

fase preleucémica, ha sido reportada raramente en pacientes tratados con Etopósido en asociación con Cisplatino.

Interferencia Diagnóstica

Cisplatino puede aumentar el BUN, la creatinina sérica, los niveles séricos de la transaminasa glutámico-oxalacética (SGOT) y los niveles séricos de ácido úrico.

Cisplatino puede disminuir el clearance de creatinina y los niveles séricos de calcio, magnesio y potasio.

MUTAGENICIDAD, CARCINOGENICIDAD Y TERATOGENICIDAD

Cisplatino es mutagénico en bacterias y se ha demostrado que provoca aberraciones cromosomales en las células animales en cultivo de tejido. Se ha informado que los compuestos con mecanismos similares de acción y mutagenicidad al Cisplatino son carcinogénicos.

Se ha encontrado que Cisplatino es teratogénico y embriotóxico en estudios con ratones.

EFFECTOS EN FERTILIDAD Y REPRODUCCION

Los efectos del Cisplatino en las gónadas y la fertilidad no han sido totalmente determinadas. Considerando que la droga ha producido atrofia testicular en animales y que el platino es distribuido en alta concentración en los testículos, existe riesgo de efectos adversos testiculares en humanos.

USO EN EMBARAZO

No se ha establecido la seguridad del uso de Cisplatino durante el embarazo. Por lo tanto, el uso de la droga en pacientes embarazadas está recomendado solamente cuando los beneficios esperados superen los posibles riesgos para la madre y el feto.

En el caso de las mujeres en edad fértil no debe comenzarse el tratamiento con Cisplatino hasta que se haya descartado la posibilidad de embarazo y debería advertirse plenamente del riesgo serio para el feto si quedaran embarazadas durante el tratamiento.

USO EN LACTANCIA

Dado que se posee poca información sobre la secreción de agentes antineoplásicos en la leche humana, no se recomienda la lactancia mientras se está administrando Cisplatino debido a los posibles riesgos para el infante.

USO EN PEDIATRÍA

Los efectos ototóxicos de Cisplatino pueden ser más severos en niños (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

USO EN ANCIANOS

No se dispone de información geriátrica específica disponible. Sin embargo, los pacientes ancianos tienen mayores probabilidades de sufrir un deterioro de la función renal relacionado con la edad, que puede requerir una reducción de la dosis de Cisplatino y un cuidadoso monitoreo de los recuentos sanguíneos.

REACCIONES ADVERSAS

(ver también **ADVERTENCIAS**).

Nefrotoxicidad

La mayor toxicidad limitante de la dosis de Cisplatino es la insuficiencia renal acumulativa. La toxicidad renal se ha observado en un 28% a 36% de los pacientes tratados con una dosis única de 50 mg/m². Se observó por primera vez durante la segunda semana después de la administración y se manifiesta por elevaciones del BUN y creatinina, ácido úrico sérico y/o una disminución en el clearance de creatinina. La toxicidad renal se torna más prolongada y severa con cursos repetidos de la droga. La función renal tiene que regresar a la normalidad antes de administrar otra dosis de Cisplatino.

El deterioro renal se ha asociado con un daño tubular renal. Para reducir la nefrotoxicidad se ha recurrido a la administración de Cisplatino por perfusión durante unas 6 a 8 horas con hidratación i.v. y la diuresis con manitol.

Sistema Hematopoyético

Se observó mielosupresión en aproximadamente un 30% de los pacientes tratados con Cisplatino. Se han observado cambios en las plaquetas y leucocitos circulantes durante los días 18 a 23, y en la mayoría de los pacientes, una recuperación hacia el día 39. La leucopenia y trombocitopenia son más pronunciadas en las dosis mayores a 50 mg/m². La anemia, demostrada como una disminución de más de 2 g de hemoglobina/100 ml, ocurre con aproximadamente la misma frecuencia y al mismo tiempo que la leucopenia y trombocitopenia. Además de la anemia secundaria a la mielosupresión, se ha informado una anemia hemolítica de Coombs positiva. En presencia de una anemia hemolítica debida al Cisplatino, un curso posterior de tratamiento puede acompañarse por una hemólisis aumentada y este riesgo debe ser evaluado por el médico tratante.

La ocurrencia de leucemia aguda, que puede ocurrir con o sin fase preleucémica, ha sido raramente reportada en pacientes tratados con Etopósido asociado con Cisplatino.

Neurotoxicidad

Neuropatía Periférica: Han ocurrido severas neuropatías en pacientes que recibieron altas dosis de Cisplatino o en mayores frecuencias que las recomendadas, o después de terapias prolongadas (4-7 meses) recomendadas. Estas neuropatías pueden ser irreversibles y aparecen como parestesias en una distribución de guante o de media, arreflexia, pérdida de propiocepción y sensación vibratoria. También se ha informado una pérdida de la función motriz. La terapia debe discontinuarse cuando los primeros síntomas son detectados. También se han informado el signo de Lhermitte, mielopatía de la columna dorsal y neuropatía autonómica.

También se informó pérdida del gusto y convulsiones.

Se han registrado calambres musculares, definidos como contracciones involuntarias del músculo esquelético, repentinas, localizadas, dolorosas y de corta duración.

Ototoxicidad

Se ha reportado ototoxicidad en pacientes tratados con una dosis única de 50 mg/m² de Cisplatino. Los signos habituales de ototoxicidad son tinnitus y/o pérdida de audición en el rango de alta frecuencia (4000 a 8000 Hz); ocasionalmente ocurre una disminución de la capacidad para escuchar tonos de conversación normales.

La ototoxicidad puede ser más severa en niños, especialmente en aquellos menores de 12 años de edad. La pérdida auditiva puede ser unilateral o bilateral y es más frecuente y severa con una administración repetida de la dosis. La ototoxicidad puede ser agravada con la radiación craneal previa o simultánea.

Debe realizarse un monitoreo audiométrico cuidadoso previo a la iniciación de la terapia y previo a las dosis posteriores de Cisplatino. También se ha informado la aparición de toxicidad vestibular. No se ha determinado si la ototoxicidad es reversible.

Toxicidad Ocular

Con poca frecuencia se han informado neuritis óptica, papiledema y ceguera cerebral en pacientes que reciben las dosis recomendadas estándares de Cisplatino. Después de discontinuar la droga generalmente se ha observado una mejoría y/o recuperación total.

Se han usado esteroides con o sin manitol, sin embargo, no se ha establecido la eficacia de los mismos.

Se han informado casos de visión borrosa y de percepción de colores alterada después del uso de regímenes con dosis más altas de Cisplatino o mayores frecuencias de dosis que las recomendadas. La percepción alterada de los colores se manifiesta como una pérdida de discriminación del color, particularmente en el eje azul-amarillo. El único hallazgo en el examen fundoscópico es una pigmentación retinal irregular del área macular.

Sistema Gastrointestinal

La mayoría de los pacientes tratados con Cisplatino presentan náuseas y vómitos importantes, que ocasionalmente pueden ser tan severos que la droga tiene que ser discontinuada. Los efectos secundarios gastrointestinales ocurren generalmente en un plazo de 1-4 horas después del tratamiento y duran hasta 24 horas. Diversos grados de náusea y anorexia pueden persistir hasta 1 semana después del tratamiento.

En la profilaxis de los vómitos asociados con la terapia de Cisplatino se utiliza Metoclopramida en dosis altas.

Efectos Dentales

Los efectos depresores de Cisplatino sobre la médula ósea pueden provocar una incidencia aumentada de infecciones microbianas, cura retrasada y sangrado gingival. Cisplatino también puede provocar estomatitis que rara vez puede asociarse con incomodidad.

Sistema Vascular

Raramente se han informado toxicidades vasculares coincidentes con el uso de Cisplatino en combinación con otros agentes antineoplásicos. Los eventos son heterogéneos desde el punto de vista clínico y pueden incluir infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, microangiopatías trombóticas o arteritis cerebral. Se han propuesto diversos mecanismos para estas complicaciones vasculares. Hay también informes de ocurrencia del fenómeno de Raynaud en pacientes tratados con la combinación de Bleomicina, Vinblastina con o sin Cisplatino. Se ha sugerido que la hipomagnesemia desarrollada coincidente con el uso de Cisplatino puede ser un factor aditivo, aunque no esencial, asociado con este evento. Sin embargo, no se conoce actualmente si la causa del fenómeno de Raynaud en estos casos es la enfermedad, el compromiso vascular subyacente, los fármacos Bleomicina o Vinblastina, la hipomagnesemia o una combinación de cualquiera de estos factores.

Desajustes Séricos de Electrolitos

Hipomagnesemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipokalemia e hipofosfatemia han ocurrido y están probablemente relacionadas con un daño tubular renal. Ha ocurrido ocasionalmente tétanos en aquellos pacientes con hipocalcemia e hipomagnesemia. Generalmente, los niveles séricos de electrolitos normales se restablecen administrando electrolitos suplementarios y discontinuando Cisplatino.

Se han informado niveles de hierro plasmáticos aumentados y el síndrome impropio de hormona antiidiurética.

Hiperuricemia

Se ha informado la ocurrencia de hiperuricemia en aproximadamente la misma frecuencia que los aumentos del BUN y de la creatinina sérica. Es más pronunciada después de dosis mayores de 50 mg/m² y los niveles máximos de ácido úrico ocurren generalmente entre 3 a 5 días después de la administración de la dosis. La terapia con Alopurinol por la hiperuricemia reduce efectivamente los niveles de ácido úrico.

Hematológicas

En pacientes tratados con Cisplatino puede ocurrir mielosupresión. Los niveles más bajos de plaquetas y leucocitos circulantes se producen entre los días 18-23 (con un rango de 7,5-45) con una recuperación de la mayoría de los pacientes en el día 39 (13-62).

Comúnmente se observa anemia (disminución de los niveles de hemoglobina de 12 g/100 ml de sangre) y ocurre a aproximadamente la misma frecuencia y en el mismo momento que

la leucopenia y trombocitopenia, que tienden a ser más pronunciadas a dosis de Cisplatino mayores.

Además de la anemia secundaria a la mielosupresión, se ha informado una anemia hemolítica positiva de Coombs. En presencia de anemia hemolítica por Cisplatino, una hemólisis aumentada puede acompañar a un curso de tratamiento posterior.

El desarrollo de una leucemia aguda coincidente con el uso de Cisplatino ha sido reportado raramente en humanos. En estos reportes, Cisplatino generalmente fue administrado en combinación con otros agentes leucemogénicos.

Efectos Leucemogénicos

Raramente se ha reportado leucemia aguda, que puede ocurrir con o sin fase preleucémica, en pacientes tratados con Etopósido en asociación con otras drogas antineoplásicas, incluyendo Cisplatino.

Hipersensibilidad

(ver también **ADVERTENCIAS**)

Se han informado ocasionalmente reacciones de tipo anafiláctico en pacientes previamente expuestos a Cisplatino. Las reacciones consisten en edema facial, respiración sibilante, taquicardia e hipotensión en unos pocos minutos luego de la administración de la droga. Las reacciones pueden ser controladas con epinefrina intravenosa, corticosteroides o antihistamínicos. Los pacientes que reciben Cisplatino deben ser cuidadosamente observados por las posibles reacciones de tipo anafiláctico y tanto el equipo como la medicación de apoyo deben estar disponibles.

Efectos Locales

Raramente, la flebitis local se ha asociado con la administración i.v. de Cisplatino. También han habido pocos informes de celulitis severa con fibrosis residual y necrosis cutáneas de espesor completo luego de la extravasación de la droga. La perfusión intraarterial de Cisplatino puede provocar dolor local, edema y eritema.

Otras Reacciones Adversas

Otras toxicidades informadas, de ocurrencia poco frecuente son: anorexia, SGOT elevada y sarpullido. También se ha informado pérdida del gusto, convulsiones y alopecia. Anormalidades y reacciones cardíacas, incluyendo taquicardia y arritmia.

SOBREDOSIS

Dado que no existe un antídoto para Cisplatino, deben tomarse todas las medidas posibles para evitar una sobredosis.

Los lineamientos generales en la prevención de la sobredosis son los siguientes:

- La quimioterapia debe solamente ser administrada bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos de cáncer.
- Los equipos de diagnóstico y tratamiento adecuados tienen que estar disponibles inmediatamente para garantizar la atención apropiada de la terapia y las posibles complicaciones.
- Todo el personal involucrado en el manejo de agentes quimioterapéuticos debe tener completo conocimiento de los peligros potenciales. La administración de estas drogas nunca debe ser considerada una tarea de rutina.
- Las tablas de las dosis normales de agentes quimioterapéuticos deben estar disponibles en todas las enfermerías y dondequiera que las drogas se preparen o administren.
- La dosis debe ser muy cuidadosamente calculada de acuerdo con el área de superficie corporal (mg/m²) y registrado en una tabla. La tabla debe incluir la dosis total expresada como concentración en el volumen total a ser administrado.

Manifestaciones

La sobredosis aguda con este fármaco puede provocar insuficiencia renal, hepática, sordeza, toxicidad ocular (incluyendo desprendimiento de retina), mielosupresión significativa, náuseas y vómitos intratables y/o neuritis. Además, puede ocurrir la muerte seguida de una sobredosis.

Las reacciones adversas de Cisplatino se relacionan con la dosis y, luego de una sobredosis, aparecen de manera exagerada.

Tratamiento

No hay antídoto probado conocido para la sobredosis con Cisplatino. La hemodiálisis, aún cuando se inicie 4 horas después de la sobredosis, parece tener poco efecto en la remoción del platino del cuerpo porque el cisplatino se une rápidamente y con alto grado a proteínas. El manejo de la sobredosis debe incluir medidas de apoyo generales para ayudar al paciente durante cualquier periodo de toxicidad que pudiera ocurrir.

El tratamiento es sintomático y de apoyo. Una vez que la sobredosis se ha descubierto, es necesaria una estrecha observación del paciente.

Los pacientes deberían estar monitoreados por 3-4 semanas en caso de manifestaciones de toxicidad retrasadas.

Ante la eventualidad de una sobredosisificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:	Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital Alejandro Posadas:	Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777
Hospital Juan A. Fernández:	Tel: (011) 4808-2655 / 4801-7767

MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Como con todas las preparaciones citotóxicas, deben tomarse precauciones especiales para la manipulación y eliminación seguras.

Se debe tener mucho cuidado para evitar la inhalación de partículas y la exposición de la piel al Cisplatino. Las siguientes precauciones especiales deben tomarse para una manipulación y eliminación seguras:

1. Solamente el personal entrenado debe manipular el fármaco. Las mujeres embarazadas no deben estar involucradas en el proceso de manipulación.
2. La manipulación debe ser realizada en un área designada, idealmente en un flujo laminar vertical (Gabinete de Seguridad Biológica - Clase II). La superficie de trabajo debe estar cubierta con un papel absorbente apoyado sobre un plástico desechable.
3. Debe llevarse una vestimenta protectora adecuada, por ej. guantes de PVC, anteojos de seguridad, ropa y máscaras desechables. En caso de un contacto con los ojos, se debe lavar con cantidades copiosas de agua o solución salina.
4. Deben utilizarse jeringas y equipos con ajustes Luer-Lock. La posible formación de aerosoles puede reducirse utilizando agujas de gran calibre y agujas de venteo.
5. Todo el material utilizado, agujas, jeringas, frasco ampollas y otros ítems que hayan estado en contacto con la droga deben ser separados, puestos en bolsas de polietileno con doble sello e incinerados a 1000°C o más. Los desperdicios deben recibir un tratamiento similar. El desecho líquido puede arrojarse junto con cantidades copiosas de agua.

CONSERVACIÓN

Este producto debe conservarse a temperatura ambiente controlada entre 15°C y 30°C, en recipientes herméticamente cerrados protegidos de la luz.

La solución reconstituida preparada por disolución de **CISPLATINO TUTEUR** Polvo Liofilizado ya sea en Agua Inyectable o en Solución de Dextrosa Inyectable al 5% es estable durante 48 horas y 20 horas, respectivamente, a temperatura ambiente, protegidas de la luz.

Las diluciones de **CISPLATINO TUTEUR** Inyectable en Solución de Dextrosa 5% con 0.45% de cloruro de sodio son estables durante 48 horas a temperatura ambiente, protegidas de la luz.

PRESENTACIÓN

CISPLATINO TUTEUR 0,5 mg/ml. Solución Inyectable

Frascos ampolla de 20, 50 y 100 ml. Envases con 1 frasco ampolla.

Frascos para perfusión de 100 ml y 200 ml. Envases con 1 frasco de perfusión.

CISPLATINO TUTEUR Polvo Liofilizado para Inyectable

Frascos ampolla de 10, 25 y 50 mg. Envases con 1 frasco ampolla.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



Especialidad Medicinal aprobada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42.082

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.