



FICHA TÉCNICA	
AR 412 ANEXO 049 V00	
Nombre del producto	CISPLATINO INYECTABLE 50 mg/50 mL
Nombre genérico	CISPLATINO
Registro Sanitario	INVIMA 2021M-0013884-R1
Titular Registro Sanitario	ROPSOHN THERAPEUTICS S.A.S.
Fabricante	NAPROD LIFE SCIENCES PVT. LTD
Composición	Cada VIAL contiene CISPLATINO 50 mg
Indicaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de testículos avanzado o con metástasis • Cáncer de ovario avanzado o con metástasis • Carcinoma de vejiga avanzado o con metástasis • Carcinoma escamoso de cabeza y cuello avanzado o con metástasis • Carcinoma de pulmón no microcítico avanzado o con metástasis • Carcinoma de pulmón microcítico avanzado o con metástasis • Carcinoma de cuello uterino en combinación con otros antineoplásicos o con radioterapia En monoterapia o terapia combinada.
Vía de administración	Intravenosa
Forma farmacéutica	Solución Inyectable
pH (20 °C)	3,5 - 6,5
Osmolaridad (mOsmol/L)	No aplica
Presentación comercial	Caja por un frasco de vidrio tipo I ámbar, agrafe de aluminio y tapón de caucho por x 50 mL + inserto
Condición de venta	Con formula facultativa
Dosificación	<p>Según criterio médico.</p> <p>Nota: Las agujas o equipos intravenosos que contengan piezas de aluminio que puedan entrar en contacto con Cisplatino, no deben ser utilizados para la preparación o administración. El aluminio reacciona con Cisplatino, causando la formación de precipitado y una pérdida de potencia.</p> <p>Tumores Testiculares Metastásicos La dosis usual de Cisplatino para el tratamiento de cáncer testicular en combinación con otros agentes quimioterapéuticos aprobados, es de 20 mg/m² IV al día durante 5 días por ciclo.</p> <p>Tumores Metastásicos de Ovario La dosis usual de Cisplatino para el tratamiento de los tumores metastásicos de ovario en combinación con Ciclofosfamida es de 75 a 100 mg/m² IV por ciclo una vez cada 4 semanas (DÍA 1). La dosis de Ciclofosfamida cuando se utiliza en combinación con Cisplatino es de 600 mg/m² IV una vez cada 4 semanas (DÍA 1). En la terapia de combinación, Cisplatino y Ciclofosfamida, se administran de forma secuencial. Como un agente único, Cisplatino debe ser administrado a una dosis de 100 mg/m² IV por ciclo una vez cada 4 semanas.</p> <p>Cáncer de Vejiga Avanzado Cisplatino debe ser administrado como un agente único a una dosis de 50 a 70 mg/m² IV por ciclo una vez cada 3 a 4 semanas, dependiendo del grado de exposición antes de la terapia de radiación y/o quimioterapia previa. Para los pacientes altamente pretratados, se recomienda una dosis inicial de 50 mg/m² por ciclo repetido cada 4 semanas. Cisplatino debe ser administrado como un agente único a una dosis de 50 a 70 mg/m² IV por ciclo una vez cada 3 a 4 semanas, dependiendo del grado de exposición antes de la terapia de radiación y/o quimioterapia previa. Para los pacientes altamente pretratados, se recomienda una dosis inicial de 50 mg/m² por ciclo repetido cada 4 semanas.</p>

Dosificación	<p>Todos los pacientes</p> <p>Se recomienda tratamiento previo de hidratación con 1 a 2 litros de líquido de infusión entre 8 y 12 horas antes de una dosis de Cisplatino. El fármaco se diluye entonces en 2 litros de Dextrosa 5% en 1/2, ó 1/3 de solución salina normal que contiene 37,5 g de Manitol, y se administra en una infusión durante un periodo de 6 a 8 horas. Si la solución diluida no va a ser usada durante el término de 6 horas, protegerla de la luz.</p> <p>No diluir Cisplatino sólo en Dextrosa 5%.</p> <p>La hidratación y diuresis adecuadas deben mantenerse durante las siguientes 24 horas.</p> <p>Un ciclo de repetición de Cisplatino no debe administrarse hasta que la creatinina sérica sea inferior a 1,5 mg / 100 mL y/o el BUN esté por debajo de 25 mg / 100 mL. Un ciclo de repetición no se debe administrar hasta que los elementos circulantes de la sangre estén en un nivel aceptable (plaquetas \geq 100.000/mm³, leucocitos \geq 4.000/mm³). Las dosis posteriores de Cisplatino no deben administrarse hasta que un análisis de audiometría indique que la agudeza auditiva se encuentra dentro de los límites normales.</p>
Peso promedio/Vol. de llenado	50,0 mL- 55,0 mL.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al medicamento o a otros compuestos que contengan platino, daño renal severo o auditivo, depresión de la medula ósea, embarazo e infecciones generalizadas.
Precauciones y advertencias	<p>Cisplatino reacciona con el aluminio metálico. Deben evitarse las agujas, catéteres, jeringas y todos los materiales para administración intravenosa que contengan aluminio. Debe ser administrado bajo supervisión de un médico cualificado en oncología con experiencia en el uso de quimioterapia antineoplásica con equipo de soporte necesario para el control de las reacciones anafilácticas. La solución para perfusión no debe mezclarse con otros fármacos o aditivos. Cisplatino ha demostrado ser ototóxico, nefrotóxico y neurotóxico acumulativo. La toxicidad causada por cisplatino puede incrementarse por el uso combinado con otros medicamentos que son tóxicos para dichos órganos o sistemas. Antes, durante y después de la administración con cisplatino, deben determinarse los siguientes parámetros de las funciones de los órganos: función renal, función hepática, función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos y trombocitos), electrolitos en suero (calcio, sodio, potasio, magnesio). Estas determinaciones deben repetirse cada semana durante toda la duración del tratamiento con cisplatino.</p> <p>La repetición de la administración de cisplatino debe retrasarse hasta que los siguientes parámetros muestren valores normales: Creatinina sérica < 130 μmol/l (1,5 mg/dl) Urea < 25 mg/dl Número de leucocitos > 4.000/μl (> 4.0 x 10⁹/l) Número de plaquetas > 100.000/μl (> 100 x 10⁹/l) Audiograma: resultados dentro de la normalidad. Cisplatino causa nefrotoxicidad acumulada grave. Una diuresis de 100 ml/hora o superior tenderá a minimizar la nefrotoxicidad del cisplatino. Esto puede conseguirse mediante hidratación previa con 2 litros de una solución intravenosa adecuada y una hidratación posterior al cisplatino similar (se recomienda 2.500ml/m²/24 horas). Si la hidratación intensa es insuficiente para mantener una diuresis suficiente, podrá administrarse 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, que pueden ser irreversibles y manifestarse por parestesia, arreflexia, pérdida de la propiocepción y sensación de vibraciones. También se ha descrito una pérdida de la función motora.</p> <p>Deberá realizarse una exploración neurológica a intervalos periódicos, y extremarse la precaución en los pacientes con neuropatía periférica no producida por cisplatino. Antes de cada ciclo debe establecerse la ausencia de síntomas de neuropatía periférica. Se ha observado ototoxicidad, que se manifiesta por tinnitus y/o pérdida de audición en el intervalo de alta frecuencia (de 4.000 a 8.000 Hz). En ocasiones puede producirse una reducción de la capacidad para oír el tono de una conversación. El efecto ototóxico puede ser más pronunciado en los niños que reciben cisplatino. La pérdida de audición puede ser unilateral o bilateral, y suele ser más frecuente e intensa con las dosis repetidas; sin embargo, rara vez se han descrito casos de sordera después de la dosis inicial de cisplatino. La ototoxicidad puede incrementarse con la irradiación craneal simultánea previa y puede estar relacionada con la concentración plasmática máxima de cisplatino. Se desconoce si la ototoxicidad inducida por cisplatino es reversible. Deberá realizarse una supervisión minuciosa mediante audiometría antes del inicio del tratamiento y antes de las dosis posteriores de cisplatino.</p>

<p>Precauciones y advertencias</p>	<p>También se han descrito casos de toxicidad vestibular. Como sucede con otros productos basados en platino, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, que en la mayoría de los casos se dan durante la perfusión y precisan su suspensión y un tratamiento sintomático adecuado. Se han descrito reacciones cruzadas, en algunos casos mortales, con todos los compuestos con platino. Se han observado reacciones anafilactoides a cisplatino. Estas reacciones pueden controlarse mediante la administración de antihistamínicos, adrenalina y/o glucocorticoides. La fórmula hematológica y la función hepática deberán controlarse a intervalos periódicos.</p>
<p>Reacciones adversas</p>	<p>Nefrotoxicidad: Insuficiencia renal relacionada con la dosis y acumulación, incluyendo falla renal aguda, es la principal toxicidad de Cisplatino. Los pacientes ancianos pueden ser más susceptibles a la nefrotoxicidad. Deterioro de la función renal se ha asociado con daño renal tubular.</p> <p>Ototoxicidad: Ototoxicidad ocurre en pacientes tratados con una dosis única de Cisplatino 50mg/m², y se manifiesta por tinnitus y/o pérdida de la audición en el rango de alta frecuencia (4000 a 8000 Hz). Puede ocurrir ocasionalmente, disminución de la capacidad de escuchar los tonos de conversación normales. La ototoxicidad puede llegar a ser más severa en los pacientes que están siendo tratados con otros fármacos con potencial nefrotóxico.</p> <p>Hematológicas: Mielosupresión, anemia, leucopenia y trombocitopenia, neutropenia. Gastrointestinal: Náuseas, vómito, anorexia.</p> <p>Neurotoxicidad: Neurotoxicidad, usualmente caracterizada por neuropatía periférica, pérdida del gusto, convulsiones, calambres musculares, dolor, contracciones dolorosas e involuntarias del músculo esquelético de aparición súbita y de corta duración.</p> <p>Toxicidad ocular: Neuritis óptica, papiledema, ceguera cerebral, alteración de la percepción del color por pérdida de la discriminación del color, particularmente en el eje azul - amarillo, pigmentación irregular de la retina en el área macular.</p> <p>Reacciones Anafilácticas: Edema facial anafiláctico, sibilancias, taquicardia e hipotensión a los pocos minutos de la administración del fármaco.</p> <p>Hepatotoxicidad: Elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas, especialmente SGOT, así como la bilirrubina.</p> <p>Otros: Toxicidad vascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, microangiopatía trombótica, arteritis cerebral, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipokalemia e hipofosfatemia, hiperuricemia, anormalidades cardíacas, hipo, amilasa sérica elevada, rash, alopecia, malestar general, astenia, deshidratación, toxicidad local de tejidos blandos, celulitis en tejido, fibrosis y necrosis.</p>
<p>Interacciones</p>	<p>Los niveles plasmáticos de agentes anticonvulsivantes pueden llegar a ser subterapéuticos en la terapia con Cisplatino. Hay una pérdida total de Cisplatino en 30 minutos a temperatura ambiente cuando se mezcla con Metoclopramida y Metabisulfito Sódico en concentraciones equivalentes a las que serían encontradas en mezcla con una formulación comercial de Metoclopramida.</p> <p>Se ha sabido que Cisplatino y el Bisulfito de sodio reaccionan químicamente.</p> <p>Tales antioxidantes podrían inactivar el Cisplatino antes de la administración si están presentes en los fluidos intravenosos.</p>
<p>Uso en fertilidad, embarazo y lactancia</p>	<p>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. Cisplatino no debe usarse durante la lactancia a menos que los clínicos consideren el que en un paciente individualmente el riesgo está justificado. Se deberán adoptar medidas adecuadas para evitar el embarazo durante el tratamiento con cisplatino y durante al menos los 6 meses posteriores.</p> <p>Lactancia: Cisplatino se excreta en la leche materna. La lactancia está contraindicada durante el tratamiento con cisplatino.</p> <p>Fertilidad: Se recomienda realizar una consulta con un genetista si los pacientes desean tener hijos después de finalizar el tratamiento. Puesto que el tratamiento con cisplatino puede causar infertilidad irreversible, se recomienda que los hombres que desean concebir en el futuro soliciten asesoramiento sobre la crioconservación de su esperma antes del tratamiento.</p> <p>Contracepción en hombres y mujeres: Los pacientes de ambos sexos deberán utilizar medidas contraceptivas efectivas durante el tratamiento con cisplatino y hasta 6 meses después de finalizarlo.</p>

Efectos teratogénicos, carcinogénicos y mutagénicos	<p>Potencial carcinógeno: En humanos, en casos aislados, la aparición de leucemia aguda ha coincidido con el uso de cisplatino, que en general se asoció a otros agentes leucemógenos.</p> <p>Potencial mutagénico: Cisplatino es un mutágeno bacteriano que causa aberraciones cromosómicas en cultivos de células animales. Es posible que se produzca carcinogénesis, si bien no se ha demostrado.</p> <p>Potencial teratogénico: Cisplatino es teratogénico y embriotóxico en los ratones. En ratas hembra cisplatino indujo cambios morfológicos en los ovarios, causando infertilidad reversible y parcial. Estudios en ratas han mostrado que la exposición durante el embarazo produce tumores en la descendencia del adulto.</p>
Efectos sobre la capacidad de conducir o manipular máquinas	<p>No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, el perfil de reacciones adversas (sistema nervioso central y sentidos especiales) puede tener una influencia ligera o moderada en la capacidad de los pacientes para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que sufran estas reacciones adversas (p. ej., somnolencia o vómitos) deben evitar conducir y utilizar máquinas.</p>
Sobredosis y toxicidad	<p>Se debe tener precaución para evitar una sobredosis inadvertida con Cisplatino. La sobredosis aguda con este fármaco puede provocar insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hipoacusia, toxicidad ocular (incluyendo el desprendimiento de la retina), mielosupresión significativa, náuseas y vómitos intratables y/o neuritis. Además, puede ocurrir la muerte luego de una sobredosis.</p>
Manejo por intoxicación	<p>No se conocen antidotos para neutralizar la sobredosis de Cisplatino. La hemodiálisis, incluso cuando se inicia cuatro horas después de la sobredosificación, parece tener poco efecto sobre la eliminación de platino del organismo debido a la unión a proteínas rápida y en alto grado de Cisplatino.</p> <p>El manejo de la sobredosis debe incluir medidas generales de apoyo para sostener al paciente a través de cualquier período de toxicidad que pueda ocurrir.</p>
Farmacodinamia	<p>Cisplatino es un agente antineoplásico con propiedades bioquímicas similares a los agentes alquilantes bifuncionales. El fármaco inhibe la síntesis de ADN produciendo enlaces cruzados dentro y entre las cadenas de ADN. Las síntesis de proteínas y ARN también son inhibidas en menor medida. Cisplatino no parece ser específico en el ciclo de la célula.</p>
Farmacocinética	<p>Absorción/Distribución: Las concentraciones plasmáticas del compuesto original, Cisplatino, disminuyen mono exponencialmente con una vida media de aproximadamente 20 a 30 minutos después de administraciones en bolo de dosis de 50 ó 100 mg/m². La disminución monoexponencial y vida media plasmática de aproximadamente 0,5 horas, también se ven después de las infusiones de 2 horas ó 7 horas de 100 mg/m². Después de esto, el clearance total corporal y el volumen de distribución en el estado estacionario para el Cisplatino son alrededor de 15 a 16 L/h/m² y 11 a 12 L/h/m², respectivamente.</p> <p>Cisplatino no se une instantánea y reversiblemente a las proteínas plasmáticas, que es característico de la unión fármaco-proteína normal. Sin embargo, el Platino del Cisplatino, pero no Cisplatino en sí, se une a varias proteínas plasmáticas, incluyendo albúmina, transferrina y gamma globulina. Tres horas después de la administración en bolo y dos horas después del final de una infusión de tres horas, el 90% del Platino plasmático está unido a proteínas. Los complejos entre la albúmina y el Platino del Cisplatino no se disocian en una medida significativa y se elimina lentamente con una vida media mínima cinco días o más. Después de una dosis de Cisplatino de 20 a 120 mg/m², las concentraciones de Platino son más altas en el hígado, próstata y riñón; algo menor en vejiga, músculos, testículos, páncreas y bazo, y más bajas en el intestino, glándulas suprarrenales, corazón, pulmón, cerebro y el cerebelo.</p> <p>Metabolismo: Debido a la estructura química de los átomos de Cloro de Cisplatino, están más sujetos a reacciones de desplazamiento químico por nucleófilos, tales como agua o grupos sulfhidrilo, que al metabolismo catalizado por enzimas. A pH fisiológico, las especies moleculares predominantes son Cisplatino y monohidroxi monocloro cis-diamino Platino (II) en concentraciones casi iguales. Este último, combinado con el posible desplazamiento directo de los átomos de Cloro por grupos sulfhidrilo de los aminoácidos o las proteínas, favorece la inestabilidad del Cisplatino en fluidos biológicos. Las proporciones de Cisplatino respecto al Platino total libre en el plasma, varían considerablemente entre pacientes y rango desde 0,5 hasta 1,1 después de una dosis de 100 mg/m².</p> <p>El Platino está presente en los tejidos durante 180 días después de la última administración. Con excepción de los tumores intracerebrales, las concentraciones de Platino en los tumores son generalmente algo menores que las concentraciones en el órgano donde se encuentra localizado el tumor. Diferentes sitios de metástasis en el mismo paciente pueden tener diferentes concentraciones de Platino. Las metástasis hepáticas tienen las concentraciones de Platino más altas, pero éstas son similares a las de un hígado normal.</p>

Farmacocinética	<p>Eliminación: Las concentraciones máximas de Platino en los glóbulos rojos se alcanzan entre 90 a 150 minutos después de una dosis de 100 mg/m² de Cisplatino y desciende de forma bifásica con una vida media final de 36 a 47 días. En un rango de dosis de 40 a 140 mg/m² de Cisplatino, administrada en bolo o en infusiones, con duración de 1 a 24 horas, del 10% a aproximadamente 40% del Platino administrado se excreta en orina en 24 horas. Después de cinco días de la administración de una dosis de 40 a 100 mg/m² administrada en forma rápida, infusiones de 2 a 3 horas, ó de 6 a 8 horas, cerca del 35% a 51% del Platino dosificado se excreta en la orina.</p> <p>Luego de la administración diaria de 20, 30 ó 40 mg/m² durante 5 días, se encontraron en orina valores similares, de un 14% a un 30% de Platino. Sólo un pequeño porcentaje del Platino administrado se excreta 24 horas después de la infusión y la mayor parte del Platino se excreta en las primeras horas. Durante la primera hora luego de la administración de 50 mg/m², un 13% a 17% del Cisplatino sin metabolizar, es excretado en orina.</p> <p>El clearance renal de Cisplatino supera al clearance de creatinina, con valores de 62 y 50 mL/min/m², respectivamente, después de la administración de 100 mg/m² en infusiones de 2 horas ó 6 a 7 horas. El clearance renal del Platino libre también supera la tasa de filtración glomerular indicando que el Cisplatino u otras moléculas que contienen Platino son activamente secretadas por los riñones. El clearance renal del Platino libre no es lineal, es variable y dependiente de la dosis, del flujo urinario y de la variabilidad individual en el período de secreción activa y la posible reabsorción tubular. Existe un potencial para la acumulación de concentraciones plasmáticas de Platino ultrafiltrable siempre que el Cisplatino es administrado diariamente, pero no cuando se administra de forma intermitente. No existe una relación significativa entre el clearance renal del Platino libre o de Cisplatino y el clearance de creatinina.</p>
Vida útil	Dos (2) años a partir de su fecha de fabricación.
Condiciones de almacenamiento	Almacenar a temperatura inferior a 30°C en un lugar protegido de la luz, en el envase y empaque original.