República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-5597-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 29 de Julio de 2021

Referencia: EX-2021-41932319-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-41932319-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GP PHARM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CISPLATINO GP PHARM / CISPLATINO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO, CISPLATINO 10 mg – 25 mg – 50 mg; aprobado por Certificado N° 38.864.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97, Circular Nº 004/13.

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 Nº 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma GP PHARM S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CISPLATINO GP PHARM / CISPLATINO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO,

CISPLATINO 10 mg – 25 mg – 50 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-56739888-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2021-56739795-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 38.864, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2021-41932319-APN-DGA#ANMAT

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.07.29 23:44:43 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.07.29 23:44:46 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE PROPUESTA

CISPLATINO GP Pharm
CISPLATINO 10, 25 y 50 mg
Inyectable liofilizado

Industria Argentina **Venta bajo receta archivada**

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted. Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
.

Lea todo el prospecto debidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado exclusivamente para usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

1. Qué es Cisplatino GP Pharm y para qué se utiliza.
2. Qué debo saber antes de empezar a tomar Cisplatino GP Pharm.
3. Cómo tomar Cisplatino GP Pharm.
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar Cisplatino GP Pharm.
6. Información adicional

1. Qué es Cisplatino GP Pharm y para qué se utiliza.

El cisplatino pertenece a un grupo de fármacos denominados antineoplásicos, indicado en el tratamiento de ciertas enfermedades localizadas en ovario, testículos, pulmón, cabeza, cuello, y vejiga donde ha sido modificado el crecimiento celular.
Hable con su médico para qué se le indique por que le ha prescripto Cisplatino.

2. Qué debo saber antes de empezar a tomar Cisplatino GP Pharm.

No use Cisplatino si Usted:
• Es alérgico a cisplatino o a otros agentes que contienen platino o a cualquier otro componente del medicamento
• Padece insuficiencia renal grave
• Presenta alguna alteración auditiva
• Padece mielosupresión grave
• Padece de neuropatía causada por el cisplatino
• Si está dando de mamar a un bebé
• Debe vacunarse contra la fiebre amarilla.
• Si le prescriben fenitoína (un medicamento usado para prevenir las convulsiones)

Carlos Donolo
DIRECTOR TÉCNICO
GP Pharm S.A.

• Si recibe un tratamiento prolongado puede producirse una disminución del número de glóbulos rojos en sangre (anemia) y llegar a necesitarse realizar una transfusión. También puede producir alteraciones neurológicas, renales y auditivas.
• El tratamiento con Cisplatino puede producirle náuseas y vómitos. Su médico le administrará, antes que Cisplatino, algún medicamento para prevenirlos y reducir ese malestar.
• El Cisplatino puede producirle además, reacciones alérgicas que necesitarán tratamiento específico.
• Antes, durante y después de un tratamiento con Cisplatino, deberá ser realizado, análisis de sangre frecuentes, así como comprobar frecuentemente el buen funcionamiento renal, hepático y cerebral.
• Es muy importante que, si desea tener hijos. Se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante al menos 6 meses después del tratamiento con cisplatino.
• En caso de derrame o vertido de cisplatino sobre la piel contaminada, proceder a lavar la piel o zona afectada con agua y jabón de inmediato. En caso de que el cisplatino se inyecte fuera de los vasos sanguíneos la administración debe detenerse inmediatamente. El cisplatino en la piel puede provocar daños en los tejidos (celulitis, fibrosis y necrosis).
Uso de Cisplatino con otros medicamentos Tenga en cuenta que estas afirmaciones también pueden aplicarse a productos utilizados en el pasado o en el futuro. Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. • El uso simultáneo de medicamentos que inhiben el funcionamiento de la médula ósea o de la radiación puede potenciar las reacciones adversas de cisplatino en la médula ósea. • La toxicidad de cisplatino puede aumentar cuando se administra simultáneamente con otros citostáticos (medicamentos para el tratamiento del cáncer), como bleomicina y metotrexato. • Los medicamentos para tratar la hipertensión arterial (antihipertensivos que contengan furosemida, hidralazina, diazóxido y propanolol) pueden aumentar el efecto tóxico de cisplatino en los riñones. • La toxicidad de cisplatino puede afectar de forma grave a los riñones si se administra de forma simultánea con medicamentos que pueden causar efectos adversos en los riñones, como los indicados para la prevención/el tratamiento de determinadas infecciones (antibióticos: cefalosporinas, aminoglucósidos y/o anfotericina B) y agentes de contraste. • La toxicidad de cisplatino puede afectar a las facultades auditivas si se administra simultáneamente con medicamentos que pueden tener efectos adversos en el oído, como los antibióticos aminoglucósidos. • Si se utiliza medicamentos para la gota durante el tratamiento con cisplatino, deberá ajustarse la dosis de dichos medicamentos (p. ej., alopurinol, colchicina, probenecid y/o sulfinpirazona). • La administración de medicamentos que aumentan la tasa de excreción de orina (diuréticos del asa) combinada con cisplatino (dosis de cisplatino: más de 60 mg/m2 , eliminación de orina: menos de 1.000 ml en 24 horas) puede causar efectos tóxicos en los riñones y el oído. • Los primeros signos de daño auditivo (mareos y/o tinnitus) pueden quedar enmascarados si, durante el tratamiento con cisplatino, también recibe medicamentos para tratar la hipersensibilidad (antihistamínicos, como buclizina, ciclizina, loxapina, meclozina, fenotiazinas, tioxantenos y/o trimetobenzamidas). • Cisplatino administrado en combinación con bleomicina y vinblastina puede provocar palidez o coloración azul de los dedos de las manos y los pies (fenómeno de Raynaud). • La administración de cisplatino antes del tratamiento con paclitaxel o en combinación con docetaxel puede provocar lesiones nerviosas graves. • El uso combinado de cisplatino con bleomicina y etopósido puede reducir los niveles de litio en sangre. Por tanto, los niveles de litio deben comprobarse de forma periódica. • Cisplatino reduce los efectos de fenitoína en el tratamiento de la epilepsia. • La penicilamina y otros agentes llamados quelantes pueden reducir la eficacia del cisplatino. • Cisplatino puede causar un efecto adverso sobre la efectividad de medicamentos que impiden la coagulación (anticoagulantes). Por tanto, la

Carlos Donolo
DIRECTOR TÉCNICO
GP Pharm S.A.

coagulación debe comprobarse más a menudo durante el uso combinado. • El uso concomitante de cisplatino con ciclosporina puede debilitar el sistema inmunitario, con el riesgo de aumento de la producción de glóbulos blancos (linfocitos).3 de 8 • No se debe recibir ninguna vacuna que contenga virus atenuados en los 3 meses posteriores a la finalización del tratamiento con cisplatino. • Durante el tratamiento con cisplatino, no debe recibir vacunas contra la fiebre amarilla (ver también "No use Cisplatino"). Embarazo, lactancia y fertilidad Embarazo Si está embazarada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intenteción de quedarse embarazada, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar este medicamento. Cisplatino no debe utilizarse en mujeres embarazadas, a menos que esté claramente indicado por su médico. En caso de quedar embarazada durante el tratamiento con Cisplatino, informe de inmediato a su médico. Lactancia Cisplatino se excreta en la leche materna. Si usted está en periodo de lactancia, deberá dejar de amamantar a su hijo durante el tratamiento con Cisplatino. Fertilidad Se deben adoptar medidas para evitar la concepción durante y, por lo menos, 6 meses después del tratamiento con Cisplatino; esta norma se aplica a los pacientes de ambos sexos. Si los pacientes desean tener hijos después de finalizar el tratamiento, se recomienda el consejo genético. Conducción y uso de máquinas Cisplatino puede producir somnolencia y/o vómitos. No se recomienda conducir vehículos o utilizar maquinaria durante el tratamiento con Cisplatino. Cisplatino contiene sodio Los pacientes con dietas pobres en sodio deben tener en cuenta que este medicamento contiene 177 mg (7,7 mmol) de sodio por vial. 3. Cómo usar Cisplatino Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, pregunte a su médico o farmacéutico. Cisplatino debe ser administrado únicamente por vía intravenosa después de su reconstitución y por personal sanitario especializado, y bajo supervisión médica. El médico calculará la dosis, en función de sus necesidades. Generalmente, se administra una inyección cada 3 ó 4 semanas, pero esta pauta estará sujeta a los cambios que el médico considere oportunos en cada caso. El médico ajustará la dosis al inicio del tratamiento o posteriormente, en función de la condición física del paciente. En pacientes ancianos, en el momento de determinar la dosis adecuada, el médico deberá tener en cuenta que la función renal a menudo está disminuida. Su médico le indicará la duración de su tratamiento con Cisplatino. No suspenda el tratamiento sin hablar antes con su médico. Si estima que la acción de Cisplatino es demasiado fuerte o débil, comuníqueselo a su médico o farmacéutico. Cisplatino no debe entrar en contacto con materiales que contengan aluminio.4 de 8 Si recibe más Cisplatino del que debe Su médico se asegurará de que le administren la dosis correcta. En caso de sobredosis puede experimentar efectos adversos incrementados, que pueden incluir insuficiencia renal, insuficiencia hepática, sordera, cambios en la visión, disminución de la producción de células sanguíneas y condiciones tales como el sentirse enfermo, estar enfermo y la inflamación de los nervios. Su médico puede darle tratamiento sintomático para dichos efectos adversos. Si cree que puede haber recibido demasiado Cisplatino, contacte inmediatamente con su médico. No existe antídoto conocido para la sobredosificación por Cisplatino. Cabe esperar que las primeras complicaciones derivadas de la sobredosificación estarán relacionadas con la supresión de la actividad de la médula ósea, así como con la alteración de las funciones de hígado y riñón. Se ha relacionado la administración de dosis superiores a las recomendadas de Cisplatino con pérdida de visión y sordera. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero. Si olvidó usar Cisplatino Consulte a su médico. El médico determinará cuales serán las acciones a seguir.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Cisplatino puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Si experimenta cualquier efecto adverso, es importante que informe a su médico antes del siguiente tratamiento. Las reacciones adversas dependen de

Carlos Donolo
DIRECTOR TÉCNICO
GP Pharm S.A.

la dosis utilizada y pueden tener efectos acumulativos. Informe inmediatamente a su médico, si experimenta cualquiera de los siguientes efectos:

• Diarrea o vómitos persistentes o graves

• Estomatitis/mucositis (labios doloridos o úlceras bucales)

• Inflamación de la cara, los labios, la boca o la garganta • Síntomas respiratorios inesperados como la tos seca, dificultad para respirar o estertores

• Dificultad para tragar

• Entumecimiento u hormigueo en los dedos de las manos o los pies

• Cansancio extremo

• Aparición anómala de hematomas o hemorragias

• Signos de infección, como dolor de garganta y fiebre

• Sensación de malestar cerca de o en el lugar de inyección durante la perfusión Pueden ocurrir otros efectos adversos: Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

• Depresión de la médula ósea caracterizada por disminución importante del número de glóbulos blancos, lo que aumenta las probabilidades de infección (leucocitopenia), reducción de las plaquetas sanguíneas (trombocitopenia), lo que aumenta el riesgo de hematomas y hemorragias, así como reducción en el número de glóbulos rojos, lo que puede causar palidez de la piel y debilidad o dificultad para respirar (anemia). • Reducción del nivel de electrolitos (sodio).

• Pérdida de audición (ototoxicidad).

• Vómitos, náuseas, anorexia y diarrea.

• Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal (aumento de BUN, aumento de la creatinina, aumento del ácido úrico sérico y reducción del aclaramiento de la creatinina), trastornos de los túbulos renales.5 de 8 Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

• Infección de la sangre (sepsis).

• Alteración del sistema nervioso (neurotoxicidad).

• Sordera y toxicidad vestibular combinadas con vértigo.

• Arritmia, incluida la reducción de la frecuencia cardíaca (bradicardia) y aceleración (taquicardia).

• Inflamación de las venas (flebitis).

• Dificultad para respirar (disnea), inflamación de los pulmones (neumonía), insuficiencia respiratoria.

• Disfunción hepática con niveles séricos elevados de transaminasas y bilirrubina que es reversible.

• Enrojecimiento e inflamación de la piel (eritema, úlcera de la piel) en el lugar de la inyección, hinchazón (edema), dolor en el lugar de la inyección.

• Efectos adversos graves Contacte con su médico tan pronto como sea posible si: Sufre dolor intenso o inflamación en cualquiera de sus piernas, dolor de pecho o dificultad para respirar (que posiblemente indican coágulos de sangre dañinos en una vena). Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

• Reacciones de hipersensibilidad graves (anafilácticas), incluidos erupción cutánea (rash), eccema con picor intenso y formación de bultos (urticaria), enrojecimiento e inflamación de la piel (eritema) o picor (prurito) y fiebre, reducción de la presión arterial (hipotensión),

• Reducción del nivel de electrolitos (magnesio).

• Coloración metálica de las encías.

• Caída del pelo (alopecia).

Carlos Donolo
DIRECTOR TECNICO
GP Pharm S.A.

• Hipersensibilidad grave (reacciones anafilácticas), supresión del sistema inmunitario (inmunosupresión).
• Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética.
• Niveles altos de colesterol en sangre (hipercolesterolemia), reducción del nivel de electrolitos (calcio, potasio, fosfato) en la sangre con calambres musculares y/o alteraciones en el electrocardiograma (ECG), contracción involuntaria de los músculos (tetania).
Ataques (convulsiones), pérdida de ciertas funciones cerebrales, incluida disfunción cerebral caracterizada por espasmos y reducción de los niveles de consciencia (leucoencefalopatía), neuropatía periférica de los nervios sensitivos (neuropatía sensitiva bilateral) caracterizada por cosquilleo, picor u hormigueo sin causa y, en ocasiones, caracterizada por la pérdida del gusto, el tacto, la vista, síndrome de leuco encefalopatía posterior reversible.
• Visión borrosa, dificultad en la percepción de los colores y disfunción de los movimientos oculares, hinchazón (papiledema), inflamación del nervio ocular combinada con dolor y reducción de la función nerviosa (neuritis óptica), ceguera como consecuencia de la disfunción cerebral.
• Pérdida de la capacidad para mantener una conversación normal.
• Infarto de miocardio, hipertensión, enfermedad coronaria grave.
• Inflamación de las membranas mucosas de la boca (estomatitis).
• Niveles reducidos de albúmina sérica.
• Disminución de la albúmina en sangre. Muy raros (Pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)
• Secreción inadecuada de la hormona antidiurética (ADH).
• Aumento de los niveles de hierro en sangre.
• Convulsiones
• Paro cardíaco.6 de 8
• Disfunción del flujo sanguíneo, p. ej., en el cerebro, pero también en los dedos de las manos y los pies (síndrome de Raynaud). Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
• Infecciones.
• Anemia hemolítica.
• Aumento de la amilasa sanguínea.
• Deshidratación, niveles excesivos de ácido úrico en sangre (hiperuricemia).
• Accidente cerebrovascular (ictus), pérdida del gusto (ageusia), arteritis cerebral, signo de Lhermitte, mielopatía, neuropatía autonómica.
• Pigmentación retiniana.
• Zumbido de oidos (tinnitus).
• Trastorno cardíaco.
• Microangiopatía trombótica (síndrome urémico hemolítico).
• Embolia pulmonar.
• Hipo.
• Erupción cutánea, caída del pelo (alopecia).
• Espasmos musculares.
• Fiebre, debilidad (astenia), malestar, extravasación en el lugar de inyección. Comunicación de efectos adversos Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es. Mediante la

Carlos Donolo
DIRECTOR TÉCNICO
GP Pharm S.A.

IF-2021-50785-APN-DERM#ANMAT

comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.
Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
"http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

5. Cómo conservar Cisplatino GP Pharm.
Mantener este y todos los medicamentos fuera de la vista y del alcance de los niños.
Conservar el producto liofilizado en el frasco ampolla sin abrir, a temperatura ambiente controlada entre 20ºC y 25ºC, protegido de la luz.
Una vez cumplida la fecha de expira, que figura en la etiqueta del vial y en el envase de carton, no utilice este medicamento, mantener solución reconstituida es estable durante 12 horas a temperatura ambiente (25ºC) en presencia de luz. Una vez reconstituida en las siguientes soluciones, la solución debe conservarse a temperatura ambiente: -Solución cloruro sódico para inyección 9 mg/ml (0,9%). -Agua para inyección. Al refrigerar la solución reconstituida, se forma un precipitado. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Información adicional
El principio activo es cisplatino.
Cada vial contiene 10, 25 y/o 50 mg de cisplatino. Sus excipientes son: manitol, cloruro de sodio y ácido clorhídrico. *Los pacientes con dietas bajas en sodio deben tener en cuenta que este medicamento contiene sodio.*

Mantener todos los medicamentos fuera del alcance de los niños
"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica".
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°38.864
Elaborado en: **GP PHARM S.A.**
Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez, Pcia. de Bs. As.
GP PHARM S.A.
Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez, Pcia. de Bs. As.
Dirección Técnica: Carlos Donolo, Farmacéutico.
Fecha de última revisión: __/__

Carlos Donolo
DIRECTOR TÉCNICO
GP Pharm S.A.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-56739795-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 25 de Junio de 2021

Referencia: EX-2021-41932319- GP PHARM - Inf pacientes - Certificado N38.864.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.25 08:30:01 -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
Date: 2021.06.25 08:30:03 -03:00

PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE PROPUESTO

CISPLATINO GP PHARM
CISPLATINO 10, 25 y 50 mg

Polvo liofilizado
Industria Argentina — Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de **CISPLATINO GP PHARM** contiene:

Cisplatino (cis-diamininodi-cloroplatino II)	10 mg
Excipientes:	
Manitol	120 mg
Cloruro de Sodio	90 mg
Ácido clorhídrico c.s.p. ajustar el pH.	

Cada frasco ampolla de **CISPLATINO GP PHARM** contiene

Cisplatino (cis-diamininodi-cloroplatino II)	25 mg
Excipientes:	
Manitol	300 mg
Cloruro de Sodio	225 mg
Ácido clorhídrico c.s.p. ajustar el pH.	

Cada frasco ampolla de **CISPLATINO GP PHARM** contiene

Cisplatino (cis-diamininodi-cloroplatino II)	50 mg
Excipientes:	
Manitol	600 mg
Cloruro de Sodio	450 mg
Ácido clorhídrico c.s.p. ajustar el pH.	

ACCION TERAPEUTICA
Antineoplásico
Código ATC: L01XA01

INDICACIONES
- Tratamiento del carcinoma de vejiga: el cisplatino está indicado como agente único para el tratamiento del cáncer de vejiga de célula transicional que ya no responde a tratamientos locales tales como cirugía y/o radioterapia.
- Tratamiento del carcinoma del ovario: el cisplatino está indicado junto con otros agentes quimioterapéuticos para el tratamiento de tumores de ovario metastasicos en pacientes que ya han recibido procedimientos quirúrgicos y/o radioterapéuticos apropiados. Está indicado, como un agente único, como terapia secundaria de tumoresmetastásicos de ovario refractarios a la quimioterapia standard que no haya incluido cisplatino.
- Tratamiento del carcinoma testicular: el cisplatino está indicado en combinación con otros agentes quimioterápicos para el tratamiento de tumores metastasicos testiculares en pacientes que ya han recibido procedimientos quirúrgicos y/o radioterapéuticos apropiados

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES
Acción farmacológica y Farmacocinética:
Mecanismo de acción: el cisplatino se asemeja a un agente alquilante. Aunque el mecanismo exacto de acción no se conoce, se cree que actúa de manera similar a los a los agentes alquilantes bifuncionales, esto es, posible enlace cruzado e interferencia con la función del ADN y un pequeño efecto sobre el ARN. Es de fase ciclocelular no-especifico. También es posible la estimulación del sistema inmunológico del huésped.

Carlos Donolo
Farmacéutico - M.N. 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.

Distribución: no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica.
Unión a proteínas: metabolitos-muy alta (más del 90%) durante la fase excretoria (beta).
Metabolismo: por rápida conversión no-enzimática pasa a metabolitos inactivos.
Vida media: fase alfa: 25 a 49 minutos.
fase beta: normal 58 a 73 hs.
anúrica: superior a 240 hs.
Duración de la acción: la inhibición del ADN persiste durante varios días luego de la administración.
Eliminación:

- Por via renal: el 27 al 43 % después de 5 días. El platino puede ser detectado en tejidos durante 4 meses o más después de la administración.
- Por diálisis: el cisplatino se puede eliminar por diálisis, pero solo dentro de las 3 horas posteriores a la administración.

CONTRAINDICACIONES

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

La nefrotoxicidad, neurotoxicidad y ototoxicidad son acumulativas. Debe tenerse en cuenta la preexistencia de estos trastornos.
Monitoreo del paciente: las siguientes determinaciones son especialmente importantes en el seguimiento de pacientes (en algunos pacientes se pueden realizar otras determinaciones, dependiendo de su condición).

- Test audiométrico y estudio de la función neurológica (recomendados antes de la indicación de la terapia y a intervalos periódicos durante la terapia).
- Nitrógeno ureico sanguíneo (BUN), clearance de creatinina y concentraciones de creatinina sérica (determinaciones recomendadas antes de iniciar la terapia y antes de cada curso de cisplatino para detectar la toxicidad anual).
- - Concentraciones de calcio sérico, magnesio sérico, fosfato sérico, y potasio sérico (recomendadas a intervalos periódicos durante la terapia).
- - Hematocrito y hemoglobina, recuento de leucocitos total y diferencial si es apropiado, recuento de plaquetas (determinaciones recomendadas antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos durante la terapia; la frecuencia varía de acuerdo al estado clínico, agente, dosis, y otros medicamentos que se estén usando concurrentemente).
- - Concentraciones séricas de ácido úrico (determinaciones recomendadas antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos durante la terapia; la frecuencia varía de acuerdo al estado clínico, agente, dosis, y otros medicamentos que se estén usando concurrentemente).

EFECTOS COLATERALES Y SECUNDARIOS

Muchos "efectos secundarios" de la terapia antineoplásica son inevitables y representan la acción farmacológica de la medicación. Algunos de estos (por ejemplo, leucopenia y trombocitopenia) se usan actualmente como indicadores de la eficiencia de la medicación y facilitan la titulación del dosaje individual.
Los efectos secundarios son más pronunciados con dosis de cisplatino superiores a los 50 mg por m^2 de superficie corporal.
Se han informado raramente toxicidades vasculares cuando el cisplatino es administrado en combinación con otros agentes antineoplásicos, aunque se

Carlos Donolo
Farmacéutico - M.N. 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.

IF-2021-56739888-APN-DERM#ANMAT

desconoce si la toxicidad está relacionada con la administración del cisplatino u otros factores. Las toxicidades vasculares informadas incluyen infarto miocárdico, accidente cerebrovascular, microangiopatías trombóticas, arteritis cerebral, y fenómeno de Raynaud.
Los siguientes efectos colaterales y secundarios se han seleccionado en base a su potencial significancia clínica.

Efectos que necesitan atención médica:
Efectos más frecuentes: la severidad se incrementa con la repetición de la dosis.
Anemia secundaria a la mielosupresión (generalmente asintomática, cansancio o debilidad inusual), **leucopenia** (generalmente asintomática; menos frecuentemente, fiebre o escalofríos, tos o carraspera, puntada de costado, dolor o dificultad al orinar); **nefrotoxicidad, hiperuricemia, nefropatía por ácido úrico** (dolor en las articulaciones, puntada de costado, edema de pies o piernas), **ototoxicidad** (perdida del equilibrio, zumbido en los oídos, problemas de audición), **trombocitopenia** (generalmente asintomática; menos frecuentemente, hemorragias o hematomas inusuales, deposiciones negro-alquitranadas, sangre en orina o en materia fecal, petequias).
Nota: la mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia, anemia) es más pronunciada a altas dosis. El valor más bajo de leucocitos y de plaquetas se produce después de 18 a 23 días y los recuentos generalmente se recuperan en los 39 días después de la dosis.
El cisplatino causa frecuentemente nefrotoxicidad en forma de falla renal aguda, la que puede ser detectada inicialmente por medio de pruebas de la función renal. Las alteraciones de los valores de laboratorio, ocurren durante la segunda semana después de la dosis. La nefrotoxicidad está relacionada a la dosis y es acumulativa; generalmente es reversible y puede volverse irreversible con altas dosis o con tratamientos repetidos y es ocasionalmente fatal.
La hipocalcemia e hipomagnesemia puede deberse a la nefrotoxicidad. Raramente ocurre tetania con la hipocalcemia, puede haber temblores y ataques por la hipomagnesemia.
Las concentraciones pico de ácido úrico se producen 3 ó 5 días después de la dosis.
La ototoxicidad puede ser más severa en los niños y puede ser no reversible. La ototoxicidad es acumulativa; la perdida de la audición generalmente se produce primero con altas frecuencias (por encima de los tonos de palabra) y puede ser unilateral o bilateral.
Efectos menos frecuentes: **reacción anafiláctica, se produce pocos minutos después de la administración** (vértigos o desmayos, taquicardia, edema en la cara, ronquera); **extravasación** (dolor o enrojecimiento en el sitio de la inyección); **neurotoxicidad** (perdida de los reflejos, perdida del gusto, entumecimiento u hormigueo en los dedos de las manos o de los pies, calambres, problemas para caminar; raramente calambres musculares).
La extravasación puede producir raramente toxicidad tisular local leve, cuya severidad está relacionada a la concentración de la solución. La infusión de las soluciones que contienen cisplatino en una concentración mayor a 0,5 mg/ml puede resultar en celulitis, fibrosis y necrosis tisular.
La neurotoxicidad generalmente caracterizada por neuropatía periférica, puede producirse después de una dosis única o de una terapia prolongada (4 ó 7 meses) y puede ser severa e irreversible. Generalmente aparece durante el tratamiento signos y síntomas de neuropatía, que pueden raramente comenzar 3 a 8 semanas después de la última dosis, y pueden progresar aun después de la interrupción del cisplatino. Se han informado calambres musculares (localizados, dolor, contracciones esqueléticas involuntarias de repentina aparición y corta duración), generalmente en pacientes que reciben una dosis alta generalmente acumulativa y en un estadío sintomático

Carlos Donolo
Farmacéutico - M.N. 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.

IF-2021-56739888-APN-DERM#ANMAT

relativamente avanzado de neuropatía periférica. También se han informado casos de signo de Lhermitte, mielopatía de columna dorsal y neuropatía autonómica.
Efectos raros: **anemia hemolítica** (generalmente asintomática, cansancio inusual o debilidad), **neurosis óptica, papiledema o ceguera cerebral** (visión borrosa, cambios en la capacidad para ver los colores, especialmente azul y amarillo), **estomatitis** (úlceras en la boca y en los labios); **síndrome de la secreción inapropiada de la hormona antidiurética** (SIADH) (mareos, confusión, o agitación, cansancio o debilidad inusuales).
También se ha informado anemia hemolítica positiva a la prueba de Coombs.
La neuritis óptica, papiledema o ceguera cerebral es generalmente reversible luego de la interrupción del tratamiento. En el fondo de ojo se vé solo pigmentación retinal irregular del área macular.

Efectos que necesitan atención medica solo si continúan o son molestos:
Efectos más frecuentes: se producen en la mayoría de los pacientes. **Náuseas y vómitos severos**. Generalmente comienzan después de 1 a 4 horas de la administración de una dosis y pueden persistir por 24 horas. Las náuseas y anorexia pueden perdurar hasta 1 semana. Los antagonistas de la serotonina (por ejemplo ondansetron), las altas dosis intravenosas o corticosteroides, son útiles para prevenir las náuseas y vómitos severos, no obstante, en casos muy severos se puede requerir la interrupción de la terapia con cisplatino.
Efecto menos frecuente: **pérdida del apetito.**

Efectos que necesitan atención medica si se producen después de concluir el tratamiento:
Mielosupresión (deposiciones negroalquitranadas, sangre en orina o materia fecal, tos o carraspera, fiebre o escalofríos, puntada de costado, dolor o dificultad al orinar, petequias, hemorragias o hematomas inusuales); **nefrotoxicidad** (disminución de la micción, edema de pies o piernas); **neurotoxicidad** (perdida de reflejos, perdida del gusto, entumecimiento u hormigueo en dedos de pies y manos, ataques, problemas para caminar), **ototoxicidad** (perdida del equilibrio, zumbido en los oídos, problemas de audición)

INFORMACION GENERAL DE DOSIS

- Para la administración de cisplatino, se recomienda que el paciente este hospitalizado y se realice bajo la supervisión de un medico experimentado en la terapia antineoplásica.

También se recomienda disponer en el momento de cada administración de cisplatino, del equipo y la medicación (epinefrina, oxigeno, antihistamínicos, corticoides intravenosos) necesaria para el tratamiento de una posible reacción anafiláctica.

- Se usa una variedad de dosis y regímenes de cisplatino, solos o en combinación con otros agentes antitumorales. Para la elección de una dosis específica, el medico puede consultar la bibliografía médica.
- Se recomienda que el cisplatino se administre como infusión IV para incrementar la hidratación; esto es para intentar mantener la excreción de orina y reducir la nefrotoxicidad y ototoxicidad, aunque no las previene.
- Se recomienda un pre tratamiento de hidratación IV, seguido de una adecuada hidratación y excreción urinaria durante 24 hs. También se puede usar manitol furosemida para producir diuresis aguda, siempre que se evite la deplección de sal y agua.
- El cisplatino también se ha administrado por infusión IV continua durante periodos que varían entre 24 hs. A 5 días, este método de administración parece reducir las náuseas y vómitos pero no la nefrotoxicidad y ototoxicidad. Es importante que la indicación de una dosis total a administrarse en todo un curso de infusión, no sea mal interpretada como una dosis diaria, debido al riesgo de sobredosis fatal.

Carlos Donolo
Farmacéutico - M.N. 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.

- El desarrollo de la nefropatía por ácido úrico en pacientes con leucemia o linfoma se puede prevenir mediante hidratación oral adecuada y en algunos casos mediante la administración de Alopurinol. Si las concentraciones de ácido úrico son elevadas, puede ser necesaria la alcalinización de la orina.
- No se aconseja la administración de cisplatino, en un lapso de tiempo menor a 3 ó 4 semanas, a fin de reducir el riesgo de nefrotoxicidad acumulativa.
- Las dosis subsiguientes de cisplatino no se deben administrar antes que se normalice la función renal (medida por el nitrógeno ureico sanguíneo, clearance de creatinina y creatinina sérica). Tampoco se recomienda administrar una nueva dosis antes que los niveles de plaquetas retornen como mínimo a 100.000/mm^3 y los niveles de leucocitos a por lo menos 4000/ mm^3, o antes que la agudeza audiométrica se encuentre dentro de los límites normales.
- La terapia con cisplatino se debe interrumpir ante el primer signo de neurotoxicidad, la cual puede ser irreversible.
- Se recomienda especial precaución en pacientes que desarrollan trombocitopenia como resultado de la administración de cisplatino. Esto puede incluir tener extremo cuidado en la ejecución de procedimientos agresivos; inspección regular de los sitios intravenosos, piel (incluyendo área perirrectal) y superficies de membranas mucosas por signos de hemorragias o hematomas; limitar la frecuencia de inyecciones intravenosas o inyecciones intramusculares; realizar pruebas bioquímicas en orina, emesis, materia fecal, y secreciones para detectar sangre oculta, tener precaución en el uso de cepillos dentales, navajas de afeitar y tijeras; evitar constipación, tener cuidado para prevenir caídas y otras lesiones. Tales pacientes deben evitar el exceso de alcohol y cualquier ingestión de aspirina debido al riesgo de hemorragia gastrointestinal. Puede ser necesario realizar transfusiones de plaquetas.
- Los pacientes que desarrollan leucopenia deben ser observados cuidadosamente para detectar los signos de infección. Puede ser necesario la aplicación de antibióticos. En pacientes neutropénicos que desarrollan fiebre, se debe iniciar una cobertura empírica con antibióticos de amplio espectro, dependiendo de los cultivos bacterianos y de las pruebas de diagnóstico apropiadas.

CONSIDERACIONES DE SEGURIDAD PARA EL MANIPULEO DE ESTA DROGA.
Hay evidencia limitada pero creciente de que el personal involucrado en la preparación y administración de antineoplásicos parenterales puede estar expuesto a cierto riesgo debido a la potencial mutagenicidad, teratogenicidad, y/o carcinogenicidad de estos agentes, aunque el riesgo actual es desconocido. Los paneles de avisos de la USP recomiendan el manejo cuidadoso en la preparación y disposición de agentes antineoplásicos. Las precauciones que se sugieren incluyen:

- Uso de un gabinete de contención biológica durante la reconstitución y dilución de los medicamentos parenterales y el uso de guantes y máscaras quirúrgicas descartables.
- Uso de una técnica apropiada para prevenir la contaminación del medicamento, área de trabajo, y operador durante la transferencia entre contenedores (incluyendo el entrenamiento adecuado del personal en esta técnica).
- Disposición cuidadosa y apropiada de agujas, jeringas, recipientes, ampollas, y medicamentos en desuso.

Un número de centros médicos han desarrollado una guía detallada para el manipuleo de agentes antineoplásicos.

Quimioterapia combinada:
El cisplatino se puede usar en combinación con otros agentes en varios regímenes. En consecuencia la incidencia y/o severidad de los efectos secundarios puede estar alterada y pueden usarse diferentes dosis (generalmente reducidas). Por ejemplo, el cisplatino es parte de las siguientes combinaciones quimioterapéuticas:

- Ciclofosfamida, doxorubicina y cisplatino (CISCA o CAP).

Carlos Donolo
Farmacéutico - M.N. 8738
Director Técnico
GP [illegible] S.A.

- Vinblastina, cisplatino y bleomicina (VBP).

Para dosis y regímenes específicos, consultar bibliografía.

Limites prescriptos para adultos: la dosis total para un curso único de cisplatino (ya sea administrada en una única infusión diaria o como una infusión continua en varios días, repetida cada 3 ó 4 semanas) no debe exceder los 120 mg/ m^2 de superficie corporal. La administración de dosis mayores en un único curso, puede llevar a una sobredosis potencialmente fatal. Las dosis excepcionales y el cuidado de estos pacientes, solo debe manejarlo un profesional médico que entienda completamente y esté preparado para manejar la toxicidad potencial de tales dosis.

Dosis pediátrica: ver dosis normal para adultos.

Nota: no deben administrarse más de 120 mg/m^2 de superficie corporal por curso (con cursos separados cada 3 a 4 semanas) sin la confirmación del profesional que prescribe. Para reducir el riesgo de sobredosis fatal, no se debe administrar cada vez, más de lo prescripto para un curso.

CISPLATINO GP PHARM, Polvo liofilizado inyectable:
DOSIS NORMAL PARA ADULTOS Y ADOLESCENTES:

- Tumores testiculares metastásicos: IV, 20 mg/ m^2 de superficie corporal por día durante 5 días.
- Tumores ováricos metastásicos: IV, 75 a 100 mg/ m^2 de superficie corporal, una vez cada 4 semanas (Día 1), en combinación con 600 mg de ciclofosfamida por m^2 de superficie corporal IV cada 4 semanas en el Día 1, administrados secuencialmente; o bien: IV, 100 mg/ m^2 de superficie corporal una vez cada cuatro semanas (como agente único); o IV 75 mg/ m^2 de superficie corporal una vez cada tres semanas, en combinación con 135 mg de paclitaxel (dado en 24 horas) por m^2 de superficie corporal IV cada 3 semanas, por 6 curos.
- Cáncer de vejiga avanzado: IV, 50 a 70 mg/ m^2 se superficie corporal cada 3 a 4 semanas (como agente único). En pacientes excesivamente pretratados con radiación o quimioterapia, se recomienda administrar la dosis inferior del rango de dosis.

USO CORRECTO DE CISPLATINO GP PHARM

Se administra algunas veces junto con otras medicinas. Si Ud. está usando alguna combinación de ellas, es fundamental que reciba cada una a su debido tiempo. Es importante que consulte con su médico un plan adecuado para administrarlas.

- Mientras Ud. está recibiendo este medicamento, su médico querrá que beba gran cantidad de líquidos extra para orinar más, lo que ayudara a prevenir problemas renales y a mantener un buen funcionamiento de sus riñones.
- El cisplatino, generalmente causa náuseas y vómitos, los que pueden ser severos. Aún cuando comience a experimentarlos es muy importante que continúe recibiendo esta medicina. Consulte con su médico la forma de disminuir estos efectos, sobre todo si son severos.

Dosis: la dosis de cisplatino es diferente para distintos pacientes. La dosis usada depende de varios factores, como para que está siendo usada, el tamaño del paciente y si se están usando o no otros medicamentos. Si tiene alguna duda consulte a su médico.

PRECAUCIONES MIENTRAS USA CISPLATINO GP PHARM

- **Es muy importante que su médico compruebe sus progresos en visitas regulares** a fin de asegurarse que la medicina está actuando correctamente y detecte los efectos indeseables.
- Mientras Ud. está siendo tratado con cisplatino y durante varias semanas después de concluir el tratamiento, no reciba ninguna vacuna sin la aprobación de su médico. El cisplatino puede disminuir sus defensas y existe la posibilidad que Ud. adquiera la infección que quiso evitar con la vacuna. Además, otras personas que

Carlos Donolo
Farmacéutico - M.N. 8756
Director Técnico
GP Pharm S.A.

conviven con usted deben evitar la vacuna oral para la polio ya que existe la posibilidad de que le pasen virus a usted.

También evite las personas que hayan tomado la vacuna oral para la polio. No permanezca cerca ni se quede en la misma habitación con ellos durante demasiado tiempo.

- El cisplatino puede disminuir temporariamente el número de glóbulos blancos en su cuerpo, lo que aumenta la posibilidad de adquirir una infección. También puede disminuir el número de plaquetas, las cuales son necesarias para una correcta coagulación. Si esto se produce, hay ciertas precauciones que usted puede tomar, especialmente cuando sus recuentos sanguíneos son bajos, para reducir el riesgo de infección o hemorragias:

- Si puede, evite la gente con infecciones. **Consulte con su médico inmediatamente** si piensa que está contrayendo una infección o si tiene fiebre o escalofríos, tos o carraspera, puntada de costado, o dolor o dificultad al orinar.
- **Consulte con su médico inmediatamente** si nota alguna hemorragia o hematoma inusual, deposiciones negroalquitranadas, sangre en materia fecal o en orina, petequias.
- Tener precaución con el uso regular de cepillos de dientes, hilo dental, o escarbadientes. Su médico puede recomendarle otras maneras de limpiar sus dientes o encías. Consulte con su médico antes de hacerse cualquier trabajo odontológico.
- No se toque los ojos o dentro de la nariz a menos que se haya lavado las manos inmediatamente antes, y que no haya tocado nada en ese lapso de tiempo.
- Tener cuidado para no cortarse cuando use objetos cortantes tales como afeitadoras o tijeras.
- Evite los deportes de contacto u otras situaciones en las que pueda lesionarse o sufrir hemorragias.

Si el cisplatino se derrama accidentalmente fuera de la vena en la cual es inyectado, puede dañar algunos tejidos y causar cicatriz. **Consulte con su médico inmediatamente si nota enrojecimiento, dolor, o hinchazón en el lugar de la inyección.**

EFECTOS SECUNDARIOS DE CISPLATINO GP PHARM

Junto con los efectos necesarios, un medicamento puede causar efectos indeseables. Aunque no todos estos efectos pueden ocurrir, si ocurren, necesitan atención médica. A causa de la forma en que estas medicinas actúan sobre el cuerpo, existe la posibilidad que también puedan causar otros efectos indeseables que no aparecen hasta meses o años después de haber usado esta medicina. Estos efectos retardados pueden incluir ciertos tipos de neoplasias, tales como leucemia. Consulte con su médico estos posibles efectos.

Aunque algunos efectos no aparecen muy frecuentemente, cuando se producen pueden requerir atención médica.

Consulte con su médico inmediatamente si se presentan cualquiera de los siguientes efectos secundarios:

Menos comunes: deposiciones negroalquitranadas, sangre en materia fecal o en orina, mareos y desmayos (durante o enseguida después de la dosis); taquicardia (durante o enseguida después de la dosis); fiebre o escalofríos, puntada de costado, dolor o dificultad al orinar, dolor o enrojecimiento en el lugar de inyección, petequias, edema facial (durante o enseguida después de la dosis), hemorragias o hematomas inusuales, respiración dificultosa.

PRECAUCIONES

Carcinogenicidad: las enfermedades secundarias son efectos retardados potenciales de muchos agentes antineoplásicos, aunque no está claro si el efecto se relaciona con su

Carlos Donolo
Farmacéutico - M.N. 8736
Director Técnico
GP Pharm S.A.

acción mutagénica o inmunosupresora. El efecto de la dosis y la duración de la terapia también se desconocen, aunque el riesgo parece aumentar con la terapia prolongada. Aunque la información es limitada, los datos disponibles parecen indicar que el riesgo de carcinogenicidad es mayor con los agentes alquilantes.
Raramente se han informado casos de desarrollo de leucemia aguda en pacientes tratados con cisplatino, generalmente en combinación con otros agentes leucemogénicos. Estudios en ratas 50 BD IX a dosis intraperitoneales de 3 veces 1mg/kg de peso corporal durante 3 semanas encontraron que 455 días después de la primera aplicación, habían muerto 33 animales. Trece de las muertes estuvieron relacionadas a enfermedades (12 leucemias y 1 fibrosarcoma).
Mutagenicidad: el cisplatino es mutagenico con bacterias, y se ha demostrado que causa aberraciones cromosómicas en células animales en cultivos de tejidos.
Embarazo-Reproducción:
Fertilidad: en pacientes sometidos a terapia antineoplásica especialmente con los agentes alquilantes, puede producirse supresión gonadal que resulta en amenorrea o azoospermia. En general estos efectos parecen estar relacionados con la dosis la extensión de la terapia y pueden ser irreversibles. La predicción del grado de deterioro de la función ovárica o testicular se complica con el uso común de combinaciones de varios antineoplásicos, lo cual dificulta la determinación de los efectos de cada uno de los agentes en particular.
Embarazo: el cisplatino puede ser toxico al tracto urogenital del feto.
1° Trimestre: generalmente se recomienda evitar, siempre que sea posible, el uso de antineoplásicos, especialmente la quimioterapia combinada, sobre todo durante el primer trimestre
Aunque la información es limitada debido a los pocos casos de administración de antineoplásicos durante el embarazo, se debe considerar el potencial mutagenico, teratogénico y carcinogénico de estos medicamentos. Otros riesgos que corre el feto incluyen reacciones adversas observadas en el adulto. En general se recomienda el uso de anticonceptivos durante la terapia con drogas citotóxicas.
El cisplatino es embriotoxico y teratogénico en ratones.
Lactancia: aunque hay muy poca información disponible sobre la excreción de agentes antineoplásicos en leche materna, debido al riesgo que corre el niño (efectos adversos, mutagenicidad, carcinogenicidad), no se recomienda amamantar mientras se administra cisplatino.
Pediátricos: los efectos ototóxicos pueden ser más severos en niños.
Geriátricos: no se dispone de información que relacione la edad con los efectos de cisplatino en pacientes de edad avanzada. De todos modos, es más factible que los pacientes de edad avanzada tengan deterioro de la función renal relacionada con la edad, lo cual puede requerir reducción de la dosis en pacientes que reciben cisplatino.
Odontológicos: los efectos depresores de la medula ósea del cisplatino pueden dar como resultado una incidencia incrementada de infecciones microbianas, cicatrización retardada, y hemorragias gingivales. Los trabajos dentales, siempre que sea posible, deberían terminarse antes de iniciar la terapia o postergarse hasta que los recuentos sanguíneos hayan vuelto a la normalidad. Se debe instruir a los pacientes para una correcta higiene oral durante el tratamiento, incluyendo precaución en el uso regular de cepillos de dientes, hilo dental, y escarbadientes.
El cisplatino puede también raramente causar estomatitis asociada con considerable malestar.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

Este producto, deberá administrarse bajo la supervisión médica con experiencia en la utilización de quimioterapia antineoplásica. La enfermedad causal y sus complicaciones sólo podrán ser debidamente tratadas si se dispone de un diagnóstico adecuado y de facilidades de tratamiento. Nefrotoxicidad

Carlos Dario
Farmacéutico - M.N. 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.

El Cisplatino produce nefrotoxicidad acumulativa que puede potenciarse por antibióticos aminoglucósidos. Es necesario determinar la creatinina sérica, BUN, aclaramiento de creatinina, así como los niveles de magnesio, sodio, potasio y calcio antes de iniciar la terapia y previamente a cada ciclo. A las dosis recomendadas, Cisplattono no debe administrarse con una frecuencia superior a la de una vez cada 3 a 4 semanas (ver Reacciones Adversas) Debe retrasarse la repetición del tratamiento de cisplatino hasta que los siguientes parámetros muestren de nuevo valores normales: creatinina sérica < 130 µmol/l (1,5 mg/dl); urea < 25 mg/dl; número de leucocitos > 4.000/µl (> 4,0 x 109 /l); y plaquetas > 100.000 µl (> 100 x 109 /l). La insuficiencia renal dosis-dependiente y acumulativa, incluyendo fallo renal agudo, es la principal toxicidad limitante de dosis. Se ha observado toxicidad renal en el 28-36 % de los pacientes tratados con una dosis única de 50 mg/m^2. Los primeros signos aparecen durante la segunda semana tras la administración de la dosis, y se manifiestan por elevaciones en el BUN y creatinina, ácido úrico sérico y/o disminución del aclaramiento de creatinina. La toxicidad renal se hace más prolongada y grave tras la repetición de ciclos de tratamiento. Antes de iniciar un nuevo tratamiento con Cisplatino deberá comprobarse que la función renal se ha normalizado. La alteración de la función renal se asocia con la lesión del túbulo renal. La perfusión de Cisplationo de 6 a 8 horas, por hiperhidratación intravenosa y manitol, puede reducir la nefrotoxicidad. No obstante, puede aparecer nefrotoxicidad aun después de utilizar estos procedimientos. Hiperuricemia: Se ha descrito hiperuricemia con una frecuencia similar al aumento de BUN y creatinina sérica. Es más acusada con dosis superiores a 50 mg/m2 y los niveles máximos de ácido úrico aparecen generalmente entre los días 3-5 de la administración de la dosis. El tratamiento de la hiperuricemia con alopurinol resulta efectivo en la reducción de los niveles de ácido úrico. Neuropatías Se han descrito neuropatías graves generalmente en pacientes tratados con una dosis o frecuencia superior a la recomendada. Estas neuropatías pueden ser irreversibles y se manifiestan como parestesias con distribución en "guante-calcetín", arreflexia, y pérdida de sensibilidad propioceptiva y vibratoria. También 4 de 13 se ha descrito la pérdida de función motora (ver Reacciones Adversas). Se deben tomar precauciones especiales en pacientes con neuropatía periférica no causada por cisplatino. La neurotoxicidad causada por cisplatino se caracteriza por neuropatía periférica (típicamente bilateral y sensorial), y raramente por pérdida del gusto o tacto, o por neuritis retrobulbar con pérdida de la visión y disfunción cerebral (confusión, lenguaje poco comprensible, casos individuales de ceguera cortical, pérdida de memoria, parálisis). Se ha descrito el síndrome de Lhermitte, neuropatía autónoma y mielopatía de la médula espinal. Pérdida de las funciones cerebrales vitales (incluyendo un informe de complicaciones cerebrovasculares agudas, arteritis cerebral, oclusión de la arteria carótida y encefalopatía). El uso de cisplatino debe finalizar inmediatamente si aparece uno de los síntomas cerebrales mencionados anteriormente. La neurotoxicidad causada por cisplatino puede ser reversible. Sin embargo, el proceso es irreversible para el 30-50% de los pacientes, incluso después de la discontinuación del tratamiento. La neurotoxicidad puede ocurrir después de la primera dosis de cisplatino o después de un tratamiento prolongado. Puede producirse neurotoxicidad grave en pacientes que hayan recibido cisplatino a altas concentraciones o durante un periodo prolongado. Ototoxicidad La disminución auditiva inducida por cisplatino puede ser grave en niños y ancianos. Se manifiesta por tinnitus y/o pérdida de las frecuencias auditivas elevadas y ocasionalmente sordera. Se ha observado ototoxicidad en hasta el 31% de los pacientes tratados con una dosis única de 50 mg/m2 de Cisplatino, que se manifiesta por tinnitus y/o pérdida de audición en las frecuencias altas (4.000 a 8.000 Hz). La pérdida auditiva puede ser unilateral o bilateral, y tiende a ser más frecuente y grave con la repetición de las dosis. Sin embargo, en raras ocasiones tras la dosis inicial de 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. Debido a que la ototoxicidad es acumulativa, deben realizarse pruebas audiométricas antes y durante el tratamiento (ver Reacciones Adversas). Reacciones

Carlos Donolo
Farmacéutico - M.N. 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.

alérgicas Se han comunicado reacciones anafilácticas con cisplatino, que incluyen edema facial, broncoconstricción, taquicardia e hipotensión. Estas reacciones aparecieron a los pocos minutos de la administración, en pacientes previamente expuestos a cisplatino, y se han utilizado para su tratamiento adrenalina, corticosteroides y antihistamínicos. Potencial carcinógeno Neoplasias benignas y malignas (incluidos quistes y pólipos) En raras ocasiones, se ha descrito el desarrollo de leucemia aguda coincidiendo con el uso de cisplatino. En estos casos, cisplatino estaba siendo administrado con otros agentes leucemógenos (ver Reacciones Adversas). El cisplatino aumenta el riesgo de leucemia secundaria. El riesgo de leucemia secundaria es dosis dependiente y no relacionado con la edad y el sexo. Teóricamente, es posible la carcinogénesis (en base al mecanismo de acción del cisplatino) pero no se ha demostrado. Función hepática y fórmula hematológica Periódicamente deben realizarse recuentos en sangre periférica, monitorización de la función hepática y exámenes neurológicos (ver Reacciones Adversas). Es necesario un cuidado especial en pacientes con infecciones agudas bacterianas o víricas. El 25-30% de los pacientes tratados con Cisplatino presenta mielosupresión. Los nadires de plaquetas y leucocitos circulantes se presentan entre los días 18 y 23 (intervalo de 7,5 a 45), recuperándose la mayoría de los pacientes alrededor del día 39 (intervalo de 13 a 62). La leucopenia y trombocitopenia son más acusadas a dosis más elevadas (> 50 mg/m^2). La anemia (descenso de 2 g hemoglobina/100 ml) aparece con la misma frecuencia y al mismo tiempo que la leucopenia y trombocitopenia. La mielosupresión puede hacer que un paciente tratado con Cisplatino sea más susceptible a tener una infección y a pirexia. Las infecciones complicadas han causado la muerte de algunos pacientes. Cisplatino 5 de 13 tiene un efecto sensibilizante sobre los eritrocitos, produciendo en ocasiones, un resultado positivo en el test de Coombs directo de anemia hemolítica. No se ha establecido la incidencia, gravedad e importancia relativa de este efecto, en relación con otras toxicidades hematológicas, pero debe considerarse la posibilidad de un proceso hemolítico en cualquier paciente en tratamiento con cisplatino y que haya presentado un descenso inexplicable de hemoglobina. Los procesos hemolíticos revierten con la interrupción de la terapia. A menudo ocurre una disminución considerable del número de leucocitos, aproximadamente 14 días después del uso (inferior a 1,5 × 109/l en el 5% de los pacientes). Se observa una disminución del número de plaquetas después de, aproximadamente, 21 días (menos del 10% de los pacientes mostraron un total inferior a 50 × 109/l) (el período de recuperación es de, aproximadamente, 39 días). Aproximadamente con la misma frecuencia ocurre anemia (disminuciones mayores a 2 g de hemoglobina), pero generalmente con un inicio posterior al de la leucopenia y trombocitopenia. Puede ocurrir una depresión de la médula ósea grave (incluyendo agranulocitosis y/o anemia aplásica) después de altas dosis de cisplatino. Trastornos gastrointestinales En la mayoría de los pacientes tratados con Cisplatino se producen vómitos y náuseas intensos, siendo ocasionalmente tan graves que precisen discontinuar el tratamiento. Las náuseas y vómitos se manifiestan, habitualmente, dentro de las 4 horas siguientes al inicio del tratamiento con una duración de hasta 24 horas. Vómitos, náuseas y/o anorexia de diferente intensidad, pueden mantenerse hasta una semana después de iniciado el tratamiento. La aparición de náuseas y vómitos tardíos (comienzo o mantenimiento durante 24 horas o más después de la quimioterapia) se ha observado en pacientes que habían alcanzado el control emético total el día de la administración de la terapia con Cisplatino. Trastornos del metabolismo y de la nutrición Generalmente, los niveles normales de eletrolitos séricos, se recuperan con la administración suplementaria de electrolitos y tras la discontinuación del tratamiento con Cisplatino. Trastornos oculares La alteración en la percepción de los colores se manifiesta como pérdida en la discriminación del color, particularmente en el rango azul-amarillo. En el examen de fondo de ojo, la única evidencia es una pigmentación irregular en la retina del área macular. Sólo se ha descrito un caso de neuritis retrobulbar unilateral con pérdida de la agudeza visual después de quimioterapia de combinación seguida de tratamiento con cisplatino. Trastornos del sistema inmunológico Se han descrito reacciones anafilácticas. Se han descrito hipotensión, taquicardia, disnea, broncoespasmo, edema facial y fiebre. Puede

Carlos Donolo
Farmacéutico - M.N. 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.

requerirse tratamiento con antihistamínicos, epinefrina (adrenalina) y esteroides. Reacciones en el lugar de la inyección Pueden producirse reacciones en el lugar de la inyección durante la administración de cisplatino. Teniendo en cuenta la posibilidad de extravasación, se recomienda supervisar de cerca el lugar de la perfusión para detectar una posible infiltración durante la administración del medicamento. Actualmente se desconoce un tratamiento específico para las reacciones de la extravasación. Anticoncepción Tanto los pacientes varones como mujeres deben usar anticonceptivos para prevenir la concepción y/o reproducción durante y por lo menos 6 meses después del tratamiento con cisplatino. Se recomienda asesoramiento genético si el paciente desea tener niños tras la finalización del tratamiento. Debido a que el tratamiento con cisplatino puede causar esterilidad irreversible, se recomienda que los hombres que deseen ser padres en el futuro, pidan consejo referente a la crioconservación de su esperma antes del tratamiento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción Los niveles plasmáticos de anticonvulsivantes pueden llegar a ser subterapéuticos durante la terapia con cisplatino. En un ensayo aleatorizado realizado en cáncer de ovario avanzado, la duración de la respuesta fue influenciada negativamente cuando se usó piridoxina con altretamina (hexametilmelamina) y cisplatino. El uso simultáneo de mielosupresores o radiación aumentará los efectos de la actividad mielosupresora del cisplatino. La aparición de nefrotoxicidad causada por cisplatino puede ser intensificada por el tratamiento concomitante con antihipertensivos que contengan furosemida, hidralazina, diazoxido y propranolol. Puede ser necesario ajustar la dosis de alopurinol, colchicina, probenecid o sulfinpirazona si se utilizan conjuntamente con cisplatino, ya que el cisplatino causa un aumento de la concentración de ácido úrico sérico. Excepto en pacientes que reciben dosis de cisplatino superiores a 60 mg/m2 , cuya secreción de orina es inferior a 1.000 ml por 24 horas, no debe aplicarse diuresis forzada con diuréticos del asa en vista de una posible lesión en las vías renales y ototoxicidad. El uso simultáneo de antihistamínicos, buclizina, ciclizina, loxapina, meclozina, fenotiazinas, tioxantenos o trimetobenzamidas pueden enmascarar síntomas de ototoxicidad (tales como mareo y tinnitus). El uso simultáneo de medicamentos nefrotóxicos (p. ej. cefalosporinas, aminoglucósidos) u ototóxicos (p.ej. aminoglucósidos) puede potenciar los efectos tóxicos del cisplatino en los respectivos órganos. Se tomarán precauciones durante o después del tratamiento con cisplatino con las sustancias eliminadas principalmente por vía renal, por ejemplo agentes citostáticos tales como bleomicina y metotrexato, ya que la secreción renal puede ser reducida. El uso simultáneo de ifosfamida incrementa la excreción de proteínas. La ototoxicidad causada por cisplatino aumentó con el uso concomitante de ifosfamida, un agente que no es ototóxico cuando se administra solo. Se ha demostrado que el tratamiento con cisplatino previo a una perfusión con paclitaxel puede reducir el aclaramiento de paclitaxel en un 70-75%. Se observó una reducción de los valores de litio en sangre en unos cuantos casos después del tratamiento con cisplatino combinado con bleomicina y etopósido. Se recomienda, por lo tanto, monitorizar los valores de litio. El cisplatino puede reducir la absorción de fenitoína con un menor control de la epilepsia cuando la fenitoína se administra como tratamiento habitual. Durante la terapia con cisplatino está estrictamente contraindicado el inicio de un nuevo tratamiento anticonvulsivante con fenitoína. Los agentes quelantes como la penicilamina pueden disminuir la efectividad del cisplatino. No deben administrarse vacunas de virus vivos durante los tres meses siguientes al final del tratamiento con cisplatino. La vacuna de la fiebre amarilla está estrictamente contraindicada debido al riesgo de una enfermedad vacunal sistémica mortal.7 de 13

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Fertilidad, embarazo y lactancia Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres Las mujeres en edad fértil y los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos

Carlos Donolo
Farmacéutico M.N. 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.

efectivos durante y hasta 6 meses tras finalizar el tratamiento con cisplatino. Se recomienda el asesoramiento genético si desea tener un hijo. Tanto los pacientes varones como mujeres deben usar anticonceptivos para prevenir la concepción y/o reproducción durante y por lo menos 6 meses después del tratamiento con cisplatino. Se recomienda asesoramiento genético si el paciente desea tener hijos tras la finalización del tratamiento. Debido a que el tratamiento con cisplatino puede causar esterilidad irreversible, se recomienda que los hombres que deseen tener hijos en el futuro, pidan consejo referente a la crioconservación de su esperma antes del tratamiento. Embarazo Cisplatino puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Deberá aconsejarse a las pacientes que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento. Si este medicamento se administra durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, se le advertirá acerca del potencial riesgo para el feto. Se sospecha que el cisplatino causa graves defectos congénitos cuando se usa durante el embarazo. Cisplatino no se debe usar durante el embarazo a menos que esté claramente justificado.
Lactancia
Cisplatino se excreta en la leche materna. Las pacientes en tratamiento con Cisplatino deben interrumpir la lactancia. El cisplatino se ha encontrado en la leche de animales productores de leche. Está contraindicada la lactancia durante la terapia.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS
No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas. El perfil de efectos secundarios (sistema nervioso central y sentidos especiales) puede disminuir la habilidad de los pacientes para conducir y para utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS
Las reacciones adversas dependen de la dosis utilizada y pueden tener efectos acumulativos. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas (>10%) con cisplatino fueron hematológicas (leucocitopenia, trombocitopenia y anemia), gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos y diarrea), trastornos del oído (deterioro auditivo), trastornos renales (insuficiencia renal, nefrotoxicidad, hiperuricema) y fiebre. Se han notificado efectos tóxicos graves en los riñones, médula ósea y oídos hasta en un tercio de los pacientes tratados con una dosis única de cisplatino; los efectos están generalmente relacionados con la dosis y son acumulativos. La ototoxicidad puede ser más grave en niños. Las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100, < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000, < 1/100), raras (≥ 1/10.000, < 1/1.000), o muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Tabla de reacciones adversas graves descritas durante la experiencia clínica o posterior a la comercialización (términos MedDRA).8 de 13 Órgano o sistema Frecuencia Término de MedDRA Infecciones e infestaciones Frecuentes

SOBREDOSIFICACIÓN
Deben tomarse precauciones posibles para evitar la sobredosificación accidental con Cisplatino.
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, debido a la rápida y elevada fijación de Cisplatino a las proteínas. El tratamiento de la sobredosificación debe incluir medidas generales de soporte para el mantenimiento del paciente durante el período en el que pueden producirse

Carlos Donolo
Farmacéutico - M.N. 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.

manifestaciones tóxicas*"Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777.
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones".

PRESENTACIONES
CISPLATINO GP PHARM (Cisplatino 10, 25 y 50 mg), se presenta en envases conteniendo 1 frasco ampolla.

CONSERVACIÓN
Conservar entre 15°C hasta 30°C, PROTEGIDO DE LA LUZ.
MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica".
Ante cualquier duda llamar a 0800-777-0018
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación. Certificado N°38.864
GP PHARM S.A.
Panamá 2121, (B1640DKC) Martinez, Pcia. de Buenos Aires.
Dirección Técnica: Carlos Donolo, Farmacéutico.
Fecha de última revisión: __/___

Carlos **Donolo**
Farmacéutico - **M.N. 8738**
Director **Técnico**
GP Pharm S.A.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-56739888-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 25 de Junio de 2021

Referencia: EX-2021-41932319- GP PHARM - Prospectos - Certificado N38.864

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.25 08:30:17 -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
Date: 2021.06.25 08:30:18 -03:00