República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-3565-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 24 de Abril de 2019

Referencia: EX-2018-50134748-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-50134748-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES DE ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CISPLATINO MICROSULES / CISPLATINO Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, CISPLATINO 10 mg – 25 mg – 50 mg; aprobada por Certificado N° 45.669.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma MICROSULES DE ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CISPLATINO MICROSULES / CISPLATINO Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO,

CISPLATINO 10 mg – 25 mg – 50 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-15236625-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-15223406-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.669, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-50134748-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.04.24 11:11:33 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.24 11:11:50 -03'00'

Proyecto de Prospecto Interno

Industria Argentina

CISPLATINO MICROSULES

CISPLATINO 10 mg – 25 mg - 50 mg

Inyectable Liofilizado

Venta Bajo Receta Archivada

Composición

Cada frasco ampolla contiene:

CISPLATINO MICROSULES 10 mg

Cisplatino 10 mg

Excipientes: Manitol, Cloruro de sodio, Acido cítrico

CISPLATINO MICROSULES 25 mg

Cisplatino 25 mg

Excipientes: Manitol, Cloruro de sodio, Acido citrico

CISPLATINO MICROSULES 50 mg

Cisplatino 50 mg

Excipientes: Manitol, Cloruro de sodio, Acido cítrico

Acción Terapéutica

Citostático. Código ATC: L01XA01.

Indicaciones

Carcinomas de vejiga, ovárico, testicular, cervical y de pulmón.

Osteosarcoma en niños.

Acción Farmacológica

Su acción principal es la de un antineoplásico alquilante bifuncional, es decir, interfiere con la función del ADN y, en menor proporción, sobre el ARN. Actúa también sobre el sistema inmune del huésped.

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

Mecanismo de acción

Aunque la actividad principal del cisplatino parece ser la inhibición de la síntesis de ADN, el proceso antineoplásico incluye otras actividades, tales como ampliación de la inmunogenicidad tumoral. Las funciones oncolíticas del cisplatino son comparables con las funciones de los agentes alquilantes. El cisplatino también ofrece propiedades inmunosupresoras, radiosensibilizantes y antibacterianas. El cisplatino no parece ser específico del ciclo celular. Las actividades citotóxicas del cisplatino se producen por unión a todas las bases de ADN, con preferencia por la posición N-7 de guanina y adenosina.

Farmacocinética

Distribución:

Tras la administración intravenosa, el cisplatino se distribuye rápidamente a todos los tejidos pero penetra muy poco en el sistema nervioso central. Las concentraciones más altas se alcanzan en el hígado, riñones, vejiga, tejido muscular, piel, testículos, próstata, páncreas y bazo.

Cisplatino se une a proteinas plasmáticas en un 90%.

Eliminación

Tras una administración intravenosa, la eliminación de la parte filtrable no unida a las proteínas se ejecuta de forma bifásica, con una semivida inicial y terminal de 10-20 minutos y 32-53 minutos, respectivamente. La eliminación de la cantidad total de platino se ejecuta de forma trifásica con vidas medias de 14 minutos, y 274 minutos y 53 días, respectivamente.

La secreción tiene lugar principalmente a través de la orina: el 27-43% de la dosis administrada se recupera en la orina en los primeros cinco días tras el tratamiento. El platino también se excreta en la bilis.

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad crónica

Los modelos de toxicidad crónica indican lesión renal, depresión de la médula ósea, trastornos gastrointestinales y ototoxicidad.

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MICROSULES ARG. S.A. de S.G.I.A.

Mutagénesis y carcinogénesis

Cisplatino es mutágeno en numerosas pruebas in vitro e in vivo (sistemas de pruebas bacterianas y deficiencias cromosómicas en células animales y cultivos de tejidos). Estudios a largo plazo con cisplatino en ratones y ratas han detectado efectos carcinogénicos.

Toxicidad de la reproducción

En ratas, la supresión gonadal que produce amenorrea o azoospermia puede ser irreversible y causar infertilidad definitiva. En ratas hembra cistaplino indujo cambios morfológicos en los ovarios, causando infertilidad reversible y parcial.

Estudios en ratas han mostrado que la exposición durante el embarazo produce tumores en la descendencia del adulto.

Cisplatino es embriotóxico y teratogénico para ratones y ratas, y se han descrito defectos en ambas especies. El cisplatino se detectó en la leche.

Posología Habitual y Modo de Uso

Las dosis y el control posterior del paciente deben quedar a cargo del médico especializado, adecuándose a la enfermedad, combinación de drogas y estado del paciente.

Dosis media usual: 20 mg/m^2 en inyección única. El tratamiento puede repetirse cada 3 ó 4 semanas.

Cáncer de testículo avanzado: 20 mg/m^2 /día durante 5 días cada 4 semanas.

Cáncer de ovario avanzado: 100 mg/m^2 cada 4 semanas ó 75-100 mg/m^2 cada 4 semanas asociado a ciclofosfamida.

Cáncer de vejiga avanzado: 50-70 mg/m^2 cada 3-4 semanas. En pacientes pre-tratados (radio y/o quimioterapia previas): 50 mg/m^2 cada 4 semanas.

Se recomienda una hidratación parenteral (1-2 litros i.v.), 8 a 12 horas antes de la administración de Cisplatino. Se debe mantener una hidratación adecuada durante las 24 horas siguientes y aumentar la diuresis mediante el uso de manitol.

Dosis máxima para una sola inyección: 120 mg/m^2.

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

Si el cisplatino se usa en quimioterapia de combinación la dosis de cisplatino debe reducirse. Una dosis típica son 20 mg/m^2 o más una vez cada 3-4 semanas.
Para el tratamiento del cáncer cervical, el cisplatino se utiliza combinado con radioterapia. Una dosis típica es 40 mg/m^2/semana durante 6 semanas.

Instrucciones para su preparación

Para administrar, diluir el contenido del frasco ampolla en 10, 25 ó 50 ml de agua destilada esterilizada, de modo que cada ml de solución contenga 1 mg de droga.
Infundir sólo por vía intravenosa, durante un período de 6 a 8 horas, protegiendo la solución del contacto con la luz. No usar catéteres intravenosos que contengan aluminio pues el Cisplatino precipita y disminuye su potencia.
Una vez reconstituido el liofilizado se mantiene estable durante 20 horas.

Contraindicaciones

Cisplatino está contraindicado en pacientes

- hipersensibilidad al principio activo u otros compuestos que contengan platino o a cualquiera de los excipientes indicados en su composición
- con disfunción renal (depuración de creatinina < 60 ml/min) – cisplatino es nefrotóxico;
- con deshidratación (es necesaria una pre- y post-hidratación para prevenir una disfunción renal grave);
- con mielosupresión;
- con deterioro auditivo– cisplatino es neurotóxico (en particular ototóxico);
- con neuropatía causada por cisplatino;
- en combinación con la vacuna de la fiebre amarilla
- en combinación con fenitoína como uso profiláctico
- en embarazo y lactancia

Advertencias

Este agente citostático tiene una toxicidad más marcada que la que habitualmente se detecta en la quimioterapia antineoplástica.

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M N 12613
MICROSULES ARGENTINA

La toxicidad renal que es ante todo acumulativa, es grave y requiere precauciones particulares durante la administración.

La toxicidad causada por cisplatino puede incrementarse por el uso combinado con otros medicamentos que son tóxicos para dichos órganos o sistemas.

Pueden experimentarse náuseas y vómitos intensos que requieran un tratamiento antiemético.

A menudo después de la administración de cisplatino se producen náuseas, vómitos y diarrea. Estos síntomas desaparecen en la mayoría de pacientes después de 24 horas. Pueden continuar náuseas y anorexia menos graves hasta siete días después del tratamiento.

La administración profiláctica de un antiemético puede ser efectiva para aliviar o prevenir las náuseas y los vómitos.

La pérdida de líquidos por vómitos y diarrea debe ser compensada.

Antes, durante y después de la administración de cisplatino, deben determinarse los siguientes parámetros de las funciones de los órganos:

- función renal;
- función hepática;
- función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos y plaquetas);
- electrolitos en suero (calcio, sodio, potasio, magnesio).

Estas determinaciones deben repetirse cada semana durante toda la duración del tratamiento con cisplatino.

Debe retrasarse la repetición del tratamiento de cisplatino hasta que los siguientes parámetros muestren de nuevo valores normales:

- Creatinina sérica $\leq$ 130 µmol/l rsp. 1,5 mg/dl
- Urea < 25 mg/dl
- Número de leucocitos > 4.000/µl resp. > 4,0 x 10^9/l
- Plaquetas > 100.000/µl resp. > 100 x 10^9/l
- Audiograma: resultados dentro de la normalidad.

Se debe alertar al médico ante la presencia de infección, aparición de herpes zoster o exposición a persona con varicela.

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M N 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.U.L.

Evitar las inmunizaciones, salvo las permitidas por el médico. Los contactos familiares deben evitar la inmunización con vacuna Sabin oral.

Evitar el contacto con personas que estén cursando infecciones bacterianas o virales sobre todo cuando los recuentos sanguíneos son bajos.

Alertar al médico ante cualquier manifestación de hemorragia (gingivitis hemorrágica, petequias, hematuria, melena)

Nefrotoxicidad

Cisplatino produce nefrotoxicidad acumulativa grave. La diuresis forzada mediante hidratación o mediante hidratación y administración de un diurético antes y después del tratamiento con cisplatino reduce el riesgo de nefrotoxicidad. 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 IV apropiada, e hidratación similar después de cisplatino (se recomiendan 2.500 ml/m^2/24 horas). Si la hidratación no es capaz de inducir o mantener una excreción urinaria adecuada, es aconsejable la administración de un diurético osmótico (p.ej., manitol).

La hiperuricemia y la hiperalbuminemia pueden predisponer a nefrotoxicidad inducida por cisplatino. Ocasionalmente ocurren reacciones alérgicas que requieren el tratamiento habitual.

La terapia con Cisplatino debe interrumpirse al primer signo de neuropatía periférica, la que puede ser irreversible.

Puede producir supresión gonadal causando amenorrea o azoospermia, en general relacionadas con la dosis y duración del tratamiento. Puede producir nefrotoxicidad acumulativa, la cual es potenciada por antibióticos aminoglucósidos; se debe controlar el clearence de creatinina, el BUN, y los niveles de sodio, potasio, magnesio, y calcio antes y después de cada dosificación.

Si la droga es usada durante el embarazo y/ó la paciente queda embarazada durante la terapia, la paciente debe ser puesta en aviso sobre el potencial daño para el feto. Las pacientes deben evitar quedar embarazadas.

El desarrollo de leucemia aguda en ratas coincide con el uso cisplatino, pero fue raramente reportado en humanos.

Ototoxicidad

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

Se ha observado ototoxicidad en hasta el 31% de los pacientes tratados con una dosis única de 50 mg/m^2 de cisplatino, que se manifiesta por tinnitus y/o pérdida de audición en las frecuencias altas (4.000 a 8.000 Hz). Ocasionalmente puede aparecer disminución auditiva en los tonos normales de conversación. Los efectos ototóxicos pueden ser más graves en niños tratados con cisplatino. 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 cisplatino se ha descrito sordera. La ototoxicidad puede potenciarse por irradiación craneal previa o simultánea y puede estar relacionada con la concentración plasmática máxima de cisplatino. No está claro si la ototoxicidad inducida por cisplatino es reversible. Deben realizarse pruebas audiométricas antes y durante el tratamiento. También se ha descrito toxicidad vestibular.

También deberán realizarse audiometrías antes de iniciar el tratamiento con cisplatino y siempre después de iniciar otro ciclo de tratamiento.

Reacciones en el lugar de la inyección

Pueden tener lugar reacciones en el lugar de la inyección durante la administración de cisplatino. Teniendo en cuenta la posibilidad de extravasación, se recomienda monitorizar estrechamente el lugar de la perfusión para posibles infiltraciones durante la administración del medicamento. Se desconoce por el momento un tratamiento para las reacciones por extravasación.

Es necesario un cuidado especial en pacientes con infecciones agudas bacterianas o víricas. En casos de extravasación:

- finalizar inmediatamente la perfusión de cisplatino;

no mover la aguja, aspirar el extravasado del tejido, y aclarar con solución de cloruro de sodio al 0,9% (si se utilizan soluciones con concentraciones más altas de cisplatino que las recomendadas.

Precauciones

Cuando se administra con terapéutica inmunosupresora debe planearse con sumo cuidado para evitar el riesgo de efectos aditivos.

Su administración, exclusivamente endovenosa, requiere la supervisión de un médico entrenado en la administración de fármacos citostáticos. Se recomienda una hidratación parenteral (1-2 litros i.v.), 8 a 12 horas antes de la administración de Cisplatino. Se debe

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M N 12613
MICROSULES ARG. TINA

mantener una hidratación adecuada durante las 24 horas siguientes y aumentar la diuresis mediante el uso de manitol.

En pacientes con insuficiencia renal debe reducirse la dosificación.

La aparición de nefropatía por ácido úrico en pacientes con leucemia o linfoma se puede evitar ingiriendo líquidos en abundancia y administrando alopurinol después de aplicar dosis máximas de Cisplatino.

Interacciones Medicamentosas

No debe administrarse junto con antibióticos aminoglucósidos u otros agentes nefrotóxicos u ototóxicos por posible aumento de la toxicidad.

Las drogas que producen discrasias sanguíneas, otras drogas mielosupresoras y la terapia radiante pueden incrementar los efectos indeseables del Cisplatino, debiendo ajustarse su dosificación acorde a los controles hematológicos.

La toxicidad renal de ifosfamidas puede ser mayor cuando se utiliza con cisplatino o en pacientes a quienes se les haya administrado cisplatino anteriormente.

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.

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 sulfinpirazona si se utilizan conjuntamente con cisplatino, ya que cisplatino causa un aumento de la concentración de ácido úrico sérico.

Excepto en pacientes que reciben dosis de cisplatino superiores a 60 mg/m^2, 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.

Vacunas inactivas:

La vacuna de la fiebre amarilla está estrictamente contraindicada debido al riesgo de una enfermedad vacunal sistémica mortal.. En vista del riesgo de enfermedades generalizadas se recomienda el uso de una vacuna inactiva, si está disponible.

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARG. S.R.L.

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

Anticoagulantes orales:

El uso simultáneo de anticoagulantes orales requiere un aumento en la frecuencia de la monitorización INR.

Antihistamínicos, fenotiazinas y otros:

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

Sustancias anticonvulsivas:

Las concentraciones séricas de medicamentos anticonvulsivos pueden permanecer a niveles subterapéuticos durante el tratamiento con cisplatino.

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

Combinación piridoxina + altretamina:

En un estudio aleatorizado con pacientes que presentaban carcinoma avanzado de ovario la respuesta a la terapia fue influenciada negativamente por la administración simultánea de piridoxina y altretamina (hexametilmelamina) y cisplatino.

Paclitaxel

El tratamiento con cisplatino previo a una perfusión con paclitaxel puede reducir el aclaramiento de paclitaxel en un 33% y por tanto puede intensificar la neurotoxicidad .

Otros

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

Cisplatino administrado en combinación con bleomicina y vinblastina puede conducir al fenómeno de Raynaud.

En un estudio en pacientes con cáncer con tumores metastásicos o avanzados, el docetaxel en combinación con cisplatino indujo más efectos neurotóxicos graves (relacionados con la dosis y sensoriales) que el fármaco como agente solo en dosis similares.

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12613
MICROSULES ARG. TINA

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

Debe tenerse en consideración la excesiva inmunosupresión con riesgo de linfoproliferación en el uso concomitante de cisplatino y ciclosporina.

Alteraciones en las pruebas de laboratorio

Con el tratamiento, especialmente con dosis máximas, pueden aumentar los valores séricos de bilirrubina, fosfatasa alcalina, transaminasas (TGO y TGP), urea, creatinina y disminuir los de calcio, magnesio, sodio y potasio.

Carcinogénesis, mutagénesis, daños en la fertilidad.

El Cisplatino es mutagénico y potencialmente carcinogénico en animales de laboratorio.

Puede ocurrir supresión gonadal, causante de amenorrea o azoospermia, en los pacientes con terapia de agentes alquilantes. Estos efectos están relacionados a la dosis y duración del tratamiento y pueden ser irreversibles.

Cisplatino es teratogénico y embriotóxico en ratones

Embarazo.

No se dispone de datos suficientes del uso del cisplatino en mujeres embarazadas, pero basado en sus propiedades farmacológicas se sospecha que el cisplatino causa graves defectos congénitos. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva y carcinogenicidad trasplacentaria. El cisplatino está contraindicado durante el período de embarazo, salvo que sea claramente necesario y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia: El Cisplatino está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad:

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 de iniciar el tratamiento.

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

Uso en niños: Los efectos ototóxicos del Cisplatino pueden resultar más severos en los niños.

Uso en pacientes ancianos: Se debe controlar la posible disfunción renal del anciano para ajustar la dosificación.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, el perfil de reacciones adversas (como la nefrotoxicidad) puede tener una ligera o moderada influencia en la habilidad de los pacientes para conducir y para utilizar máquinas.

Los pacientes que sufran estas reacciones adversas (p.e. somnolencia o vómitos) deben evitar conducir y utilizar máquinas.

Efectos Adversos

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante los ensayos clínicos, o posterior a la comercialización y han sido clasificadas utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a ≤1/1.000); muy raras (≤1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase órgano del sistema	Frecuencia	Término MedDRA
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Sepsis
	No conocidas	Infección[a]
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)	Raras	Leucemia aguda
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Muy frecuentes	Fallo de la médula ósea, trombocitopenia, leucopenia, anemia
	Muy raras	Microangiopatía trombótica combinada con síndrome urémico hemolítico
	No conocidas	Anemia hemolítica con prueba de Coombs
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras	Reacción anafilactoide[b]
	Raras	Inmunosupresión

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12613
Laboratorios Richmond S.A. de S.C.I.I.A.

IF-2019-16286625-APN-DERNPM#ANMAT

Trastornos endocrinos	No conocidas	Aumento de amilasa en sangre, secreción inapropiada de hormona antidiurética
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Hiponatremia
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia
	Raras	Hipercolesterolemia
	Muy raras	Aumento de hierro en sangre
	No conocidas	Deshidratación, hipocalemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, tetania
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neurotoxicidad
	Raras	Convulsión, neuropatía periférica, leucoencefalopatía, síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior
	Muy raras	Convulsiones
	No conocidas	Accidente cerebrovascular hemorrágico, ageusia isquémica, arteritis cerebral, síndrome de Lhermitte, mielopatía, neuropatía autonómica
Trastornos oculares	Raras	Neuritis óptica retrobulbar, pérdida en el movimiento de los ojos
	No conocidas	Visión borrosa, ceguera de colores, ceguera cortical, neuritis óptica, papiloedema, pigmentación retinal
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Ototoxicidad
	No conocidas	Tinnitus, sordera
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Arritmia, bradicardia, taquicardia
	Raras	Infarto de miocardio, enfermedad de las arterias coronarias
	Muy raras	Paro cardíaco
	No conocidas	Trastorno cardiaco
Trastornos vasculares	Frecuentes	Flebitis, tromboembolismo venoso
	Raras	Hipertensión
	No conocidas	Fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea, neumonía y fallo respiratorio
	No conocidas	Embolia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Raras	Estomatitis
	No conocidas	Vómitos, náuseas, anorexia, hipo, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Eritema, úlcera cutánea, edema localizado y dolores
	No conocidas	Erupción cutánea, alopecia
Alteraciones musculoesqueléticas, y de los tejidos conjuntivos	No conocidas	Espasmos musculares

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
DNI N° 12843
Microsules Farmacéutica
S.A. de S.C.I.I.A.

Trastornos renales y urinarios	No conocidas	Fallo renal agudo, fallo renal[c], alteración renal tubular
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Espermatogénesis y ovulación anormales, y ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia
	No conocidas	Astenia, malestar, extravasación en el lugar de la inyección[d]
Investigaciones	Raras	Aumento de albúmina en sangre
	No conocidas	Aumento de encimas hepáticas, aumento de bilirrubina en sangre

a: Complicaciones infecciosas han provocado el fallecimiento de algunos pacientes.
b: Los síntomas indicados de reacciones anafilactoides tales como el edema facial (edema facial de PC), respiración asmática, broncoespasmas, taquicardia e hipertensión se incluyen en el paréntesis de reacciones anafilactoides en la tabla de frecuencias de AE.
c: Elevaciones en BUN y cretainina, ácido úrico sódico y/o reducción de aclaramiento de creatinina se incluyen en fallo/insuficiencia renal.
d: Toxicidad local en tejidos blandos como consecuencia de la extravasación que puede producir celulitis, fibrosis y necrosis (común), dolores (comunes) y edemas (comunes) y eritema (común).

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 de Farmacovigilancia de ANMAT.

Sobredosificación:

LA PRECAUCIÓN ES ESENCIAL A FIN DE PREVENIR DE UNA SOBREDOSIS ACCIDENTAL.

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 antídotos probados para los casos de sobredosificación por cisplatino. La hemodiálisis, incluso cuando se inicia cuatro horas después de la sobredosificación, parece tener poco efecto en la eliminación del platino del organismo

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

debido a la rápida y elevada fijación de cisplatino a las proteínas. El tratamiento de la sobredosificación debe incluir medidas generales de soporte.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

"TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

Conservar al abrigo de la luz y a temperatura ambiente, 15ºC – 30ºC

Presentación

CISPLATINO MICROSULES 10 mg – 25 mg y 50 mg: Envases con 1 frasco ampolla con liofilizado.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 45.669

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.
Ruta Panamericana km 36,5
C 1619 IEA – Garín (Pdo. de Escobar)
Pcia. de Buenos Aires
TE 03327 452629
www.microsules.com.ar

Elaborado en: Palpa 2870/76 (1426) Ciudad Autónoma Buenos Aires.
Fecha de la última revisión:

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M N 12819
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-15236625-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 14 de Marzo de 2019

Referencia: EX-2018-50134748- MICROSULES - Prospectos - Certificado N°45669

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.14 09:31:01 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.14 09:31:03 -03'00'

Proyecto de Prospecto Interno

Industria Argentina

CISPLATINO MICROSULES

CISPLATINO 10 mg – 25 mg - 50 mg

Inyectable Liofilizado

Venta Bajo Receta Archivada

Composición

Cada frasco ampolla contiene:

CISPLATINO MICROSULES 10 mg

Cisplatino 10 mg

Excipientes: Manitol, Cloruro de sodio, Acido cítrico

CISPLATINO MICROSULES 25 mg

Cisplatino 25 mg

Excipientes: Manitol, Cloruro de sodio, Acido cítrico

CISPLATINO MICROSULES 50 mg

Cisplatino 50 mg

Excipientes: Manitol, Cloruro de sodio, Acido cítrico

Acción Terapéutica

Citostático. Código ATC: L01XA01.

Indicaciones

Carcinomas de vejiga, ovárico, testicular, cervical y de pulmón.

Osteosarcoma en niños.

Acción Farmacológica

Su acción principal es la de un antineoplásico alquilante bifuncional, es decir, interfiere con la función del ADN y, en menor proporción, sobre el ARN. Actúa también sobre el sistema inmune del huésped.

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

Mecanismo de acción

Aunque la actividad principal del cisplatino parece ser la inhibición de la síntesis de ADN, el proceso antineoplásico incluye otras actividades, tales como ampliación de la inmunogenicidad tumoral. Las funciones oncolíticas del cisplatino son comparables con las funciones de los agentes alquilantes. El cisplatino también ofrece propiedades inmunosupresoras, radiosensibilizantes y antibacterianas. El cisplatino no parece ser específico del ciclo celular. Las actividades citotóxicas del cisplatino se producen por unión a todas las bases de ADN, con preferencia por la posición N-7 de guanina y adenosina.

Farmacocinética

Distribución:

Tras la administración intravenosa, el cisplatino se distribuye rápidamente a todos los tejidos pero penetra muy poco en el sistema nervioso central. Las concentraciones más altas se alcanzan en el hígado, riñones, vejiga, tejido muscular, piel, testículos, próstata, páncreas y bazo.

Cisplatino se une a proteinas plasmáticas en un 90%.

Eliminación

Tras una administración intravenosa, la eliminación de la parte filtrable no unida a las proteinas se ejecuta de forma bifásica, con una semivida inicial y terminal de 10-20 minutos y 32-53 minutos, respectivamente. La eliminación de la cantidad total de platino se ejecuta de forma trifásica con vidas medias de 14 minutos, y 274 minutos y 53 días, respectivamente.

La secreción tiene lugar principalmente a través de la orina: el 27-43% de la dosis administrada se recupera en la orina en los primeros cinco días tras el tratamiento. El platino también se excreta en la bilis.

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad crónica

Los modelos de toxicidad crónica indican lesión renal, depresión de la médula ósea, trastornos gastrointestinales y ototoxicidad.

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MICROSULES ARG.
S.A. de S.G.I.S.

Mutagénesis y carcinogénesis

Cisplatino es mutágeno en numerosas pruebas in vitro e in vivo (sistemas de pruebas bacterianas y deficiencias cromosómicas en células animales y cultivos de tejidos). Estudios a largo plazo con cisplatino en ratones y ratas han detectado efectos carcinogénicos.

Toxicidad de la reproducción

En ratas, la supresión gonadal que produce amenorrea o azoospermia puede ser irreversible y causar infertilidad definitiva. En ratas hembra cistaplino indujo cambios morfológicos en los ovarios, causando infertilidad reversible y parcial.

Estudios en ratas han mostrado que la exposición durante el embarazo produce tumores en la descendencia del adulto.

Cisplatino es embriotóxico y teratogénico para ratones y ratas, y se han descrito defectos en ambas especies. El cisplatino se detectó en la leche.

Posología Habitual y Modo de Uso

Las dosis y el control posterior del paciente deben quedar a cargo del médico especializado, adecuándose a la enfermedad, combinación de drogas y estado del paciente.

Dosis media usual: 20 mg/m^2 en inyección única. El tratamiento puede repetirse cada 3 ó 4 semanas.

Cáncer de testículo avanzado: 20 mg/m^2 /día durante 5 días cada 4 semanas.

Cáncer de ovario avanzado: 100 mg/m^2 cada 4 semanas ó 75-100 mg/m^2 cada 4 semanas asociado a ciclofosfamida.

Cáncer de vejiga avanzado: 50-70 mg/m^2 cada 3-4 semanas. En pacientes pre-tratados (radio y/o quimioterapia previas): 50 mg/m^2 cada 4 semanas.

Se recomienda una hidratación parenteral (1-2 litros i.v.), 8 a 12 horas antes de la administración de Cisplatino. Se debe mantener una hidratación adecuada durante las 24 horas siguientes y aumentar la diuresis mediante el uso de manitol.

Dosis máxima para una sola inyección: 120 mg/m^2.

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12613
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

Si el cisplatino se usa en quimioterapia de combinación la dosis de cisplatino debe reducirse. Una dosis típica son 20 mg/m^2 o más una vez cada 3-4 semanas.
Para el tratamiento del cáncer cervical, el cisplatino se utiliza combinado con radioterapia. Una dosis típica es 40 mg/m^2/semana durante 6 semanas.

Instrucciones para su preparación

Para administrar, diluir el contenido del frasco ampolla en 10, 25 ó 50 ml de agua destilada esterilizada, de modo que cada ml de solución contenga 1 mg de droga.
Infundir sólo por vía intravenosa, durante un período de 6 a 8 horas, protegiendo la solución del contacto con la luz. No usar catéteres intravenosos que contengan aluminio pues el Cisplatino precipita y disminuye su potencia.
Una vez reconstituido el liofilizado se mantiene estable durante 20 horas.

Contraindicaciones

Cisplatino está contraindicado en pacientes

- hipersensibilidad al principio activo u otros compuestos que contengan platino o a cualquiera de los excipientes indicados en su composición
- con disfunción renal (depuración de creatinina < 60 ml/min) – cisplatino es nefrotóxico;
- con deshidratación (es necesaria una pre- y post-hidratación para prevenir una disfunción renal grave);
- con mielosupresión;
- con deterioro auditivo– cisplatino es neurotóxico (en particular ototóxico);
- con neuropatía causada por cisplatino;
- en combinación con la vacuna de la fiebre amarilla
- en combinación con fenitoína como uso profiláctico
- en embarazo y lactancia

Advertencias

Este agente citostático tiene una toxicidad más marcada que la que habitualmente se detecta en la quimioterapia antineoplástica.

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M N 12618
MICROSULFA ARGENTINA

La toxicidad renal que es ante todo acumulativa, es grave y requiere precauciones particulares durante la administración.

La toxicidad causada por cisplatino puede incrementarse por el uso combinado con otros medicamentos que son tóxicos para dichos órganos o sistemas.

Pueden experimentarse náuseas y vómitos intensos que requieran un tratamiento antiemético.

A menudo después de la administración de cisplatino se producen náuseas, vómitos y diarrea. Estos síntomas desaparecen en la mayoría de pacientes después de 24 horas. Pueden continuar náuseas y anorexia menos graves hasta siete días después del tratamiento.

La administración profiláctica de un antiemético puede ser efectiva para aliviar o prevenir las náuseas y los vómitos.

La pérdida de líquidos por vómitos y diarrea debe ser compensada.

Antes, durante y después de la administración de cisplatino, deben determinarse los siguientes parámetros de las funciones de los órganos:

- función renal;
- función hepática;
- función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos y plaquetas);
- electrolitos en suero (calcio, sodio, potasio, magnesio).

Estas determinaciones deben repetirse cada semana durante toda la duración del tratamiento con cisplatino.

Debe retrasarse la repetición del tratamiento de cisplatino hasta que los siguientes parámetros muestren de nuevo valores normales:

- Creatinina sérica $\leq$ 130 µmol/l rsp. 1,5 mg/dl
- Urea < 25 mg/dl
- Número de leucocitos > 4.000/µl resp. > 4,0 x 10^9/l
- Plaquetas > 100.000/µl resp. > 100 x 10^9/l
- Audiograma: resultados dentro de la normalidad.

Se debe alertar al médico ante la presencia de infección, aparición de herpes zoster o exposición a persona con varicela.

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M N 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. DE S.G.L.C.

Evitar las inmunizaciones, salvo las permitidas por el médico. Los contactos familiares deben evitar la inmunización con vacuna Sabin oral.

Evitar el contacto con personas que estén cursando infecciones bacterianas o virales sobre todo cuando los recuentos sanguíneos son bajos.

Alertar al médico ante cualquier manifestación de hemorragia (gingivitis hemorrágica, petequias, hematuria, melena)

Nefrotoxicidad

Cisplatino produce nefrotoxicidad acumulativa grave. La diuresis forzada mediante hidratación o mediante hidratación y administración de un diurético antes y después del tratamiento con cisplatino reduce el riesgo de nefrotoxicidad. 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 IV apropiada, e hidratación similar después de cisplatino (se recomiendan 2.500 ml/m^2/24 horas). Si la hidratación no es capaz de inducir o mantener una excreción urinaria adecuada, es aconsejable la administración de un diurético osmótico (p.ej., manitol).

La hiperuricemia y la hiperalbuminemia pueden predisponer a nefrotoxicidad inducida por cisplatino. Ocasionalmente ocurren reacciones alérgicas que requieren el tratamiento habitual.

La terapia con Cisplatino debe interrumpirse al primer signo de neuropatía periférica, la que puede ser irreversible.

Puede producir supresión gonadal causando amenorrea o azoospermia, en general relacionadas con la dosis y duración del tratamiento. Puede producir nefrotoxicidad acumulativa, la cual es potenciada por antibióticos aminoglucósidos; se debe controlar el clearence de creatinina, el BUN, y los niveles de sodio, potasio, magnesio, y calcio antes y después de cada dosificación.

Si la droga es usada durante el embarazo y/ó la paciente queda embarazada durante la terapia, la paciente debe ser puesta en aviso sobre el potencial daño para el feto. Las pacientes deben evitar quedar embarazadas.

El desarrollo de leucemia aguda en ratas coincide con el uso cisplatino, pero fue raramente reportado en humanos.

Ototoxicidad

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12819
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A

Se ha observado ototoxicidad en hasta el 31% de los pacientes tratados con una dosis única de 50 mg/m^2 de cisplatino, que se manifiesta por tinnitus y/o pérdida de audición en las frecuencias altas (4.000 a 8.000 Hz). Ocasionalmente puede aparecer disminución auditiva en los tonos normales de conversación. Los efectos ototóxicos pueden ser más graves en niños tratados con cisplatino. 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 cisplatino se ha descrito sordera. La ototoxicidad puede potenciarse por irradiación craneal previa o simultánea y puede estar relacionada con la concentración plasmática máxima de cisplatino. No está claro si la ototoxicidad inducida por cisplatino es reversible. Deben realizarse pruebas audiométricas antes y durante el tratamiento. También se ha descrito toxicidad vestibular.

También deberán realizarse audiometrías antes de iniciar el tratamiento con cisplatino y siempre después de iniciar otro ciclo de tratamiento.

Reacciones en el lugar de la inyección

Pueden tener lugar reacciones en el lugar de la inyección durante la administración de cisplatino. Teniendo en cuenta la posibilidad de extravasación, se recomienda monitorizar estrechamente el lugar de la perfusión para posibles infiltraciones durante la administración del medicamento. Se desconoce por el momento un tratamiento para las reacciones por extravasación.

Es necesario un cuidado especial en pacientes con infecciones agudas bacterianas o víricas. En casos de extravasación:

- finalizar inmediatamente la perfusión de cisplatino;

no mover la aguja, aspirar el extravasado del tejido, y aclarar con solución de cloruro de sodio al 0,9% (si se utilizan soluciones con concentraciones más altas de cisplatino que las recomendadas.

Precauciones

Cuando se administra con terapéutica inmunosupresora debe planearse con sumo cuidado para evitar el riesgo de efectos aditivos.

Su administración, exclusivamente endovenosa, requiere la supervisión de un médico entrenado en la administración de fármacos citostáticos. Se recomienda una hidratación parenteral (1-2 litros i.v.), 8 a 12 horas antes de la administración de Cisplatino. Se debe

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M N 12813
MICROSULES LTD. LINA

mantener una hidratación adecuada durante las 24 horas siguientes y aumentar la diuresis mediante el uso de manitol.

En pacientes con insuficiencia renal debe reducirse la dosificación.

La aparición de nefropatía por ácido úrico en pacientes con leucemia o linfoma se puede evitar ingiriendo líquidos en abundancia y administrando alopurinol después de aplicar dosis máximas de Cisplatino.

Interacciones Medicamentosas

No debe administrarse junto con antibióticos aminoglucósidos u otros agentes nefrotóxicos u ototóxicos por posible aumento de la toxicidad.

Las drogas que producen discrasias sanguíneas, otras drogas mielosupresoras y la terapia radiante pueden incrementar los efectos indeseables del Cisplatino, debiendo ajustarse su dosificación acorde a los controles hematológicos.

La toxicidad renal de ifosfamidas puede ser mayor cuando se utiliza con cisplatino o en pacientes a quienes se les haya administrado cisplatino anteriormente.

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.

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 sulfinpirazona si se utilizan conjuntamente con cisplatino, ya que cisplatino causa un aumento de la concentración de ácido úrico sérico.

Excepto en pacientes que reciben dosis de cisplatino superiores a 60 mg/m^2, 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.

Vacunas inactivas:

La vacuna de la fiebre amarilla está estrictamente contraindicada debido al riesgo de una enfermedad vacunal sistémica mortal.. En vista del riesgo de enfermedades generalizadas se recomienda el uso de una vacuna inactiva, si está disponible.

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARG. FARMACEUTICA

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

Anticoagulantes orales:

El uso simultáneo de anticoagulantes orales requiere un aumento en la frecuencia de la monitorización INR.

Antihistamínicos, fenotiazinas y otros:

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

Sustancias anticonvulsivas:

Las concentraciones séricas de medicamentos anticonvulsivos pueden permanecer a niveles subterapéuticos durante el tratamiento con cisplatino.

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

Combinación piridoxina + altretamina:

En un estudio aleatorizado con pacientes que presentaban carcinoma avanzado de ovario la respuesta a la terapia fue influenciada negativamente por la administración simultánea de piridoxina y altretamina (hexametilmelamina) y cisplatino.

Paclitaxel

El tratamiento con cisplatino previo a una perfusión con paclitaxel puede reducir el aclaramiento de paclitaxel en un 33% y por tanto puede intensificar la neurotoxicidad .

Otros

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

Cisplatino administrado en combinación con bleomicina y vinblastina puede conducir al fenómeno de Raynaud.

En un estudio en pacientes con cáncer con tumores metastásicos o avanzados, el docetaxel en combinación con cisplatino indujo más efectos neurotóxicos graves (relacionados con la dosis y sensoriales) que el fármaco como agente solo en dosis similares.

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA

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

Debe tenerse en consideración la excesiva inmunosupresión con riesgo de linfoproliferación en el uso concomitante de cisplatino y ciclosporina.

Alteraciones en las pruebas de laboratorio

Con el tratamiento, especialmente con dosis máximas, pueden aumentar los valores séricos de bilirrubina, fosfatasa alcalina, transaminasas (TGO y TGP), urea, creatinina y disminuir los de calcio, magnesio, sodio y potasio.

Carcinogénesis, mutagénesis, daños en la fertilidad.

El Cisplatino es mutagénico y potencialmente carcinogénico en animales de laboratorio.

Puede ocurrir supresión gonadal, causante de amenorrea o azoospermia, en los pacientes con terapia de agentes alquilantes. Estos efectos están relacionados a la dosis y duración del tratamiento y pueden ser irreversibles.

Cisplatino es teratogénico y embriotóxico en ratones

Embarazo.

No se dispone de datos suficientes del uso del cisplatino en mujeres embarazadas, pero basado en sus propiedades farmacológicas se sospecha que el cisplatino causa graves defectos congénitos. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva y carcinogenicidad trasplacentaria. El cisplatino está contraindicado durante el período de embarazo, salvo que sea claramente necesario y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia: El Cisplatino está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad:

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 de iniciar el tratamiento.

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M N 12613
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

Uso en niños: Los efectos ototóxicos del Cisplatino pueden resultar más severos en los niños.

Uso en pacientes ancianos: Se debe controlar la posible disfunción renal del anciano para ajustar la dosificación.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, el perfil de reacciones adversas (como la nefrotoxicidad) puede tener una ligera o moderada influencia en la habilidad de los pacientes para conducir y para utilizar máquinas.

Los pacientes que sufran estas reacciones adversas (p.e. somnolencia o vómitos) deben evitar conducir y utilizar máquinas.

Efectos Adversos

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante los ensayos clínicos, o posterior a la comercialización y han sido clasificadas utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a ≤1/1.000); muy raras (≤1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase órgano del sistema	Frecuencia	Término MedDRA
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Sepsis
	No conocidas	Infección[a]
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)	Raras	Leucemia aguda
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Muy frecuentes	Fallo de la médula ósea, trombocitopenia, leucopenia, anemia
	Muy raras	Microangiopatía trombótica combinada con síndrome urémico hemolítico
	No conocidas	Anemia hemolítica con prueba de Coombs
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras	Reacción anafilactoide[b]
	Raras	Inmunosupresión

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
S.A. de S.C.I.A.

Trastornos endocrinos	No conocidas	Aumento de amilasa en sangre, secreción inapropiada de hormona antidiurética
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Hiponatremia
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia
	Raras	Hipercolesterolemia
	Muy raras	Aumento de hierro en sangre
	No conocidas	Deshidratación, hipocalemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, tetania
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neurotoxicidad
	Raras	Convulsión, neuropatía periférica, leucoencefalopatía, síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior
	Muy raras	Convulsiones
	No conocidas	Accidente cerebrovascular hemorrágico, ageusia isquémica, arteritis cerebral, síndrome de Lhermitte, mielopatía, neuropatía autonómica
Trastornos oculares	Raras	Neuritis óptica retrobulbar, pérdida en el movimiento de los ojos
	No conocidas	Visión borrosa, ceguera de colores, ceguera cortical, neuritis óptica, papiloedema, pigmentación retinal
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Ototoxicidad
	No conocidas	Tinnitus, sordera
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Arritmia, bradicardia, taquicardia
	Raras	Infarto de miocardio, enfermedad de las arterias coronarias
	Muy raras	Paro cardíaco
	No conocidas	Trastorno cardiaco
Trastornos vasculares	Frecuentes	Flebitis, tromboembolismo venoso
	Raras	Hipertensión
	No conocidas	Fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea, neumonía y fallo respiratorio
	No conocidas	Embolia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Raras	Estomatitis
	No conocidas	Vómitos, náuseas, anorexia, hipo, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Eritema, úlcera cutánea, edema localizado y dolores
	No conocidas	Erupción cutánea, alopecia
Alteraciones musculoesqueléticas, y de los tejidos conjuntivos	No conocidas	Espasmos musculares

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12613
ACHESON BROTHERS ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

Trastornos renales y urinarios	No conocidas	Fallo renal agudo, fallo renal[c], alteración renal tubular
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Espermatogénesis y ovulación anormales, y ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia
	No conocidas	Astenia, malestar, extravasación en el lugar de la inyección[d]
Investigaciones	Raras	Aumento de albúmina en sangre
	No conocidas	Aumento de encimas hepáticas, aumento de bilirrubina en sangre

a: Complicaciones infecciosas han provocado el fallecimiento de algunos pacientes.
b: Los síntomas indicados de reacciones anafilactoides tales como el edema facial (edema facial de PC), respiración asmática, broncoespasmas, taquicardia e hipertensión se incluyen en el paréntesis de reacciones anafilactoides en la tabla de frecuencias de AE.
c: Elevaciones en BUN y cretainina, ácido úrico sódico y/o reducción de aclaramiento de creatinina se incluyen en fallo/insuficiencia renal.
d: Toxicidad local en tejidos blandos como consecuencia de la extravasación que puede producir celulitis, fibrosis y necrosis (común), dolores (comunes) y edemas (comunes) y eritema (común).

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 de Farmacovigilancia de ANMAT.

Sobredosificación:

LA PRECAUCIÓN ES ESENCIAL A FIN DE PREVENIR DE UNA SOBREDOSIS ACCIDENTAL.

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 antídotos probados para los casos de sobredosificación por cisplatino. La hemodiálisis, incluso cuando se inicia cuatro horas después de la sobredosificación, parece tener poco efecto en la eliminación del platino del organismo

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.G.I.I.A.

debido a la rápida y elevada fijación de cisplatino a las proteínas. El tratamiento de la sobredosificación debe incluir medidas generales de soporte.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

"TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

Conservar al abrigo de la luz y a temperatura ambiente, 15ºC – 30ºC

Presentación

CISPLATINO MICROSULES 10 mg – 25 mg y 50 mg: Envases con 1 frasco ampolla con liofilizado.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 45.669

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.
Ruta Panamericana km 36,5
C 1619 IEA – Garín (Pdo. de Escobar)
Pcia. de Buenos Aires
TE 03327 452629
www.microsules.com.ar

Elaborado en: Palpa 2870/76 (1426) Ciudad Autónoma Buenos Aires.
Fecha de la última revisión:

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12919
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-15236625-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 14 de Marzo de 2019

Referencia: EX-2018-50134748- MICROSULES - Prospectos - Certificado N°45669

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.14 09:31:01 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.14 09:31:03 -03'00'