

Cisplatino Tuteur Cisplatino

SOLUCIÓN INYECTABLE

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada ml de ***CISPLATINO TUTEUR Solución Inyectable*** contiene: Cisplatino 0,5 mg. Excipientes: Sodio cloruro 9 mg, agua para Inyección c.s.p. 1 ml

Cada frasco ampolla de ***CISPLATINO TUTEUR polvo liofilizado para Inyección 10 mg*** contiene: Cisplatino 10 mg. Excipientes: manitol 100 mg, sodio cloruro 90 mg.

Cada frasco ampolla de ***CISPLATINO TUTEUR polvo liofilizado para Inyección 25 mg*** contiene: Cisplatino 25 mg. Excipientes: manitol 250 mg, sodio cloruro 225 mg.

Cada frasco ampolla de ***CISPLATINO TUTEUR polvo liofilizado para Inyección 50 mg*** contiene: Cisplatino 50 mg. Excipientes: manitol 500 mg, sodio cloruro 450 mg.

ACTIVIDAD TERAPÉUTICA

Cisplatino es un agente antitumoral que contiene platino, activo en un rango amplio de tumores malignos humanos. Cisplatino actúa produciendo una inhibición selectiva y persistente de la síntesis de ADN en una gran variedad de tipos celulares. Se une al ADN formando entrecruzamientos intra e intercatenarios y se cree que mata a las células en todas las etapas del ciclo celular.

Aunque el mecanismo principal de acción de Cisplatino parece ser la inhibición de la síntesis de ADN, otros mecanismos pueden estar involucrados en su actividad antineoplásica. Cisplatino tiene también propiedades inmunosupresoras, radiosensibilizantes y antimicrobianas.

INDICACIONES

CISPLATINO TUTEUR está indicado como una terapia paliativa para emplearse ya sea como único agente, o más a menudo, en la terapia de combinación establecida con otros agentes quimioterapéuticos aceptados en las siguientes indicaciones:

Tumores Testiculares Metastásicos

En la terapia combinada establecida con otros agentes quimioterapéuticos aprobados, en pacientes con tumores testiculares metastásicos que ya hayan recibido procedimientos quirúrgicos y/o radioterapéuticos apropiados.

Tumores Ováricos Metastásicos

En la terapia combinada establecida con otros agentes quimioterapéuticos aprobados, en pacientes con tumores ováricos metastásicos que ya hayan recibido procedimientos quirúrgicos y/o radioterapéuticos apropiados. Una combinación establecida consiste en ***CISPLATINO TUTEUR*** y Ciclofosfamida.

CISPLATINO TUTEUR, como único agente, está indicado como terapia secundaria en pacientes con tumores ováricos metastásicos refractarios a la quimioterapia standard, que no hayan recibido previamente una terapia con Cisplatino.

Cáncer Avanzado de Vejiga

CISPLATINO TUTEUR está indicado como único agente en pacientes con cáncer celular transitorio de vejiga que ya no responde a tratamientos locales tales como cirugía y/o radioterapia.

Carcinoma de testículo, carcinoma de ovario, carcinomas otorrinolaringológcos, Carcinoma de cuello uterino, carcinoma de vejiga, carcinomas epiteliales, carcinoma de próstata, bronquialpulmón (NSCLC y SCLC) y tiroideo, Carcinoma de Cabeza y Cuello, Osteosarcoma, Linfomas, Neuroblastomas, Melanoma Maligno.

FARMACOCINÉTICA

Absorción y Distribución

Luego de la inyección i.v. rápida de Cisplatino en 1-5 minutos, o de la perfusión i.v. rápida, durante 15 minutos a 1 hora, inmediatamente se observa la mayor concentración plasmática de la droga y del platino.

Cuando Cisplatino se administra por perfusión i.v. durante 6 a 24 horas, las concentraciones plasmáticas de platino total aumentan gradualmente durante la perfusión y llegan a su pico inmediatamente luego de la finalización de la perfusión. Cuando se administren dosis iguales de Cisplatino en pacientes con las funciones renal y hepática normales ya sea por perfusión i.v. rápida o por perfusión durante 2-3 ó 24 horas, las áreas bajo la curva de concentración plasmática de platino no ligado a proteínas en función del tiempo (ABC,) parecen ser equivalentes.

Luego de la administración i.v., Cisplatino se distribuye ampliamente en los fluidos y los tejidos, con las mayores concentraciones en los riñones, hígado y próstata. En la vejiga, músculos, testículos, páncreas y bazo se encuentran concentraciones menores; Cisplatino también se distribuye en los intestinos grueso y delgado, adrenales, corazón, pulmones, nódulos linfáticos, tiroides, vesícula biliar, timo, cerebro, cerebelo, ovarios, útero y mínimamente en leucocitos y eritrocitos. Cisplatino parece acumularse en los tejidos luego de la administración y ha sido detectado en muchos de éstos hasta 6 meses después de la última dosis de la droga.

Cisplatino aparentemente tiene una pobre penetración en el SNC. Aunque los niveles en el tejido cerebral normal son bajos, pueden detectarse niveles significativos en los tumores intracerebrales.

Cisplatino se une rápida y extensivamente a las proteínas tisulares y plasmáticas, incluyendo albúmina, gamma-globulinas y transferrina. La unión a las proteínas tisulares y plasmáticas parece ser esencialmente irreversible. La unión a las proteínas aumenta con el tiempo y solamente menos del 2-10% de Cisplatino en sangre permanece libre varias horas después de la administración i.v.

Metabolismo

Cisplatino sufre una rápida conversión no enzimática a metabolitos inactivos.

Vida Media

Luego de una administración i.v. en grandes cantidades, los niveles plasmáticos de Cisplatino decaen de manera bifásica. La vida media plasmática inicial es de 25-49 minutos y la vida media tras la distribución es de 58-73 horas.

Excreción

Cisplatino se excreta principalmente en la orina. La unión extensiva a tejidos y proteínas produce una fase excretoria prolongada o incompleta con una excreción urinaria acumulativa del 27% a 43% de la dosis dentro de los primeros 5 días. No hay información suficiente para determinar si existe excreción biliar o intestinal. Los efectos del deterioro renal en la eliminación de Cisplatino no han sido evaluados completamente; las personas con la función renal disminuida pueden presentar una eliminación alterada. También existen evidencias que éstos pueden tener elevadas las concentraciones de platino no unido a proteínas plasmáticas. Existe información limitada que indica que Cisplatino es mínimamente removido por hemodiálisis.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Debe inspeccionarse visualmente la presencia de materia particulada o de coloración previamente a la administración de un producto parenteral, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.

Nota: Las agujas o equipos i.v. que contengan partes de aluminio que puedan entrar en contacto con Cisplatino no deben ser utilizados para la preparación o administración del fármaco. El aluminio reacciona con Cisplatino y forma un precipitado, provocando una pérdida de potencia (ver *PRECAUCIONES***).**

CISPLATINO TUTEUR Inyectable no contiene ningún conservador antimicrobiano, y se debe usar únicamente para una administración monodosis.

Debe descartarse cualquier solución de ***CISPLATINO TUTEUR*** que permanezca 48 horas después de la dilución con el diluyente adecuado.

CISPLATINO TUTEUR sólo debe ser administrado por vía intravenosa y debe ser administrado por perfusión i.v. durante un período de 6 a 8 horas. Puede administrarse en dosis que varíen entre 20-120 mg/m² de superficie corporal en administración endovenosa estricta cada 3 a 6 semanas, en perfusión de 1 a 3 horas o fraccionada en 5 días, ya sea solo o en combinación con otros agentes antineoplásicos. Los factores que influyen en esta opción incluyen la condición que se trata, la terapia simultánea que se administra y las manifestaciones tóxicas en cada paciente individual.

En asociación: Las dosis de ***CISPLATINO TUTEUR*** deben ser modificadas en función de la naturaleza y de la toxicidad de cada componente de la asociación, separados o asociados.

Se recomienda el tratamiento previo de hidratación con 1-2 litros de fluido perfundido durante 8 a 12 horas previamente a la dosis con ***CISPLATINO TUTEUR***La droga debe ser diluida en Dextrosa Inyectable al 5% en solución salina al 0,45% y perfundida durante un período de 6-8 horas. Debe mantenerse una hidratación adecuada durante las siguientes 24 horas.

No debe darse un nuevo curso de ***CISPLATINO TUTEUR*** hasta que la creatinina sérica esté por debajo de 1,5 mg/100 ml, y/o el BUN esté por debajo de 25 mg/100 ml. Los elementos circulantes de la sangre también deben encontrarse en un nivel aceptable (plaquetas >100000/mm³, GB >4000/mm³).

Las dosis posteriores de ***CISPLATINO TUTEUR*** no deben ser dadas hasta que un análisis audiométrico indique que la actividad auditiva está dentro de los límites normales.

Tumores Testiculares Metastásicos: Inducción de la Remisión

Una combinación efectiva para el tratamiento de pacientes con cáncer testicular metastático incluye ***CISPLATINO TUTEUR***, bleomicina y vinblastina.

Inducción de remisión

CISPLATINO TUTEUR: 20 mg/m²/día durante 5 días (días 1-5), cada 3 semanas durante 3 cursos (total de 15 dosis).

Bleomicina: 30 unidades i.v. semanalmente (el día 2 de cada semana), durante 12 dosis consecutivas (total de 12 dosis).

Vinblastina: 0,15-0,2 mg/kg peso corporal i.v. dos veces por semana (días 1 y 2), cada 3 semanas durante 4 cursos (total de 8 dosis).

Terapia de Mantenimiento

La terapia de mantenimiento para pacientes que responden al régimen descripto anteriormente consiste en vinblastina 0,3 mg/kg corporal i.v., cada 4 semanas, durante un total de 2 años.

Tumores Ováricos Metastásicos

CISPLATINO TUTEUR: 50 mg/m² i.v. una vez cada 3 semanas (Día 1)

Doxorubicina: 50 mg/m² i.v. una vez cada 3 semanas (Día 1).

En el caso de terapia combinada, administrar ***CISPLATINO TUTEUR*** y doxorubicina secuencialmente.

Como agente único, administrar ***CISPLATINO TUTEUR*** 100 mg/m² i.v., cada 4 semanas.

Cáncer Avanzado de Vejiga

CISPLATINO TUTEUR debe ser administrado como agente único. Una dosis de 50-70 mg/m² debe administrarse una vez cada 3-4 semanas dependiendo de la radioterapia o quimioterapia previa. Para los pacientes altamente pretratados, se recomienda una dosis inicial de 50 mg/m² repetida cada 4 semanas.

PRECAUCIONES FARMACÉUTICAS

Reconstitución de *CISPLATINO TUTEUR* Polvo Liofilizado para Inyección:

CISPLATINO TUTEUR Polvo Liofilizado se debe reconstituir disolviendo el contenido del frasco ampolla en la cantidad apropiada de agua estéril para inyección o solución de dextrosa inyectable al 5%.

Cada ml de la consiguiente solución debe contener 1 mg de Cisplatino.

El polvo reconstituido en agua estéril inyectable o solución de dextrosa inyectable al 5% es estable durante 48 ó 20 horas respectivamente a temperatura ambiente protegidas de la luz.

Dilución de *CISPLATINO TUTEUR Inyectable 0,5 mg/ml*

CISPLATINO TUTEUR Inyectable puede diluirse con solución de dextrosa 5% con 0,45% de cloruro de sodio. La solución obtenida es estable durante 48 horas cuando se la protege de la luz.

Las soluciones de ***CISPLATINO TUTEUR*** reaccionan con aluminio. El aluminio se disuelve en la solución y provoca que el platino forme un precipitado negro. Esto conduce a una pérdida en potencia de la solución de ***CISPLATINO TUTEUR***. Por lo tanto, es importante no utilizar un equipo que contenga aluminio cuando se prepare o administre ***CISPLATINO TUTEUR***.

Los tipos de acero inoxidable SS304 y 316 se han encontrado compatibles con *CISPLATINO TUTEUR*.

CONTRAINDICACIONES

Cisplatino está contraindicado en los pacientes con una hipersensibilidad conocida a la droga o a otros compuestos que contengan platino, con deterioro renal preexistente, con deterioro auditivo, con mielosupresión o con deshidratación.

ADVERTENCIAS

CISPLATINO DEBE SER ADMINISTRADO SOLAMENTE BAJO LA SUPERVISIÓN DE UN MÉDICO EXPERIMENTADO EN EL USO DE AGENTES QUIMOTERAPÉUTICOS DE CÁNCER. LAS FACILIDADES DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO ADECUADAS DEBEN SER DISPONIBLES RÁPIDAMENTE, PARA GARANTIZAR LA ATENCIÓN APROPIADA DE LA TERAPIA Y DE LAS POSIBLES COMPLICACIONES.

Nefrotoxicidad

Cisplatino produce nefrotoxicidad acumulativa que se potencia con fármacos como aminoglucósidos y antibióticos (ver ***INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS***). La creatinina sérica, el BUN, el *clearance* de creatinina y los niveles de magnesio, sodio, potasio y de calcio deben ser medidos antes de iniciar la terapia y antes de cada curso posterior. En la dosis recomendada, Cisplatino no debe ser dado con mayor frecuencia que una vez cada 3-4 semanas (ver ***REACCIONES ADVERSAS***).

Cuando no se empleó hidratación previa, se informó que aproximadamente un tercio de los pacientes presentaron toxicidad renal después de una única dosis. Generalmente se observa durante la segunda semana después de la dosis y se manifiesta por elevaciones de BUN y creatinina sérica, ácido úrico sérico y/o disminución en *clearance* de creatinina.

La función renal deberá volver a la normalidad antes de administrar las dosis subsiguientes.

Neurotoxicidad

Hay informes de neuropatías severas en aquellos pacientes en los que se han utilizado regímenes con dosis de Cisplatino más altas o con una mayor frecuencia que las 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.

Ototoxicidad

La ototoxicidad puede estar manifestada por tinnitus y/o pérdida de audición de alta frecuencia y ocasionalmente sordera. Dado que la ototoxicidad que causa Cisplatino es acumulativa, se deberían realizar pruebas audiométricas antes de iniciar la terapia y antes de cada curso posterior de droga (ver ***REACCIONES ADVERSAS***).

Reacciones de Hipersensibilidad

Se han informado reacciones de tipo anafiláctico al Cisplatino. Luego de pocos minutos de la administración de Cisplatino pueden observarse edema facial, broncoconstricción, taquicardia e hipotensión. El uso de epinefrina, corticosteroides y antihistamínicos ha sido efectivo para aliviar los síntomas. Los pacientes que reciben Cisplatino deben ser observados cuidadosamente debido a las posibles reacciones de tipo anafiláctico por lo que se debe disponer de equipos y medicamentos de apoyo adecuados.

PRECAUCIONES

Como con todas las drogas antineoplásicas potentes, Cisplatino debe ser administrado solamente por médicos experimentados en el uso de terapia antineoplásica.

Debido a que Cisplatino posee una toxicidad renal acumulativa, no debe ser administrado con mayor frecuencia que una vez cada 3-4 semanas. Para reducir la nefrotoxicidad, se recomienda un tratamiento previo de hidratación con 1 a 2 litros de fluidos perfundidos durante 8-12 horas, junto con el mantenimiento de una hidratación adecuada y facilidades urinarias durante las 24 horas siguientes a la administración. Deberían realizarse recuentos de sangre periférica semanales y un monitoreo periódico de la función hepática. También deberían practicarse exámenes neurológicos regularmente. La terapia con Cisplatino debe discontinuarse cuando los síntomas neurológicos se observen por primera vez.

Las náuseas y vómitos pueden ser controlados con una administración previa de un antiemético.

Cisplatino es incompatible con equipos i.v., agujas y jeringas que contengan aluminio.

En contacto con el aluminio, se forma un precipitado negro visible.

INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS

Cisplatino - Aminoglucósidos: El uso simultáneo de Cisplatino con antibióticos aminoglucósidos (por ej. gentamicina, kanamicina, estreptomicina) puede provocar un aumento de la nefrotoxicidad y ototoxicidad.

Cisplatino - Diuréticos de Asa: La administración simultánea de diuréticos de asa y de Cisplatino puede tener un efecto ototóxico aditivo.

Cisplatino - Anticonvulsivantes: Los niveles plasmáticos de los agentes anticonvulsivantes se pueden volver subterapéuticos durante la terapia con Cisplatino.

Cisplatino - Antihiperuricémicos: Cisplatino puede provocar una elevación en el nivel sanguíneo de ácido úrico. Por lo tanto, puede requerirse un ajuste de la dosis de los agentes antihiperuricémicos en aquellos pacientes que reciben dicha terapia.

Cisplatino - Depresores de Médula Ósea/ Terapia de Radiación: El uso concurrente puede aumentar los efectos totales de estas medicaciones y de la terapia de radiación; en tal caso, se recomienda una reducción de la dosis.

Cisplatino - Vacunas (Virus Inactivados): Debido a que los mecanismos de defensa normalespueden estar suprimidos por la terapia con Cisplatino, la respuesta de los anticuerpos del paciente a la vacuna puede estar disminuida. El intervalo entre la discontinuación de la medicación que provoca la inmunosupresión y la recuperación de la capacidad del paciente para responder a la vacuna depende de la intensidad y tipo de medicación inmunosupresora utilizada, la enfermedad subyacente y otros factores; los estimados varían de 3 meses a 1 año.

Cisplatino - Vacunas (Virus Activos): Debido a que los mecanismos de defensa normales pueden estar suprimidos por la terapia con Cisplatino, el uso simultáneo con una vacuna de virus activos puede potenciar la multiplicación del virus de la vacuna y/o puede disminuir la respuesta de los anticuerpos del paciente a la vacuna; la inmunización de estos pacientes debe emprenderse solamente con extrema cautela después de una revisión cuidadosa de la condición hematológica del paciente y solamente con el conocimiento y consentimiento del médico que atiende la terapia con Cisplatino. El intervalo entre la discontinuación de la medicación que provoca la inmunosupresión y la recuperación de la capacidad del paciente para responder a la vacuna depende de la intensidad y tipo de medicación inmunosupresora utilizada, la enfermedad subyacente y otros factores; los estimados varían de 3 meses a 1 año. Los pacientes con leucemia en remisión no deben recibir vacunas de virus activos hasta por lo menos 3 meses después de la última quimioterapia. Además la inmunización con la vacuna de polio oral debe posponerse en personas con un contacto cercano al paciente, especialmente los miembros de la familia.

Cisplatino - Etopósido: La ocurrencia de leucemia aguda, que puede ocurrir con o sin una 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.

