

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PlatiCept 50 mg polvo para solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 50 mg de cisplatino.

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene 177 mg (7,7 mmol) de sodio por vial.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

PlatiCept está indicado como terapia paliativa en los siguientes tipos de tumores:

Tumores testiculares metastásicos: en terapia de combinación establecida con otros quimioterápicos, en pacientes con tumores testiculares metastásicos ya sometidos a cirugía y/o radioterapia.

Tumores de ovario metastásicos: en terapia de combinación establecida con otros quimioterápicos, en pacientes con tumores de ovario metastásicos ya sometidos a cirugía y/o radioterapia. Cisplatino como fármaco único está indicado como terapia secundaria en pacientes con tumores ováricos metastásicos refractarios a la quimioterapia estándar, y que no han recibido previamente cisplatino.

Cáncer avanzado de vejiga: cisplatino está indicado como fármaco único en el caso de pacientes con cáncer de células transicionales de vejiga, que no es posible controlar con tratamientos locales tales como cirugía y/o radioterapia.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello: en terapia de combinación establecida con otros quimioterápicos, además de la cirugía y/o radioterapia apropiadas.

Carcinoma de pulmón (microcítico y no microcítico): en terapias de combinación establecidas con otros quimioterápicos o además de la cirugía y/o radioterapia apropiadas. Una terapia de combinación establecida para el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico avanzado es la de cisplatino con paclitaxel.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Tumores testiculares metastásicos: La dosis habitual de PlatiCept para el tratamiento de tumores testiculares metastásicos en combinación con otros quimioterápicos es de 20 mg/m² al día por vía intravenosa (IV) durante 5 días cada 3 semanas durante un mínimo de 3 ciclos.

Tumores de ovario metastásicos: La dosis habitual de PlatiCept para el tratamiento de tumores ováricos metastásicos en combinación con otros quimioterápicos es de 75-100 mg/m² por vía intravenosa una vez cada 3-4 semanas durante un mínimo de 4 ciclos.

En monoterapia, PlatiCept deberá ser administrado a una dosis de 100 mg/m² por vía intravenosa cada 4 semanas.

Cáncer de vejiga avanzado: PlatiCept deberá ser administrado como agente único a dosis de 50-70 mg/m² por vía intravenosa una vez cada 3 a 4 semanas, en función de la cuantía de la exposición previa a radioterapia y/o quimioterapia. En el caso de pacientes intensamente pretratados, se recomienda una dosis inicial de 50 mg/m² cada 4 semanas.

Carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello: La dosis habitual de PlatiCept para el tratamiento de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, en combinación con otros agentes quimioterápicos autorizados, es de 60-100 mg/m² por vía intravenosa una vez cada 3 semanas.

Carcinoma de pulmón (microcítico y no microcítico): La dosis habitual de PlatiCept para el tratamiento del carcinoma de pulmón en combinación con otros agentes quimioterápicos autorizados, es de 60-100 mg/m² por vía intravenosa una vez cada 3 a 4 semanas.

Una combinación eficaz para el tratamiento de carcinoma de pulmón no microcítico avanzado incluye paclitaxel y cisplatino a las dosis siguientes: paclitaxel 175 mg/m² durante un período de 3 horas seguido de 80 mg/m² de cisplatino con un intervalo de 3 semanas entre ciclo.

Forma de administración

Los viales de PlatiCept 50 mg deben reconstituirse con 50 ml de solución cloruro sódico para inyección 9 mg/ml (0,9%) ó 50 ml de agua para inyección. Cada mililitro de la solución reconstituida contiene 1 mg de cisplatino (1 mg/ml). La solución reconstituida debe ser una solución clara e incolora.

Después de hacer la reconstitución, la solución de PlatiCept deberá ser utilizada por vía intravenosa y deberá administrarse por infusión intravenosa.

NOTA: No se utilizarán para la preparación o para la administración intravenosa agujas o material que contengan partículas de aluminio que pudieran entrar en contacto con PlatiCept. El aluminio reacciona con PlatiCept, produciéndose un precipitado y pérdida de potencia.

Cuando se administra cisplatino conviene tener en cuenta las siguientes normas:

1. Cisplatino debe administrarse en una solución intravenosa que contenga cloruro sódico 0,3% (3 mg/ml) como mínimo. Esta concentración es esencial para mantener la estabilidad de cisplatino en solución intravenosa.

2. Insuficiencia renal: la insuficiencia renal es dosis-dependiente y acumulativa. Se ha observado en el 28-36% de los pacientes tratados con una dosis única de 50 mg/m² y se hace más prolongada y grave tras la repetición de ciclos de tratamiento. 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 intravenosa apropiada, e hidratación similar después de cisplatino (se recomiendan 2.500 ml/m²/24 horas). Si la hidratación no es capaz de inducir o mantener una excreción urinaria adecuada, es aconsejable la administración de un diurético osmótico (manitol).

Antes de iniciar un nuevo tratamiento con PlatiCept deberá comprobarse que la función renal se ha normalizado.

3. Han sido administradas dosis de 60 mg/m² sin peligro, sobre 1-2 horas: Dosis superiores a 60 mg/m² se administrarán sobre 6-8 horas o el tiempo adecuado con líquido suficiente como para mantener una excreción urinaria adecuada durante y después de la administración.

4. La administración de cisplatino se asocia con alteraciones electrolíticas, incluso hipomagnesemia sintomática. Por ello, es recomendable el control de los electrolitos séricos, antes, durante y después de los ciclos de tratamiento de cisplatino.

No se darán nuevos ciclos hasta que la creatinina sérica esté por debajo de 1,5 mg/100 ml, y el BUN por debajo de 25 mg/100ml, las plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$, leucocitos $\geq 4.000/\text{mm}^3$ y las pruebas audiométricas dentro de los límites normales.

De la misma forma que con otras sustancias potencialmente tóxicas, deben guardarse las debidas precauciones al manipular la solución de cisplatino. Pueden aparecer reacciones cutáneas asociadas a una exposición accidental a cisplatino. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de cisplatino entra en

contacto con la piel o las mucosas, hay que lavar inmediatamente la zona expuesta con abundante agua y jabón.

Cuando PlatiCept se administre en combinación con otros medicamentos, consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de estos medicamentos para sus instrucciones de administración.

4.3. Contraindicaciones

Cisplatino está contraindicado en:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con insuficiencia renal. Pacientes con deshidratación (se requiere hidratación antes y después de la administración de cisplatino para prevenir una disfunción renal grave. Pacientes con mielosupresión. Pacientes con deterioro auditivo. Pacientes con neuropatía causada por cisplatino. Pacientes que estén en periodo de lactancia (ver la sección 4.6).
- En combinación con vacunas atenuadas, incluida la vacuna de la fiebre amarilla (ver sección 4.5).
- En el inicio de un nuevo tratamiento anticonvulsivo con fenitoína.

La nefrotoxicidad, neurotoxicidad y ototoxicidad son acumulativas. Debe tenerse en cuenta la preexistencia de estos trastornos.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

PlatiCept deberá administrarse bajo la supervisión de un médico experimentado en la utilización de quimioterapia antineoplásica. La enfermedad causal y sus complicaciones sólo podrán ser debidamente tratadas si se dispone de un diagnóstico adecuado y de facilidades de tratamiento.

Nefrotoxicidad

PlatiCept produce nefrotoxicidad acumulativa que puede potenciarse por antibióticos aminoglucósidos. Es necesario determinar la creatinina sérica, BUN, aclaramiento de creatinina, así como los niveles de magnesio, sodio, potasio y calcio antes de iniciar la terapia y previamente a cada ciclo. A las dosis recomendadas, PlatiCept no debe administrarse con una frecuencia superior a la de una vez cada 3 a 4 semanas (ver sección 4.8). Debe retrasarse la repetición del tratamiento de cisplatino hasta que los siguientes parámetros muestren de nuevo valores normales: creatinina sérica < 130 $\mu\text{mol/l}$ (1,5 mg/dl); urea < 25 mg/dl; número de leucocitos > 4.000/ μl (> 4,0 x 10⁹/l); y plaquetas > 100.000/ μl (> 100 x 10⁹/l).

La insuficiencia renal dosis-dependiente y acumulativa, incluyendo fallo renal agudo, es la principal toxicidad limitante de dosis. Se ha observado toxicidad renal en el 28-36 % de los pacientes tratados con una dosis única de 50 mg/m². Los primeros signos aparecen durante la segunda semana tras la administración de la dosis, y se manifiestan por elevaciones en el BUN y creatinina, ácido úrico sérico y/o disminución del aclaramiento de creatinina. La toxicidad renal se hace más prolongada y grave tras la repetición de ciclos de tratamiento. Antes de iniciar un nuevo tratamiento con PlatiCept deberá comprobarse que la función renal se ha normalizado.

La alteración de la función renal se asocia con la lesión del túbulo renal. La perfusión de PlatiCept de 6 a 8 horas, por hiperhidratación intravenosa y manitol, puede reducir la nefrotoxicidad. No obstante, puede aparecer nefrotoxicidad aun después de utilizar estos procedimientos.

Hiperuricemia:

Se ha descrito hiperuricemia con una frecuencia similar al aumento de BUN y creatinina sérica. Es más acusada con dosis superiores a 50 mg/m² y los niveles máximos de ácido úrico aparecen generalmente entre los días 3-5 de la administración de la dosis. El tratamiento de la hiperuricemia con alopurinol resulta efectivo en la reducción de los niveles de ácido úrico.

Neuropatías

Se han descrito neuropatías graves generalmente en pacientes tratados con una dosis o frecuencia superior a la recomendada. Estas neuropatías pueden ser irreversibles y se manifiestan como parestesias con distribución en “guante-calcetín”, arreflexia, y pérdida de sensibilidad propioceptiva y vibratoria. También

se ha descrito la pérdida de función motora (ver sección 4.8). Se deben tomar precauciones especiales en pacientes con neuropatía periférica no causada por cisplatino.

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

Pérdida de las funciones cerebrales vitales (incluyendo un informe de complicaciones cerebrovasculares agudas, arteritis cerebral, oclusión de la arteria carótida y encefalopatía).

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

Ototoxicidad

La disminución auditiva inducida por cisplatino puede ser grave en niños y ancianos (ver sección 4.4). Se manifiesta por tinnitus y/o pérdida de las frecuencias auditivas elevadas y ocasionalmente sordera. Se ha observado ototoxicidad en hasta el 31% de los pacientes tratados con una dosis única de 50 mg/m² de PlatiCept, que se manifiesta por tinnitus y/o pérdida de audición en las frecuencias altas (4.000 a 8.000 Hz). 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 PlatiCept se ha descrito sordera.

La ototoxicidad puede potenciarse por irradiación craneal previa o simultánea y puede estar relacionada con la concentración plasmática máxima de PlatiCept. No está claro si la ototoxicidad inducida por cisplatino es reversible. Debido a que la ototoxicidad es acumulativa, deben realizarse pruebas audiométricas antes y durante el tratamiento (ver sección 4.8).

Reacciones alérgicas

Se han comunicado reacciones anafilácticas con cisplatino, que incluyen edema facial, broncoconstricción, taquicardia e hipotensión. Estas reacciones aparecieron a los pocos minutos de la administración, en pacientes previamente expuestos a cisplatino, y se han utilizado para su tratamiento adrenalina, corticosteroides y antihistamínicos.

Potencial carcinógeno

Neoplasias benignas y malignas (incluidos quistes y pólipos)

En raras ocasiones, se ha descrito el desarrollo de leucemia aguda coincidiendo con el uso de cisplatino. En estos casos, cisplatino estaba siendo administrado con otros agentes leucemógenos (ver sección 4.8).

El cisplatino aumenta el riesgo de leucemia secundaria. El riesgo de leucemia secundaria es dosis dependiente y no relacionado con la edad y el sexo.

Teóricamente, es posible la carcinogénesis (en base al mecanismo de acción del cisplatino) pero no se ha demostrado.

Función hepática y fórmula hematológica

Periódicamente deben realizarse recuentos en sangre periférica, monitorización de la función hepática y exámenes neurológicos (ver sección 4.8).

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

El 25-30% de los pacientes tratados con PlatiCept presenta mielosupresión. Los nadires de plaquetas y leucocitos circulantes se presentan entre los días 18 y 23 (intervalo de 7,5 a 45), recuperándose la mayoría de los pacientes alrededor del día 39 (intervalo de 13 a 62). La leucopenia y trombocitopenia son más acusadas a dosis más elevadas (> 50 mg/m²). La anemia (descenso de 2 g hemoglobina/100 ml) aparece con la misma frecuencia y al mismo tiempo que la leucopenia y trombocitopenia.

La mielosupresión puede hacer que un paciente tratado con PlatiCept sea más susceptible a tener una infección y a pirexia. Las infecciones complicadas han causado la muerte de algunos pacientes. PlatiCept

tiene un efecto sensibilizante sobre los eritrocitos, produciendo en ocasiones, un resultado positivo en el test de Coombs directo de anemia hemolítica. No se ha establecido la incidencia, gravedad e importancia relativa de este efecto, en relación con otras toxicidades hematológicas, pero debe considerarse la posibilidad de un proceso hemolítico en cualquier paciente en tratamiento con cisplatino y que haya presentado un descenso inexplicable de hemoglobina. Los procesos hemolíticos revierten con la interrupción de la terapia.

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

Puede ocurrir una depresión de la médula ósea grave (incluyendo agranulocitosis y/o anemia aplásica) después de altas dosis de cisplatino.

Trastornos gastrointestinales

En la mayoría de los pacientes tratados con PlatiCept se producen vómitos y náuseas intensos, siendo ocasionalmente tan graves que precisen discontinuar el tratamiento. Las náuseas y vómitos se manifiestan, habitualmente, dentro de las 4 horas siguientes al inicio del tratamiento con una duración de hasta 24 horas. Vómitos, náuseas y/o anorexia de diferente intensidad, pueden mantenerse hasta una semana después de iniciado el tratamiento.

La aparición de náuseas y vómitos tardíos (comienzo o mantenimiento durante 24 horas o más después de la quimioterapia) se ha observado en pacientes que habían alcanzado el control emético total el día de la administración de la terapia con PlatiCept.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Generalmente, los niveles normales de electrolitos séricos, se recuperan con la administración suplementaria de electrolitos y tras la discontinuación del tratamiento con PlatiCept.

Trastornos oculares

La alteración en la percepción de los colores se manifiesta como pérdida en la discriminación del color, particularmente en el rango azul-amarillo. En el examen de fondo de ojo, la única evidencia es una pigmentación irregular en la retina del área macular.

Sólo se ha descrito un caso de neuritis retrobulbar unilateral con pérdida de la agudeza visual después de quimioterapia de combinación seguida de tratamiento con cisplatino.

Trastornos del sistema inmunológico

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

Puede requerirse tratamiento con antihistamínicos, epinefrina (adrenalina) y esteroides.

Reacciones en el lugar de la inyección

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 perfusión para detectar una posible infiltración durante la administración del medicamento. Actualmente se desconoce un tratamiento específico para las reacciones de la extravasación.

Anticoncepción

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

Información importante sobre alguno de los componentes de PlatiCept

Este medicamento contiene 177 mg (7,7 mmol) de sodio por vial, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los niveles plasmáticos de anticonvulsivantes pueden llegar a ser subterapéuticos durante la terapia con cisplatino. En un ensayo aleatorizado realizado en cáncer de ovario avanzado, la duración de la respuesta fue influenciada negativamente cuando se usó piridoxina con altretamina (hexametilmelamina) y cisplatino.

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

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

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

Excepto en pacientes que reciben dosis de cisplatino superiores a 60 mg/m², cuya secreción de orina es inferior a 1.000 ml por 24 horas, no debe aplicarse diuresis forzada con diuréticos del asa en vista de una posible lesión en las vías renales y ototoxicidad.

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

El uso simultáneo de medicamentos nefrotóxicos (p. ej. cefalosporinas, aminoglucósidos) u ototóxicos (p.ej. aminoglucósidos) puede potenciar los efectos tóxicos del cisplatino en los respectivos órganos. Se tomarán precauciones 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 secreción renal puede ser reducida.

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

Se ha demostrado que el tratamiento con cisplatino previo a una perfusión con paclitaxel puede reducir el aclaramiento de paclitaxel en un 70-75%.

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.

El cisplatino puede reducir la absorción de fenitoína con un menor control de la epilepsia cuando la fenitoína se administra como tratamiento habitual. Durante la terapia con cisplatino está estrictamente contraindicado el inicio de un nuevo tratamiento anticonvulsivante con fenitoína.

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

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil y los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses tras finalizar el tratamiento con cisplatino. Se recomienda el asesoramiento genético si desea tener un hijo.

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

Embarazo

PlatiCept puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Deberá aconsejarse a las pacientes que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento. Si este medicamento se administra durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, se le advertirá acerca del potencial riesgo para el feto.

Se sospecha que el cisplatino causa graves defectos congénitos cuando se usa durante el embarazo.

PlatiCept no se debe usar durante el embarazo a menos que esté claramente justificado.

Lactancia

Cisplatino se excreta en la leche materna. Las pacientes en tratamiento con PlatiCept deben interrumpir la lactancia.

El cisplatino se ha encontrado en la leche de animales productores de leche. Está contraindicada la lactancia durante la terapia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

El perfil de efectos secundarios (sistema nervioso central y sentidos especiales) puede disminuir la habilidad de los pacientes para conducir y para utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

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

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas (>10%) con cisplatino fueron hematológicas (leucocitopenia, trombocitopenia y anemia), gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos y diarrea), trastornos del oído (deterioro auditivo), trastornos renales (insuficiencia 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 tratados con una dosis única de cisplatino; los efectos están generalmente relacionados con la dosis y son acumulativos. La ototoxicidad puede ser más grave en niños.

Las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), o muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla de reacciones adversas graves descritas durante la experiencia clínica o posterior a la comercialización (términos MedDRA).

Órgano o sistema	Frecuencia	Término de MedDRA
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Sepsis
	Desconocidas	Infecciones ^a
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Raras	Leucemia aguda
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Insuficiencia medular, trombocitopenia, leucopenia, anemia
	Desconocida	Anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacción anafiláctide ^b Rash, urticaria, eritema o prurito, fiebre
	Raras	Reacciones anafilácticas, Inmunosupresión
Trastornos endocrinos	Raras	Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética
	Muy raras	Secreción inadecuada de ADH
	Desconocidas	Aumento de la amilasa sanguínea
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hiponatremia
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia
	Raras	Hipercolesterolemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hipofosfatemia, tetania
	Muy raras	Concentraciones elevadas de hierro
	Desconocidas	Deshidratación, hiperuricemia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neurotoxicidad
	Raras	Convulsión, neuropatía periférica, leucoencefalopatía, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible
	Muy raras	Crisis
	Desconocidas	Accidente cerebrovascular, ictus hemorrágico, ictus isquémico, ageusia, arteritis cerebral, signo de Lhermitte, mielopatía, neuropatía autonómica
Trastornos oculares	Raras	Neuritis óptica retrobulbar, trastorno de los movimientos oculares, papiledema y ceguera cortical, visión borrosa y alteración en la percepción de los colores
	Desconocidas	Pigmentación retiniana
Trastornos del oído y del laberinto	Muy frecuentes	Ototoxicidad
	Frecuentes	Sordera y toxicidad vestibular combinadas con vértigo
	Raras	Pérdida de la capacidad para mantener una conversación

		normal
	Desconocidas	Tinnitus
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Arritmia, bradicardia, taquicardia
	Raras	Infarto de miocardio, hipertensión, enfermedad arterial coronaria grave
	Muy raras	Paro cardíaco
	Desconocidas	Trastorno cardíaco
Trastornos vasculares	Frecuentes	Flebitis, tromboembolismo venoso
	Raras	Hipertensión
	Muy raras	Isquemia cerebral o coronaria, deterioro de la circulación periférica asociada al síndrome de Raynaud
	Desconocidas	Microangiopatía trombótica (síndrome urémico hemolítico)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea, neumonía, insuficiencia respiratoria
	Desconocidas	Embolia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, náuseas, anorexia, diarrea
	Poco frecuentes	Coloración metálica de las encías
	Raras	Estomatitis
	Desconocidas	Hipo
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Disfunción hepática con niveles séricos elevados de transaminasas y bilirrubina que es reversible
	Raras	Niveles reducidos de albumina sérica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Eritema, úlcera de la piel, edema localizado y dolor
	Poco frecuentes	Alopecia
	Desconocidas	Erupción cutánea, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Desconocidas	Espamos musculares
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal ^c , trastornos de los túbulos renales
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Espermatogénesis y ovulación disfuncionales. Ginecomastia dolorosa.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Edema local y dolor, eritema, ulceración de la piel y flebitis.
	Desconocidas	Pirexia (muy frecuente), astenia, malestar, extravasación en el lugar de la inyección ^d
Exploraciones complementarias	Raras	Disminución de la albúmina en sangre

^a: Las complicaciones infecciosas han provocado la muerte en algunos pacientes.

^b : Los síntomas descritos para la reacción anafilactoide como edema facial (TP), sibilancias, broncoespasmo, taquicardia e hipotensión se incluirán entre paréntesis para la reacción anafilactoide en la tabla de frecuencia de las reacciones adversas.

^c : El aumento de BUN, creatinina y ácido úrico sérico y/o reducción del aclaramiento de la creatinina se incluyen en la insuficiencia renal.

^d : Toxicidad local de los tejidos blandos, incluidos celulitis tisular, fibrosis, necrosis (frecuente), dolor (frecuente), edema (frecuente) y eritema (frecuente) como consecuencia de extravasación.

4.9. Sobredosis

DEBEN TOMARSE PRECAUCIONES PARA EVITAR LA SOBREDOSIFICACIÓN ACCIDENTAL CON PLATICEPT.

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 antidotos probados para los casos de sobredosificación por PlatiCept. 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 PlatiCept a las proteínas. El tratamiento de la sobredosificación debe incluir medidas generales de soporte para el mantenimiento del paciente durante el período en el que pueden producirse manifestaciones tóxicas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos, compuestos del platino.
Código ATC: L01XA01.

PlatiCept (cisplatino) (cis-diaminodicloroplatino) es un complejo metálico pesado, que contiene un átomo central de platino rodeado por dos átomos de cloro y dos moléculas de amonio en posición cis. PlatiCept es soluble en agua o solución salina a 1 mg/ml.

Sus propiedades bioquímicas son similares a los agentes alquilantes bifuncionales y, por tanto, su mecanismo de acción produce fundamentalmente en el ADN enlaces cruzados inter- e intracatenarios. Aparentemente, es inespecífico del ciclo celular.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la inyección en bolus, o la infusión intravenosa de 2 a 7 horas de dosis de 50 a 100 mg/m², la vida media plasmática de cisplatino es de aproximadamente 30 minutos. Los ratios plasmáticos de cisplatino a platino total y libre (ultrafiltrable) oscilan de 0,5 a 1,1 tras una dosis de 100 mg/m².

Distribución

Cisplatino no tiene la unión instantánea y reversible a proteínas plasmáticas habitual; sin embargo, el platino del cisplatino se encuentra estrechamente unido a las proteínas plasmáticas. Estos complejos son de lenta eliminación con una vida media de 5 días o superior.

Metabolismo o Biotransformación

Tras la administración de dosis de cisplatino de 20 a 120 mg/m², las mayores concentraciones de platino se alcanzan en hígado, próstata y riñón, algo menores en vejiga, músculo, testículo, páncreas y bazo, y las más bajas en intestino, cápsulas suprarrenales, corazón, pulmón, cerebro y cerebelo. El platino permanece en tejidos hasta 180 días después de la última administración. Con la excepción de los tumores intracerebrales, las concentraciones del platino en los tumores son generalmente algo menores a las concentraciones en el órgano donde está localizado el tumor. Las diferentes localizaciones metastásicas en un mismo paciente pueden tener diferentes concentraciones de platino. Las metástasis hepáticas tienen las mayores concentraciones de platino, pero éstas son similares a las concentraciones de platino en el hígado sano.

Eliminación

Por encima de un rango de dosis, aproximadamente del 10% al 40% del platino administrado en inyección en bolus o en infusión de hasta 24 horas, es excretado en la orina de 24 horas. Los recuentos de platino en orina son similares después de una administración diaria durante cinco días consecutivos. El cisplatino intacto representa la mayoría de platino excretado en orina durante una hora de administración. El aclaramiento renal de cisplatino es superior al de creatinina. El aclaramiento renal de platino libre (ultrafiltrable) también excede al de creatinina, no es lineal y depende de la dosis, del flujo de orina y de la variabilidad individual en la secreción y reabsorción tubular. No hay correlación entre el aclaramiento renal del platino libre (ultrafiltrable) o cisplatino y el aclaramiento de creatinina. Existe la posibilidad de acumulación del platino libre (ultrafiltrable) en plasma cuando el cisplatino se administra siguiendo una pauta diaria, pero no cuando se administra de forma intermitente.

A pesar de que tras la administración de cisplatino el platino está presente en pequeñas concentraciones en bilis e intestino grueso, la excreción fecal de platino parece ser insignificante.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

PlatiCept es mutagénico en bacterias y produce alteraciones cromosómicas en cultivos tisulares de células animales.

Toxicidad de la reproducción: Fertilidad: La supresión gonadal que produce amenorrea o azoospermia puede ser irreversible y causar infertilidad definitiva. PlatiCept es teratogénico y embriotóxico en ratones.

PlatiCept es potencialmente carcinogénico en animales de laboratorio. 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cada vial de PlatiCept 50 mg contiene:

Manitol (E-421)
Cloruro sódico
Ácido clorhídrico

Este medicamento contiene 177 mg (7,7 mmol) de sodio por vial, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

6.2. Incompatibilidades

No se utilizarán para la preparación o administración intravenosa agujas o material que contengan aluminio que pudieran entrar en contacto con PlatiCept, ya que el aluminio reacciona con PlatiCept produciendo un precipitado y pérdida de potencia.

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

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

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Los viales de PlatiCept deben guardarse a temperatura ambiente. Las condiciones de conservación recomendadas de los viales cerrados aseguran la estabilidad del producto hasta la fecha de caducidad indicada en el envase.

La solución reconstituida es estable durante 12 horas a temperatura ambiente (25°C) en presencia de luz.

Una vez reconstituida en las siguientes soluciones, la solución debe conservarse a temperatura ambiente:

-Solución cloruro sódico para inyección 9 mg/ml (0,9%).

-Agua para inyección.

Al refrigerar la solución reconstituida, se forma un precipitado.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio ámbar de Tipo I.

Vial de 60 ml conteniendo polvo liofilizado con 50 mg de cisplatino.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Pueden darse reacciones dérmicas asociadas a la exposición accidental a cisplatino. Deberán utilizarse guantes de protección y tomar precauciones para evitar todo contacto con la piel y mucosas. Para minimizar el riesgo de exposición dérmica, llevar siempre guantes impermeables cuando se manipulen viales que contengan polvo de PlatiCept. Esto incluye todas las actividades de manipulación en clínicas, farmacias, almacenes e instalaciones de asistencia domiciliaria, incluyendo las realizadas durante el desempaquetado y la inspección, el transporte dentro de una instalación, y la preparación y administración de la dosis. En caso de contacto con piel o mucosas, se lavará inmediatamente el área afectada con agua y jabón.

Para la preparación de la solución para perfusión, debe evitarse cualquier instrumento que contenga aluminio y que pueda estar en contacto con el cisplatino (utensilios para perfusión intravenosa, agujas, catéteres, jeringas) (ver sección 6.2).

La preparación de la solución debe tener lugar en condiciones asépticas.

Los viales de 50 mg deben reconstituirse con 50 ml de solución cloruro sódico para inyección 9 mg/ml (0,9%) ó 50 ml de agua para inyección. Cada ml de la solución resultante contiene 1 mg de cisplatino. La solución reconstituida debe ser una solución clara e incolora.

Después de la reconstitución, la solución reconstituida debe ser administrada únicamente mediante infusión intravenosa como se describe en la sección 4.2 (Posología y forma de administración).

Sólo deben utilizarse soluciones claras e incoloras sin partículas visibles.

Para uso único sólo.

Como cualquier otro medicamento citotóxico, el cisplatino debe utilizarse con precaución extrema: se necesitan y son imprescindibles guantes, máscaras y ropa protectora. El cisplatino debe procesarse, si es posible, bajo una campana protectora. Debe evitarse el contacto con la piel y/o membranas mucosas. El personal hospitalario que esté embarazada no debe trabajar con cisplatino.

Contacto con la piel: aclarar con gran cantidad de agua. Aplicar una crema si tiene sensación transitoria de quemadura (algunas personas son sensibles al platino y pueden experimentar una reacción cutánea).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local para agentes citotóxicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PharmaCept GmbH
Bessemerstr. 82
12103 Berlin
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

81365

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

03/11/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2018

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)