusión intravenosa (ver más adelante). Para la administración debe evitarse cualquier material que contenga aluminio y que pueda ponerse en contacto con el cisplatino (utensilios para perfusión intravenosa, agujas, catéteres, jeringas) (ver sección 6.2).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Precaucuiones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicemento
Para más información sobre la dilución del producto antes de su administración, ver la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Cisplatino está contraindicado en pacientes
- hipersensibilidad al principio activo u otros compuestos que contengan platino o a cualquiera de los excipientes listados en la sección 6.1;
- con disfunción real **(**depuración de creatinina < 60 ml/min**) –** cisplatino es nefrotóxico;
- con deshidratación (es necesaria una pre- y post-hidratación para prevenir una disfunción renal grave);
- con mielosupresión;
- con deterioro auditivo– cisplatino es neurotóxico (en particular ototóxico);
- con neuropatía causada por cisplatino;
- en combinación con la vacuna de la fiebre amarilla (ver sección 4.5);

Pacientes en tratamiento con cisplatino no deben dar la lactancia (Ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cisplatino reacciona con el aluminio , lo que provoca la formación de un precipitado negro de platino. Debe evitarse el contacto de cualquier utensilio para administración i.v., agujas, catéteres y jeringas que contengan aluminio.

Cisplatino únicamente puede ser administrado bajo supervisión de un médico cualificado en oncología con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos.

El control y gestión apropiados del tratamiento y sus complicaciones sólo podrán ser debidamente tratadas si se dispone de un diagnóstico adecuado y de facilidades de tratamiento.

Antes, durante y después de la administración de cisplatino, deben determinarse los siguientes parámetros de las funciones de los órganos:
- función renal;
- función hepática;
- función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos y plaquetas);
- electrolitos en suero (calcio, sodio, potasio, magnesio).

Estas determinaciones deben repetirse cada semana durante toda la duración del tratamiento con cisplatino.

Debe retrasarse la repetición del tratamiento de cisplatino hasta que los siguientes parámetros muestren de nuevo valores normales:
- Creatinina sérica $\leq$ 130 µmol/l rsp. 1,5 mg/dl
- Urea < 25 mg/dl
- Número de leucocitos > 4.000/µl resp. > 4,0 x 10^9/l
- Plaquetas > 100.000/µl resp. > 100 x 10^9/l
- Audiograma: resultados dentro de la normalidad.

<u>Nefrotoxicidad</u>
Cisplatino produce nefrotoxicidad acumulativa grave. La diuresis forzada mediante hidratación o mediante hidratación y administración de un diurético antes y después del tratamiento con cisplatino reduce el riesgo de nefrotoxicidad. Una excreción urinaria de 100 ml/hora o superior tiende a disminuir al mínimo la nefrotoxicidad por cisplatino. Para ello es preciso prehidratar con 2 litros de una solución IV apropiada, e

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

hidratación similar después de cisplatino (se recomiendan 2.500 mL/m^2/24 horas) (ver sección 4.2). Si la hidratación no es capaz de inducir o mantener una excreción urinaria adecuada, es aconsejable la administración de un diurético osmótico (p.ej., manitol).
La hiperuricemia y la hiperalbuminemia pueden predisponer a nefrotoxicidad inducida por cisplatino.

Neuropatías
Se han descrito casos graves de neuropatías.
Estas neuropatías pueden ser irreversibles y manifestarse a través de parestesia, arreflexia y una pérdida propioceptiva y una sensación de vibraciones. También se ha descrito una pérdida de la función motora. Deberá realizarse un examen neurológico a intervalos regulares.
Se deben tomar precauciones especiales en pacientes con neuropatía periférica no causada por el cisplatino.

Ototoxicidad
Se ha observado ototoxicidad en hasta el 31% de los pacientes tratados con una dosis única de 50 mg/m^2 de cisplatino, que se manifiesta por tinnitus y/o pérdida de audición en las frecuencias altas (4.000 a 8.000 Hz). Ocasionalmente puede aparecer disminución auditiva en los tonos normales de conversación. Los efectos ototóxicos pueden ser más graves en niños tratados con cisplatino. Se han notificado casos de pérdida auditiva de comienzo tardío en la población pediátrica. Se recomienda realizar un seguimiento a largo plazo en esta población. La pérdida auditiva puede ser unilateral o bilateral, y tiende a ser más frecuente y grave con la repetición de las dosis. Sin embargo, en raras ocasiones tras la dosis inicial de cisplatino se ha descrito sordera. La ototoxicidad puede potenciarse por irradiación craneal previa o simultánea y puede estar relacionada con la concentración plasmática máxima de cisplatino. No está claro si la ototoxicidad inducida por cisplatino es reversible. Deben realizarse pruebas audiométricas antes y durante el tratamiento. También se ha descrito toxicidad vestibular (ver sección 4.8).
También deberán realizarse audiometrías antes de iniciar el tratamiento con cisplatino y siempre después de iniciar otro ciclo de tratamiento (ver sección 4.8).

Fenomenosalérgicos
Al igual que otros productos basados en platino, pueden darse reacciones de hipersensibilidad (reacciones anafiláticas) que aparecen en la mayoría de casos durante la perfusión y requieren una interrupción de la misma y un tratamiento sintomático adecuado (antihistamínicos, adrenalina y/o glucocorticoides). Se han descrito reacciones cruzadas, en ocasiones mortales, con todos los componentes de platino (ver sección 4.8 y sección 4.3).

Función hepática y fórmula hematológica
Debe controlarse la función hepática y la fórmula hematológica a intervalos regulares.

Potencial carcinogénico
Raramente se ha observado en humanos el desarrollo de leucemia aguda de manera coincidente con el uso de cisplatino. En estos casos, cisplatino fue administrado generalmente en combinación con otros agentes leucemogénicos.
Cisplatino es mutagénico en bacterias y produce alteraciones cromosómicas en cultivos tisulares de células animales. Es posible la carcinogenicidad, aunque no se haya demostrado. Cisplatino es teratogénico y embriotóxico en ratones (ver sección 5.3).

Reacciones en el lugar de la inyección
Pueden tener lugar reacciones en el lugar de la inyección durante la administración de cisplatino. Teniendo en cuenta la posibilidad de extravasación, se recomienda monitorizar estrechamente el lugar de la perfusión

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

para posibles infiltraciones durante la administración del medicamento. Se desconoce por el momento un tratamiento para las reacciones por extravasación.

Es necesario un cuidado especial en pacientes con infecciones agudas bacterianas o víricas.

En casos de extravasación:
– finalizar inmediatamente la perfusión de cisplatino;
– no mover la aguja, aspirar el extravasado del tejido, y aclarar con solución de cloruro de sodio al 0,9% (si se utilizan soluciones con concentraciones más altas de cisplatino que las recomendadas ver sección 6.6.).

ADVERTENCIA
Este agente citostático tiene una toxicidad más marcada que la que habitualmente se detecta en la quimioterapia antineoplástica.

La toxicidad renal que es ante todo acumulativa, es grave y requiere precauciones particulares durante la administración (ver sección 4.2 y 4.8).

La toxicidad causada por cisplatino puede incrementarse por el uso combinado con otros medicamentos que son tóxicos para dichos órganos o sistemas.

Pueden experimentarse náuseas y vómitos intensos que requieran un tratamiento antiemético.

A menudo después de la administración de cisplatino se producen náuseas, vómitos y diarrea (ver sección 4.8). Estos síntomas desaparecen en la mayoría de pacientes después de 24 horas. Pueden continuar náuseas y anorexia menos graves hasta siete días después del tratamiento.

La administración profiláctica de un antiemético puede ser efectiva para aliviar o prevenir las náuseas y los vómitos.
La pérdida de líquidos por vómitos y diarrea debe ser compensada.

Deberá supervisarse detenidamente la ototoxicidad, la mielodepresión y las reacciones anaflilácticas (ver sección 4.8).

Cisplatino ha demostrado ser mutágeno y también afecta la fertilidad. Otras sustancias antineoplásticas han demostrado ser carcinogénicas y esta posibilidad debe tenerse en cuenta en un uso a largo plazo del cisplatino.

Pacientes varones y mujeres deben usar anticonceptivos durante y por lo menos 6 meses después del tratamiento con cisplatino (ver sección 4.6).

Cisplatino contiene sodio

Este medicamento contiene 177 mg de sodio en cada envase de 50 ml equivalente a 8,9 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento contiene 354 mg de sodio en cada envase de 100 ml equivalente a 17,7 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Sustancias nefrotóxicas:
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.

La toxicidad renal de ifosfamidas puede ser mayor cuando se utiliza con cisplatino o en pacientes a quienes se les haya administrado cisplatino anteriormente.

Medicamentos excretados por vía renal:

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.

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

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^2, 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 ifosfamida incrementa la excreción de proteínas.

Sustancias ototóxicas:
La administración concomitante de medicamentos ototóxicos (p.ej. aminoglicósidos, diuréticos del asa) potenciará el efecto tóxico de cisplatino en la función auditiva. Excepto en pacientes que reciben dosis de cisplatino superiores a 60 mg/m^2, 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.

<u>La ifosfamida puede aumentar la pérdida auditiva debido al cisplatino.</u>

Vacunas inactivas:
La vacuna de la fiebre amarilla está estrictamente contraindicada debido al riesgo de una enfermedad vacunal sistémica mortal (ver sección 4.3.). En vista del riesgo de enfermedades generalizadas se recomienda el uso de una vacuna inactiva, si está disponible.

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

Anticoagulantes orales:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El uso simultáneo de anticoagulantes orales, tales como cumarínicos/warfarina, requiere un aumento en la frecuencia de la monitorización INR.

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

Agentes anticonvulsivos:
En pacientes a los que se les administra cisplatino y anticonvulsivantes, los niveles plasmáticos de los anticonvulsivantes (p. ej., fenitoína) pueden disminuir y llegar a ser potencialmente subterapéuticos. Esto se debe posiblemente a la disminución de la absorción y/o el aumento del metabolismo. En estos pacientes, se deben monitorizarlos niveles séricos de los anticonvulsivantes y realizar ajustes de dosis según sea necesario.

Combinación piridoxina + altretamina:
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 altretamina (hexametilmelamina) y cisplatino.

Paclitaxel:
El tratamiento con cisplatino previo a una perfusión con paclitaxel puede reducir el aclaramiento de paclitaxel en un 33% y por tanto puede intensificar la neurotoxicidad .

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

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

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.

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

<u>Mujeres en edad fértil/anticoncepcivos en hombres y mujeres</u>

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con cisplatino y durante al menos 29 semanas (al menos 7 meses) después de la última dosis. Se debe recomendar a los hombres con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con cisplatino y durante al menos 17 semanas (al menos 4 meses) después de la última dosis.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Embarazo

No existen datos o no exsisten datos suficientes 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 (ver sección 5.3). El cisplatino está contraindicado durante el período de embarazo, salvo que sea claramente necesario, y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Los escasos datos publicados en la literatura médica han notificado la presencia de cisplatino en la leche materna. Las mujeres embarazadas no deben dar el pecho mientras estén en tratamiento con cisplatino y durante 4 semanas después de la última dosis de cisplatino.

Fertilidad

Mujeres
En base a los hallazgos clínicos y preclínicos (sección 5.3), la fertilidad femenina puede verse comprometida por el tratamiento con cisplatino. El uso de cisplatino se ha asociado con insuficiencia ovárica dependiente de la dosis acumulada, menopausia prematura y disminución de la fertilidad.

Hombres
El cisplatino puede afectar a la fertilidad masculina. Se ha notificado deterioro de la espermatogénesis y azoospermia (sección 4.8). Aunque el deterioro de la espermatogénesis puede ser reversible, debe advertirse a los hombres que reciben tratamiento con cisplatino sobre las posibles efectos adversos sobre la fertilidad masculina.

Tanto los hombres como las mujeres deben buscar asesoramiento para preservar la fertilidad antes del tratamiento.

4.7 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 (como la nefrotoxicidad) 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.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas dependen de la dosis utilizada y pueden tener efectos acumulativos.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas (>10%) de cisplatino 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 otoxicidad puede ser más grave en niños. Se han notificado casos de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

pérdida auditiva de comienzo tardío en la población pediátrica (ver sección 4.4). También se han notificado casos de aparición tardía meses/años después de la administración.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante los ensayos clínicos, o posterior a la comercialización y han sido clasificadas utilizando la siguiente convención:
Muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a ≤1/1.000); muy raras (≤1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase órgano del sistema	**Frecuencia**	**Término MedDRA**
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Sepsis
	No conocidas	Infección[a]
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)	Raras	Leucemia aguda
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Muy frecuentes	Fallo de la médula ósea, trombocitopenia, leucopenia, anemia
	Muy raras	Microangiopatía trombótica combinada con síndrome urémico hemolítico
	No conocidas	Anemia hemolítica con prueba de Coombs
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras	Reacción anafilactoide[b]
	Raras	Inmunosupresión
Trastornos endocrinos	No conocidas	Aumento de amilasa en sangre, secreción inapropiada de hormona antidiurética
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Hiponatremia
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia
	Raras	Hipercolesterolemia
	Muy raras	Aumento de hierro en sangre
	No conocidas	Deshidratación, hipocalemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, tetania
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neurotoxicidad
	Raras	Convulsión, neuropatía periférica, leucoencefalopatía, síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior
	Muy raras	Convulsiones
	No conocidas	Accidente cerebrovascular hemorrágico, ageusia isquémica, arteritis cerebral, síndrome de Lhermitte, mielopatía, neuropatía autonómica
Trastornos oculares	Raras	Neuritis óptica retrobulbar, pérdida en el movimiento de los ojos
	No conocidas	Visión borrosa, ceguera de colores, ceguera cortical, neuritis óptica, papiloedema, pigmentación retinal
Trastornos del oído y del	Poco frecuentes	Ototoxicidad

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	No conocidas	Tinnitus, sordera
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Arritmia, bradicardia, taquicardia
	Raras	Infarto de miocardio, enfermedad de las arterias coronarias
	Muy raras	Paro cardíaco
	No conocidas	Trastorno cardiaco

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos vasculares	Frecuentes	Flebitis, tromboembolismo venoso
	Raras	Hipertensión
	No conocidas	Fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea, neumonía y fallo respiratorio
	No conocidas	Embolia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Raras	Estomatitis
	No conocidas	Vómitos, náuseas, anorexia, hipo, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Eritema, úlcera cutánea, edema localizado y dolores
	No conocidas	Erupción cutánea, alopecia
Alteraciones musculoesqueléticas,y de los tejidos conjuntivos	No conocidas	Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	No conocidas	Fallo renal agudo, fallo renal[c], alteración renal tubular
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Espermatogénesis y ovulación anormales, y ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia
	No conocidas	Astenia, malestar, extravasación en el lugar de la inyección[d]
Investigaciones	Raras	Aumento de albúmina en sangre
	No conocidas	Aumento de encimas hepáticas, aumento de bilirrubina en sangre

a: Complicaciones infecciosas han provocado el fallecimiento de algunos pacientes.
b: Los síntomas indicados de reacciones anafilactoides tales como el edema facial (edema facial de PC), respiración asmática, broncoespasmas, taquicardia e hipertensión se incluyen en el paréntesis de reacciones anafilactoides en la tabla de frecuencias de AE.
c: Elevaciones en BUN y cretinina, ácido úrico sédico y/o reducción de aclaramiento de creatinina se incluyen en fallo/insuficiencia renal.
d: Toxicidad local en tejidos blandos como consecuencia de la extravasación que puede producir celulitis, fibrosis y necrosis (común), dolores (comunes) y edemas (comunes) y eritema (común).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9 Sobredosis

LA PRECAUCIÓN ES ESENCIAL A FIN DE PREVENIR DE UNA SOBREDOSIS ACCIDENTAL.
La sobredosificación aguda con este medicamento puede producir fallo renal, fallo hepático, sordera, toxicidad ocular (incluyendo desprendimiento de retina), mielosupresión significativa, náuseas y vómitos intratables y/o neuritis. Además, tras una sobredosis, puede sobrevenir la muerte.
No se han establecido antídotos probados para los casos de sobredosificación por cisplatino. La hemodiálisis, incluso cuando se inicia cuatro horas después de la sobredosificación, parece tener poco efecto en la eliminación del platino del organismo debido a la rápida y elevada fijación de cisplatino a las proteínas. El tratamiento de la sobredosificación debe incluir medidas generales de soporte.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos, Compuestos del platino,
código ATC: L01XA01

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.

Mecanismo de acción
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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución:
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, riñones, vejiga, tejido muscular, piel, testículos, próstata, páncreas y bazo.
Cisplatino se une a proteinas plasmáticas en un 90%.

Eliminación
Tras una administración intravenosa, la eliminación de la parte filtrable no unida a las proteínas se ejecuta de forma bifásica, con una semivida inicial y terminal de 10-20 minutos y 32-53 minutos, respectivamente. La eliminación de la cantidad total de platino se ejecuta de forma trifásica con vidas medias de 14 minutos, y 274 minutos y 53 días, respectivamente.

La secreción tiene lugar principalmente a través de la orina: el 27-43% de la dosis administrada se recupera en la orina en los primeros cinco días tras el tratamiento. El platino también se excreta en la bilis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En modelos de toxicidad a dosis repetidas se ha observado daño renal, depresión de la médula ósea, trastornos gastrointestinales, ototoxicidad, neurotoxicidad e inmunosupresión.

Cisplatino es mutagénico en numerosas pruebas *in vitro* e *in vivo*. Estudios a largo plazo con cisplatino han mostrado efectos carcinogénicos en ratones y ratas.

Los hallazgos preclínicos en ratones demostraron que cisplatino produce daño directo a los ovocitos de los folículos primordiales, lo que conduce a apoptosis y disfunción ovárica. Cisplatino causa daño en los testículos y disminución del recuento de espermatozoides en ratones, principalmente mediante efectos sobre las espermatogonias diferenciadas. Estos hallazgos sugieren efectos potenciales sobre la fertilidad masculina y femenina.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Cisplatino es embriotóxico en ratones y ratas a niveles de dosis clínicamente relevantes, y se han descrito defectos en ambas especies. Estudios en roedores han mostrado que la exposición durante el embarazo puede causar tumores en la descendencia adulta.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E-421)
Cloruro de sodio
Acido clorhídrico (para ajuste de pH)
Hidróxido de sodio (E-524) (para ajuste de pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Cisplatino reacciona con el aluminio, lo que resulta en la producción de un precipitado negro de platino. Por lo tanto, debe evitarse el contacto de cualquier utensilio que contenga aluminio (utensilios para perfusión intravenosa, agujas, catéteres, jeringas) con el cisplatino. El cisplatino se descompone en una solución con bajo contenido de cloruro; la concentración de cloruro deberá ser como mínimo equivalente a un 0,45% de cloruro de sodio.

Los antioxidantes (como el metabisulfito sódico), bicarbonatos (bicarbonato sódico), sulfatos, fluorouracilo y paclitaxel pueden inactivar el cisplatino en sistemas de perfusión.

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con aquellos mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Antes de su apertura:
Viales de 50 ml y 100 ml: 2 años

Tras dilución en fluidos de perfusión descritos en la sección 6.6:
La inyección de cisplatino permanece estable durante 24 horas a temperatura ambiente de 20-25 ºC. La solución diluida debe protegerse de la luz. No conservar las soluciones diluidas en la nevera o el congelador.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución diluida debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo de almacenamiento de la solución lista para su uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del manipulador; además, la dilución debe llevarse a cabo en condiciones asépticas validadas y controladas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C. No refrigerar o congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Si la solución no es clara o se ha formado un precipitado insoluble, no deberá utilizarse el producto.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Para las precauciones de conservación del medicamento después de diluirlo, consulte la sección 6.3.
No refigere o congele las soluciones diluidas.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El vial contiene 50 ml o 100 ml de concentrado para solución para perfusión.

Cisplatino Pharmacia se presenta en viales de 50 ml o 100 ml de vidrio Tipo I con tapón de caucho de clorobutilo (libre de látex), cápsula de aluminio y tapón de plástico "flip-off".

Puede que solamente estén comercializados algunos de los tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación y eliminación del producto

Consulte las directrices locales para agentes citotóxicos.

Del mismo modo que con todos los productos antineoplásicos, se requiere precaución en el procesamiento de cisplatino. La dilución debe realizarse en condiciones asépticas en una caja de protección y debe llevarla a cabo personal formado en un área específicamente prevista para ello. Si no está disponible ninguna caja de protección, el equipo deberá complementarse con una máscara y guantes de protección. Deberán extremarse las precauciones para evitar el contacto con la piel y las membranas mucosas. En caso de contacto con la piel, lavar con agua y jabón inmediatamente. En los casos de contacto cutáneo se han observado hormigueos, quemaduras y enrojecimiento. En caso de contacto con las membranas mucosas, éstas deben aclararse con agua abundante. Tras la inhalación, se ha notificado disnea, dolor torácico, irritación de la garganta y náuseas.

En caso de vertido, el personal debe ponerse guantes y limpiar el material contaminado con una esponja guardada en la zona para este fin. Lavar el área dos veces con agua. Depositar las soluciones y las esponjas en una bolsa de plástico y sellarla.

Las mujeres embarazadas deben evitar el contacto con citostáticos.

El material de desecho orgánico y el vómito deben desecharse con cuidado.

Si la solución está turbia o se observa un depósito que no se disuelve, debe desecharse el vial.
Los viales dañados deben considerarse y tratarse con las mismas precauciones que los residuos contaminados. Los residuos contaminados deben depositarse en contenedores de residuos específicos para ello. Ver sección "Eliminación".

Preparación para la administración intravenosa
Tome la cantidad de solución necesaria del frasco y dilúyala con al menos 1 litro de las soluciones siguientes:

- cloruro de solio al 9 mg/ml (0.9%);
- mezcla de cloruro de sodio al 9 mg/ml (0,9%)/ glucosa 50 mg/ml (5%) (1:1), (concentraciones

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

finales resultantes: cloruro de sodio al 4,5 mg/ml (0,45%), glucosa al 25 mg/ml (2,5%));
- cloruro de sodio al 9 mg/ml (0,9%) y manitol al 18,75 mg/ml (1,875%) para inyección;
- cloruro de sodio al 4,5 mg/ml (0,45%), glucosa al 25 mg/ml (2,5%) y manitol al 18,75 mg/ml (1,875%), para inyección.

Mire siempre la inyección antes de su uso. Sólo deben administrarse soluciones claras y sin partículas visibles.

NO lo ponga en contacto con material para inyecciones que contenga aluminio.
NO lo administre sin diluir.

Para consultar la estabilidad química y física en el uso de las soluciones sin diluir, ver sección 6.3.

Solo para uso único. Cualquier producto no utilizado debe eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales.

Eliminación
Todos los materiales utilizados para la preparación y la administración, o los que hayan entrado en contacto con cisplatino de cualquier modo, deben eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales de citotóxicos. Los restos de medicamentos y los materiales utilizados para la preparación y la administración deben destruirse según los procedimientos hospitalarios estándar aplicables a agentes citotóxicos.Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales para agentes citotóxicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pharmacia Nostrum, S.A.
Avda. de Europa 20B
Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas, Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

62107

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

22 Junio 1998 / Junio 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2023

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios