

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cisplatino Accord 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.

10 ml de concentrado para solución para perfusión contienen 10 mg de cisplatino.

25 ml de concentrado para solución para perfusión contienen 25 mg de cisplatino.

50 ml de concentrado para solución para perfusión contienen 50 mg de cisplatino.

100 ml de concentrado para solución para perfusión contienen 100 mg de cisplatino.

Excipientes con efecto conocido: cada ml de solución contiene menos de 1 mmol (3,5 mg) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente, de incolora a amarilla pálida en vial de vidrio ámbar y prácticamente sin partículas.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Cisplatino está indicado para el tratamiento de:

- 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
- cisplatino está indicado en el tratamiento del carcinoma de cuello uterino en combinación con otros antineoplásicos o con radioterapia
- cisplatino puede utilizarse como monoterapia o en tratamientos combinados

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### Adultos y población pediátrica:

La dosis de cisplatino depende de la enfermedad principal, de la reacción esperada y de si el cisplatino se utiliza como monoterapia o combinado con diferentes antineoplásicos.

Las pautas de dosificación son aplicables tanto para adultos como para niños.

En monoterapia, se recomiendan los dos regímenes siguientes:

- Dosis única de 50 a 120 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal cada 3-4 semanas;
- De 15 a 20 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días, cada 3-4 semanas.

Si cisplatino se usa en terapia de combinación, la dosis de cisplatino debe reducirse. Una dosis habitual son 20 mg/m<sup>2</sup> o más una vez cada 3-4 semanas.

Para el tratamiento del cáncer de cuello uterino, cisplatino se utiliza en combinación con radioterapia u otros agentes quimioterapéuticos. Una dosis habitual son 40 mg/m<sup>2</sup> semanales durante 6 semanas.

Para consultar las advertencias y precauciones que deben tenerse en cuenta antes de iniciar el siguiente ciclo de tratamiento, ver sección 4.4.

En pacientes con disfunción renal o mielodepresión, la dosis debe reducirse (ver sección 4.3).

### **Forma de administración**

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

### *Hidratación*

Debe mantenerse una hidratación suficiente de 2 a 12 horas antes de la administración y hasta un mínimo de 6 horas después de la administración de cisplatino. La hidratación es necesaria para asegurar 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 sódico al 0,9% y solución de glucosa al 5% (1:1)

Hidratación antes del tratamiento con cisplatino:

Perfusión intravenosa de 100-200 ml/hora durante un período de 6 a 12 horas, con una cantidad total de al menos 1 litro.

Hidratación después de terminar la administración de cisplatino:

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

Puede ser necesaria una diuresis forzada en caso de que el volumen de orina eliminado sea inferior a 100-200 ml/hora después de la hidratación. La diuresis forzada puede realizarse administrando por vía intravenosa 37,5 g 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/m<sup>2</sup> de superficie corporal.

Es necesario que el paciente beba grandes cantidades de líquidos en las 24 horas posteriores a la perfusión de cisplatino para asegurar una diuresis suficiente.

Cisplatino 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión debe diluirse antes de su administración. Para las instrucciones de dilución del producto antes de la administración, ver sección 4.4 y 6.6.

Aunque el cisplatino suele administrarse por vía intravenosa, el medicamento también se ha administrado por instilación intraperitoneal a pacientes con neoplasias malignas intraperitoneales (por ejemplo, tumores de ovario).

Para la administración, debe evitarse cualquier dispositivo que contenga aluminio y que pueda entrar en contacto con el cisplatino (equipos para perfusión intravenosa, agujas, catéteres, jeringas).

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a cisplatino o a alguno de los excipientes listados en la sección 6.1. o a otros componentes que contengan platino.

El cisplatino induce nefrotoxicidad que es acumulativa. Por lo tanto, está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal preexistente.

Cisplatino también ha mostrado ser acumulativo para la neurotoxicidad (particularmente ototóxico) y no debe administrarse a pacientes con insuficiencia auditiva preexistente.

Cisplatino también está contraindicado en pacientes con mielosupresión y en aquellos que están deshidratados.

Las pacientes que reciben cisplatino no deben dar el pecho (ver sección 4.6).

La administración concomitante de la vacuna de la fiebre amarilla está contraindicada.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Este medicamento sólo debe administrarse bajo la supervisión de un oncólogo en unidades especializadas con condiciones que permitan un control y vigilancia adecuados. Debe estar disponible el equipo de soporte necesario para controlar las reacciones anafilácticas.

Cisplatino reacciona con el aluminio metálico y forma un precipitado negro de platino. Deben evitarse las agujas, catéteres, jeringas y todos los materiales para administración intravenosa que contengan aluminio. Antes de administrar la solución al paciente, verificar la claridad de la solución y la ausencia de partículas.

Cisplatino concentrado para solución para perfusión no debe mezclarse con otros medicamentos o aditivos.

El control y gestión adecuados del tratamiento y sus complicaciones sólo son posibles si el diagnóstico es adecuado y las condiciones exactas para el tratamiento están disponibles.

Determinar los siguientes parámetros y funcionamiento de órganos antes, durante y después de la administración de cisplatino:

- función renal
- función hepática
- funciones hematopoyéticas (número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas)
- niveles séricos de electrolitos (calcio, sodio, potasio, magnesio).

Estas pruebas deben repetirse cada semana durante el tratamiento con cisplatino.

La administración repetida de cisplatino debe posponerse hasta que se hayan alcanzado valores normales de los siguientes parámetros

- creatinina sérica  $\leq 130 \mu\text{mol/l}$  (1,5mg/100ml)
- urea  $< 25 \text{ mg/dl}$
- glóbulos blancos  $> 4000/\mu\text{l}$  ( $> 4,0 \times 10^9/\text{l}$ )
- plaquetas  $> 100000/\mu\text{l}$  ( $> 100 \times 10^9/\text{l}$ )
- audiograma: resultados dentro de la normalidad

### Nefrotoxicidad

Cisplatino produce nefrotoxicidad acumulada grave que puede verse potenciada por antibióticos aminoglucósidos. Cisplatino no debe administrarse con más frecuencia que cada 3.4 semanas.

Para mantener la diuresis y reducir la toxicidad renal, se recomienda administrar cisplatino en perfusión intravenosa durante 6 a 8 horas (ver sección 4.2).

No deben administrarse ciclos repetidos de cisplatino a menos que los niveles de creatinina sérica estén por debajo de 1,5 mg/100 ml (130  $\mu\text{mol/l}$ ) o la urea en sangre por debajo de 25 mg/100 ml (9 mmol/l), y los niveles sanguíneos circulantes estén a un nivel aceptable. Dado que la toxicidad renal del cisplatino es acumulativa, debe realizarse una medición del BUN, la creatinina sérica o la tasa de filtración glomerular (TFG)/tasa de eliminación de creatinina (CCr) antes de iniciar el tratamiento y antes de cada ciclo posterior.

Debe garantizarse una hidratación adecuada antes y durante el tratamiento para minimizar los riesgos de toxicidad renal.

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 tratamiento con cisplatino similar (se recomienda 2.500 ml/m<sup>2</sup>/24 horas). Si la hidratación intensa es insuficiente para mantener una diuresis suficiente, podrá administrarse un diurético osmótico (p. ej., solución al 10% de manitol).

Debe tenerse especial cuidado cuando los pacientes tratados con cisplatino reciben terapias concomitantes con otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos (ver sección 4.5).

### Función de la médula ósea

Los recuentos de sangre periférica deben controlarse frecuentemente en pacientes que reciben cisplatino. Aunque la toxicidad hematológica suele ser moderada y reversible, pueden producirse trombocitopenia y leucopenia graves. En los pacientes que desarrollan trombocitopenia se recomiendan precauciones especiales: cuidado al realizar procedimientos invasivos; búsqueda de signos de hemorragia o hematomas; análisis de orina, heces y emesis en busca de sangre oculta; evitar la aspirina y otros AINE. Los pacientes que desarrollen leucopenia deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de infección y podrían requerir soporte antibiótico y transfusiones de hemoderivados (ver sección 4.8).

### Función del sistema nervioso central

Se sabe que el cisplatino induce neurotoxicidad. Por lo tanto, se justifica un examen neurológico a intervalos regulares en pacientes que reciben un tratamiento que contiene cisplatino.

Se han descrito casos graves de neuropatías.

Estas neuropatías pueden ser irreversibles y manifestarse por parestesia, arreflexia, pérdida de la propiocepción y percepción de vibraciones. También se ha descrito una pérdida de la función motora.

#### Ototoxicidad

El cisplatino puede producir ototoxicidad acumulativa, que es más probable que ocurra con regímenes de dosis altas. Debe realizarse una audiometría antes de iniciar el tratamiento, y deben repetirse los audiogramas cuando aparezcan síntomas auditivos o se manifiesten cambios clínicos en la audición. Un deterioro clínicamente importante de la función auditiva puede requerir modificaciones de la dosis o la interrupción del tratamiento. También se ha notificado toxicidad vestibular (ver sección 4.8).

Se ha observado ototoxicidad en hasta el 31% de los pacientes tratados con una dosis única de cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup>, 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.

También debe llevarse a cabo una estrecha supervisión con respecto a la ototoxicidad, mielodepresión y reacciones anafilácticas (ver sección 4.8).

#### Reacciones alérgicas

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 (ver secciones 4.3 y 4.8).

#### Función hepática y fórmula hematológica

La fórmula hematológica y la función hepática deberán controlarse a intervalos periódicos.

#### Potencial carcinógeno

En humanos, en casos raros, la aparición de leucemia aguda ha coincidido con el uso de cisplatino, que en general se asoció a otros agentes leucemógenos.

Cisplatino es carcinogénico en ratones y ratas.

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

#### Efectos gastrointestinales

Las náuseas y los vómitos pueden ser intensos y requieren un tratamiento antiemético adecuado.

#### Efectos inmunosupresores/ Aumento de la susceptibilidad a las infecciones.

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunodeprimidos por agentes quimioterapéuticos, incluido el cisplatino, puede dar lugar a infecciones graves o mortales. Debe evitarse la vacunación con vacunas vivas en pacientes que reciben cisplatino. Pueden administrarse vacunas muertas o inactivadas; sin embargo, la respuesta a dichas vacunas puede verse disminuida. La vacuna contra la fiebre amarilla está estrictamente contraindicada debido al riesgo de enfermedad vacunal sistémica mortal (ver sección 4.3.).

#### **Excipientes**

Este medicamento contiene 3,5 mg de sodio por ml, equivalentes al 30,18% de la ingesta máxima diaria recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

Adicionalmente, cisplatino puede prepararse para su administración con soluciones que contengan sodio (ver sección 6.6) y esto debe considerarse en relación con el sodio total procedente de todas las fuentes que se administrará al paciente.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

El cisplatino puede utilizarse en combinación con otros citostáticos con mecanismos de acción correspondientes. En tales casos puede producirse toxicidad aditiva.

La mielosupresión inducida por el cisplatino será aditiva al deterioro existente o a la toxicidad similar de otros agentes como la cefaloridina, la frurosemida, los aminoglucósidos, etc., administrados simultáneamente.

#### Sustancias nefrotóxicas:

La administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos (p. ej., cefalosporinas, aminoglucósidos, anfotericina B o medios de contraste) potenciará los efectos tóxicos del cisplatino en los riñones. La nefrotoxicidad podría verse exacerbada por antibióticos aminoglucósidos, administrados simultáneamente o 1-2 semanas después del tratamiento con cisplatino. No se recomienda el uso concomitante de otros fármacos potencialmente nefrotóxicos (por ejemplo, anfotericina B) durante el tratamiento con cisplatino.

#### Fármacos de excreción renal

Se aconseja precaución durante o después del tratamiento con cisplatino con las sustancias eliminadas principalmente por vía renal, como por ejemplo agentes citostáticos tales como bleomicina y metotrexato, ya que la eliminación renal puede estar reducida.

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

Se observó una reducción de los valores sanguíneos de litio en algunos casos después del tratamiento con cisplatino combinado con bleomicina y etopósido. Por tanto, se recomienda controlar los valores de litio.

#### Sustancias ototóxicas:

La administración concomitante y/o secuencial de medicamentos ototóxicos (p. ej., aminoglucósidos, diuréticos del asa) potenciará el efecto tóxico de cisplatino en la función auditiva. Excepto en aquellos pacientes que reciban dosis de cisplatino superiores a 60 mg/m<sup>2</sup> de SC y cuya diuresis sea inferior a

1.000 ml en 24 horas, no debe aplicarse diuresis forzada con diuréticos del asa en vista de una posible lesión en las vías renales y ototoxicidad.

La ifosfamida puede incrementar la pérdida auditiva debida a cisplatino.

#### Anticoagulantes orales:

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

#### Antihistamínicos, fenotiazinas y otros:

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

#### Combinación de piroxidina + altretamina:

En un estudio aleatorizado con pacientes que presentaban carcinoma avanzado de ovario la respuesta al tratamiento se vio perjudicada por la administración simultánea de cisplatino y altretamina (hexametilmelamina).

#### Paclitaxel:

El tratamiento con cisplatino antes de una infusión con paclitaxel puede reducir la eliminación de paclitaxel en un 33%, con lo que puede intensificar la neurotoxicidad.

#### Sustancias anticonvulsivas / Antiepilépticos

En pacientes a los que se administra cisplatino y fenitoína los niveles séricos de fenitoína pueden reducirse. Esto se debe probablemente a la absorción reducida y/o al metabolismo incrementado. Se deben controlar los niveles de fenitoína en plasma y ajustar la dosis según corresponda.

#### Agentes antigota

Cisplatino puede aumentar la concentración de ácido úrico en sangre, por lo que, en pacientes que reciben simultáneamente agentes antigotosos como alopurinol, colchicina, probenecid o sulfipirazona, puede ser necesario ajustar la dosis de estos medicamentos para controlar la hiperuricemia y la gota.

El cisplatino puede interactuar con el aluminio (ver sección 4.2).

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No existen datos adecuados del uso de cisplatino en mujeres embarazadas, pero basándose en sus propiedades farmacológicas se sospecha que el cisplatino puede causar defectos congénitos graves. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Cisplatino no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el clínico considere que el riesgo para cada paciente individualmente está justificado.

#### Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Se deberán adoptar medidas adecuadas para evitar el embarazo durante el tratamiento con cisplatino y durante al menos los 6 meses posteriores. Esto es aplicable a pacientes de ambos sexos.

Se recomienda realizar una consulta con un genetista si los pacientes desean tener hijos después de finalizar el tratamiento.

#### Lactancia



Cisplatino se excreta en la leche materna. El tratamiento con cisplatino está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

### Fertilidad

Puesto que el tratamiento con cisplatino puede causar infertilidad irreversible, se recomienda que los hombres que deseen concebir en el futuro soliciten asesoramiento sobre la crioconservación de su esperma antes del tratamiento.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sin embargo, el perfil de reacciones adversas (como nefrotoxicidad) puede tener una influencia en la capacidad de los pacientes para conducir y utilizar máquinas.

### **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas 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 ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), 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**

<b>Órgano o sistema</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
<i>Infecciones e infestaciones</i>	No conocida	Infecciones <sup>a</sup>
	Frecuente	Septicemia
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Muy frecuentes	Insuficiencia medular, trombocitopenia, leucopenia, anemia
	No conocida	Anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</i>	Raras	Leucemia aguda
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Poco frecuentes	Reacción anafilactoide <sup>b</sup>
<i>Trastornos endocrinos</i>	No conocida	Aumento de la amilasa sanguínea, secreción



		inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	No conocida	Deshidratación, hipopotasemia, hiperuricemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, tetania
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia
	Muy frecuentes	Hiponatremia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	No conocida	Accidente cerebrovascular, ictus hemorrágico, ictus isquémico, ageusia, arteritis cerebral, signo de Lhermitte, mielopatía, neuropatía autonómica
	Raras	Convulsión, neuropatías periférica, leucoencefalopatía, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible
<i>Trastornos oculares</i>	No conocida	Visión borrosa, ceguera adquirida para los colores, ceguera cortical, neuritis óptica, papiledema, pigmentación retiniana
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Poco frecuentes	Ototoxicidad
	No conocida	Tinnitus, sordera
<i>Trastornos cardíacos</i>	No conocida	Trastorno cardíaco
	Frecuentes	Arritmia, bradicardia, taquicardia
	Raras	Infarto de miocardio
	Muy raras	Paro cardíaco
<i>Trastornos vasculares</i>	Frecuentes	Tromboembolismo venoso
	No conocida	Microangiopatía trombótica (síndrome urémico hemolítico), síndrome de Raynaud
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	No conocida	Vómitos, náuseas, anorexia, hipo, diarrea
	Raras	Estomatitis
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	No conocida	Aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la bilirrubina sanguínea
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	No conocida	Embolismo pulmonar
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	No conocida	Erupción cutánea, alopecia
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del</i>	No conocida	Espasmos musculares

<i>tejido conjuntivo</i>		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	No conocida	Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal <sup>c</sup> , trastornos de los túbulos renales
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Poco frecuentes	Espermatogénesis anormal
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	No conocida	Fiebre (muy frecuente), astenia, malestar, extravasación <sup>d</sup> en el lugar de la inyección

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

b: Los síntomas incluyen edema facial, sofocos, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia e hipotensión se incluirán entre paréntesis para la reacción anafilactoide en la tabla de frecuencia de los AA.

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

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

#### 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 PARA PREVENIR UNA SOBREDOSIS INADVERTIDA**

La sobredosificación aguda con cisplatino puede dar lugar a una potenciación de sus efectos tóxicos esperados, como insuficiencia renal, insuficiencia hepática, toxicidad neurosensorial grave (sordera), toxicidad ocular (incluyendo desprendimiento de retina), mielosupresión significativa, náuseas y vómitos intratables y/o neuritis. También puede producirse la muerte. La función renal, la función cardiovascular y los recuentos sanguíneos deben controlarse diariamente para evaluar la toxicidad potencial para estos sistemas. Deben controlarse cuidadosamente los niveles séricos de magnesio y calcio, así como los síntomas y signos de irritabilidad muscular voluntaria. Si aparece tetania sintomática, deben administrarse suplementos electrolíticos. Las enzimas hepáticas séricas y el ácido úrico también deben controlarse diariamente tras una sobredosis aguda.

No hay un antídoto específico en caso de sobredosificación de cisplatino. La hemodiálisis sólo es eficaz, incluso parcialmente, hasta 3 horas después de la administración. Si se inicia la hemodiálisis 4 horas después de la sobredosis, tiene un efecto reducido sobre la eliminación de cisplatino del cuerpo debido a la rápida y extensa unión de platino a las proteínas plasmáticas.

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

Si aparece fiebre durante una mielosupresión prolongada, se debe administrar una cobertura antibiótica adecuada y razonable una vez obtenidos los cultivos.

#### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

## 5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

El cisplatino es un agente antineoplásico que contiene platino. Cisplatino tiene propiedades bioquímicas similares a aquellas de los agentes alquilantes bifuncionales. El medicamento inhibe la síntesis de ADN produciendo enlaces cruzados en el ADN. La síntesis de ARN y proteínas también se inhibe en menor grado.

Aunque el principal mecanismo de acción del cisplatino parece ser la inhibición de la síntesis de ADN, la actividad antineoplásica incluye otros mecanismos, tales como el aumento de la inmunogenia tumoral. El cisplatino también ofrece propiedades inmunosupresoras, radiosensibilizantes y antimicrobianas.

El cisplatino no parece ser específico del ciclo o fase celular. Además de las células tumorales, los tejidos diana son principalmente los caracterizados por una rápida proliferación celular, como la médula ósea, la mucosa gastrointestinal y las gónadas.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

El cisplatino suele administrarse por vía intravenosa, y preferentemente mediante infusión IV durante 6-8 horas. Durante las infusiones IV convencionales, los niveles plasmáticos de platino total aumentan gradualmente y alcanzan su máximo al final de la infusión.

La administración intraperitoneal permite alcanzar gradientes de concentración elevados entre los niveles intraperitoneales y plasmáticos del fármaco.

### Distribución

Hay una buena absorción de cisplatino en los riñones, hígado, próstata e intestino. Más del 90% del contenido de platino restante en sangre está unido (posiblemente de forma irreversible) a proteínas plasmáticas.

La penetración en el líquido cefalorraquídeo es poca aunque se pueden detectar cantidades significativas de cisplatino en tumores intracerebrales.

El aclaramiento total del platino del plasma es rápido durante las primeras cuatro horas después de la administración intravenosa, pero entonces se vuelve más lento debido a la unión covalente con proteínas plasmáticas. Los niveles de platino no unido caen con una semivida de 20 minutos a 1 hora en función de la velocidad de infusión del medicamento.

Tras tratamientos repetidos, el platino parece acumularse en los tejidos corporales y se ha detectado en algunos tejidos hasta 6 meses después de la última dosis del fármaco.

### Biotransformación

El destino metabólico del cisplatino no se ha dilucidado completamente. La biotransformación se produce por conversión no enzimática rápida a metabolitos inactivos, que no se han identificado definitivamente.

### Eliminación

La eliminación del medicamento intacto y varios productos derivados de la biotransformación que contienen platino se realiza por la orina. Sobre un 15-25 % del platino administrado se excreta rápidamente en las primeras 2-4 horas después de la administración de cisplatino. Esta pronta excreción es principalmente de cisplatino intacto. En las primeras 24 horas después de la administración se excreta el 20-80 %, el remanente restante representa la unión a tejidos o proteínas plasmáticas.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

En estudios no clínicos de toxicidad por dosis repetidas, se han observado daños renales, depresión de la médula ósea, trastornos gastrointestinales, ototoxicidad, neurotoxicidad e inmunosupresión a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica.

Los datos no clínicos indican que el cisplatino es mutagénico, genotóxico y carcinogénico. Se han notificado linfomas tímicos, adenocarcinomas mamarios, fibroliposarcoma y adenomas pulmonares en estudios con dosis repetidas de hasta 19 semanas de duración en ratones. En estudios con dosis repetidas de hasta 3 semanas de duración en ratas se notificaron leucemia y fibrosarcoma renal.

Los estudios no clínicos realizados en ratones demostraron que el cisplatino causaba daños directos en los ovocitos de los folículos primordiales, lo que provocaba su apoptosis y el agotamiento de los ovarios. El cisplatino causa daños testiculares y disminuye el recuento de espermatozoides en ratones, principalmente a través de efectos sobre la espermatogonia diferenciada. Estos resultados sugieren posibles efectos clínicamente relevantes sobre la fertilidad masculina y femenina que pueden ser irreversibles.

Los estudios de toxicidad para el desarrollo indican que el cisplatino es embriotóxico en ratones y ratas, y teratogénico en ambas especies a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica.

Los estudios en roedores han demostrado que la exposición durante el embarazo puede causar tumores en la descendencia adulta.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Cloruro de sodio  
Hidróxido de sodio (para ajustar del pH)  
Ácido clorhídrico (para ajustar del pH)  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2. Incompatibilidades**

No debe entrar en contacto con el aluminio. 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 se descompone si se disuelve en medios con bajo contenido en cloruro; la concentración de cloruro debe ser al menos equivalente al 0,45% de cloruro de sodio.

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

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

Cisplatino sólo debe utilizarse con los diluyentes especificados en la sección 6.6.

### **6.3. Periodo de validez**

*Antes de abrir*

3 años.

*Después de su dilución*

La estabilidad química y física de la solución lista para su uso después de su dilución con líquidos de perfusión descrita en la sección 6.6 indica que, tras la dilución con los líquidos intravenosos recomendados, la inyección de cisplatino permanece estable durante 24 horas a temperatura ambiente de 20-25 °C. 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**

*Solución sin diluir:*

Conservar el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. No refrigerar o congelar.

Se pueden formar precipitado o cristales como resultado de la exposición a bajas temperaturas, en caso de observar que la solución en el vial turbia (por precipitado o cristales), ver sección 6.6.

Para las condiciones de conservación del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Para 10 ml

Vial de vidrio ámbar de 10 ml de tipo I con tapón de goma gris de clorobutilo y con un sello blanco transparente y levadizo de aluminio/sello levadizo transparente de 20 mm.

Para 25 ml

Vial de vidrio ámbar de 30 ml de tipo I con tapón de goma gris de clorobutilo y con un sello blanco transparente y levadizo de aluminio/sello levadizo transparente de 20 mm.

Para 50 ml

Vial de vidrio ámbar de 50 ml de tipo I con tapón de goma gris de clorobutilo y con un sello blanco transparente y levadizo de aluminio/sello levadizo transparente de 20 mm.

Para 100 ml

Vial de vidrio ámbar de 100 ml de tipo I con tapón de goma gris de S127-4432/50 de 20 mm y con un sello blanco transparente y levadizo de aluminio de 20 mm/sello levadizo transparente de 20 mm.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

### Preparación y manipulación del producto

Del mismo modo que con todos los productos antineoplásicos, se requiere precaución en el procesamiento de cisplatino. Debe diluirse antes del uso. La dilución debe realizarse en condiciones asépticas y debe llevarla a cabo personal formado en un área específicamente prevista para ello. Deben utilizarse guantes de protección y extremar 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 ha observado hormigueos, quemaduras y enrojecimiento. En casos de contacto con las membranas mucosas, éstas deben aclararse con abundante agua. Tras la inhalación, se ha notificado disnea, dolor torácico, irritación de la garganta y náuseas.

Las mujeres embarazadas deben evitar el contacto con citostáticos.

El material de deshecho 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 frasco.

Los frascos 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

Tomar la cantidad de solución necesaria del frasco y diluirla con al menos 1 l de las soluciones siguientes:

- cloruro de sodio al 0,9%
- mezcla de cloruro de sodio al 0,9%/glucosa al 5% (1:1), (concentraciones finales resultantes: cloruro de sodio al 0,45%, glucosa al 2,5%)
- cloruro de sodio al 0,9% y manitol al 1,875%, para inyección
- cloruro de sodio al 0,45%, glucosa al 2,5% y manitol al 1,875%, para inyección

Mirar siempre la inyección antes de su uso. Si la solución no es transparente o se forman precipitados insolubles, la solución no debe utilizarse. Solo deben administrarse soluciones claras y sin partículas visibles.

Si se observa precipitado o cristales dentro del vial, mantener a temperatura ambiente (20°C – 25°C) hasta que se obtenga una solución límpida. Se debe proteger el envase no abierto de la luz. El producto se debe desechar si la solución no se vuelve límpida después de agitarlo vigorosamente.

NO poner en contacto con instrumentos para inyección que contengan aluminio.

NO administrar sin diluir.

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

### 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. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center  
Moll de Barcelona, s/n  
Edifici Est, 6ª planta  
08039 Barcelona

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

72609

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

Agosto 2011

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Abril 2023