



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° **10229**

BUENOS AIRES, **26 NOV. 2015**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009117-15-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CISPLATINO IMA / CISPLATINO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 10 mg - 25 mg - 50 mg, SOLUCION INYECTABLE 10 mg/20 ml - 50 mg/100 ml, aprobada por Certificado N° 46.560.

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 los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° **10229**

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 190 y 191 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada CISPLATINO IMA / CISPLATINO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 10 mg - 25 mg - 50 mg, SOLUCION INYECTABLE 10 mg/20 ml - 50 mg/100 ml, aprobada por Certificado N° 46.560 y Disposición N° 5664/97 propiedad de la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., cuyos textos constan de fojas 2 a 34, para los prospectos, de fojas 160 a 174 (rótulos secundarios) y de fojas 175 a 189 (rótulos primarios) y de fojas 65 a 82, para la información para el paciente.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **10229**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 5664/97 los prospectos autorizados por las fojas 2 a 12, los rótulos autorizados por las fojas 160 a 164 y 175 a 179 y la información para el paciente autorizada por las fojas 65 a 70, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 46.560 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-009117-15-4

DISPOSICIÓN Nº **10229**

Jfs

DR. LEONARDO VERNA
SUBDIRECCIÓN NACIONAL
DECRETO N° 1388/2015
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**10229** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.560 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CISPLATINO IMA / CISPLATINO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 10 mg - 25 mg - 50 mg, SOLUCION INYECTABLE 10 mg/20 ml - 50 mg/100 ml.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5664/97.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011374-96-6.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, rótulos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 5664/97 (rótulos, prospectos)	Prospectos de fs. 2 a 34, corresponde desglosar de fs. 2 a 12. Rótulos de fs. 160 a 174 (rótulos secundarios) y de fojas 175 a 189 (rótulos primarios), corresponde desglosar de fs. 160 a 164 y 175 a 179. Información para el paciente de fs. 65 a 82, corresponde desglosar de fs. 65 a 70.

LV



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., Titular del Certificado de Autorización N° 46.560 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.... **26 NOV. 2015**

Expediente N° 1-0047-0000-009117-15-4

DISPOSICIÓN N° **10229**

Jfs

DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1368/2015
A.N.M.A.T

1022
PROYECTO DE PROSPECTO
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
CISPLATINO IMA



CISPLATINO IMA
CISPLATINO 10 mg
CISPLATINO 25 mg
CISPLATINO 50 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable 10, 25 y 50 mg
Solución Inyectable 10 mg/20 ml y 50 mg/ 100 ml
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

26 NOV. 2015

Lea todo el prospecto detenidamente 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.
- Este medicamento se le ha recetado a 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.

QUÉ ES CISPLATINO PARA QUÉ SE UTILIZA

Cisplatino forma parte de un grupo de medicamentos denominados citostáticos que se utilizan en el tratamiento del cáncer. Cisplatino puede utilizarse solo, pero lo más frecuente es que se utilice en combinación con otros citostáticos.

Cisplatino es capaz de destruir células de su cuerpo que pueden causar determinados tipos de cáncer (tumor de testículos, tumor de ovario, tumor de vejiga, tumor epitelial de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, y cáncer de cuello uterino en combinación con radioterapia).

ANTES DE USAR CISPLATINO

No use cisplatino

- si es alérgico (hipersensible) a cisplatino o a cualquiera de los demás componentes de Cisplatino
- si es alérgico (hipersensible) a cualquier otro medicamento que contenga componentes de platino.
- si presenta problemas renales (disfunción renal).
- si presenta deshidratación.
- si presenta supresión grave de la funcionalidad de la médula ósea, cuyos síntomas pueden ser: cansancio extremo, fácil aparición de hematomas o hemorragias, aparición de infecciones.
- si presenta problemas de audición.
- si presenta trastornos nerviosos causados por cisplatino.
- si está en período de lactancia.
- si se combina con vacunas atenuadas, incluida la vacuna contra la fiebre amarilla.
- si se combina con fenitoína en uso profiláctico (ver sección "Uso de cisplatino con otros medicamentos").

Tenga especial cuidado con cisplatino

- Si el médico le realizará análisis para determinar las concentraciones de calcio, sodio, potasio y magnesio en sangre, así como para comprobar su cuadro hemático y las

d

funciones hepáticas, renales y neurológicas.

- Cisplatino sólo debe ser administrado bajo estricta supervisión de un médico especialista con experiencia en la administración de quimioterapia.
- Si se realizará una prueba de audición antes de cada tratamiento con cisplatino.
- Si padece un trastorno nervioso no causado por cisplatino.
- Si presenta una infección. Consulte a su médico.
- Si tiene previsto tener un hijo (ver sección "Embarazo, lactancia y paternidad").
- En caso de vertido de cisplatino, la piel contaminada debe lavarse inmediatamente con agua y jabón.
- En caso de que cisplatino se inyecte fuera de los vasos sanguíneos, la administración debe detenerse inmediatamente. La infiltración de cisplatino en la piel puede provocar daños en los tejidos (celulitis, fibrosis y necrosis).
- Cisplatino reacciona con el aluminio metálico y forma un precipitado negro de platino. Deben evitarse las agujas, catéteres, jeringas y todos los materiales para administración intravenosa que contengan aluminio.

Uso de 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 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 medios 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 aminoglucósidos.
- Si utiliza medicamentos para tratar la gota durante el tratamiento con cisplatino, deberá ajustarse la dosis de dichos medicamentos (ej. alopurinol, colchicina, probenecid y/o sulfipirazona).
- 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 zumbido de oídos) pueden quedar enmascarados si, durante el tratamiento con cisplatino, también recibe medicamentos para tratar la hipersensibilidad (antihistamínicos, como buclizina, ciclizina, loxapina, meclocina, fenotiazinas, tioxantenos y/o trimetobenzamidas).
- Cisplatino administrado en combinación con ifosfamida puede provocar pérdida de la capacidad auditiva.
- Los efectos del tratamiento con cisplatino pueden reducirse mediante la administración simultánea de piridoxina y hexametilmelamina.
- 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 puede reducir la efectividad de cisplatino.
- Cisplatino puede causar un efecto adverso sobre la efectividad de medicamentos que impiden la coagulación (anticoagulantes). Por tanto, la 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).
- No 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 paternidad

Pida consejo a su médico antes de comenzar a usar o a recibir cisplatino.

Cisplatino no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el médico lo indique claramente.

Debe utilizar un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con cisplatino y en los 6 meses posteriores. No debe amamantar a su hijo mientras está en tratamiento con cisplatino.

Se recomienda a los hombres tratados con cisplatino no tener hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después del tratamiento. Además, se recomienda que los hombres que deseen ser padres en un futuro, pidan consejo referente a la crioconservación de su esperma antes del tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

Cisplatino puede provocar efectos adversos como somnolencia y/o vómitos. Si presenta alguno de estos síntomas, no debe utilizar máquinas que requieran toda su atención.

Información importante sobre alguno de los componentes de cisplatino

Los pacientes con dietas pobres en sodio deben tener en cuenta que el medicamento cisplatino solución inyectable contiene 9,0 mg de sodio por ml y el cisplatino polvo liofilizado contiene 0,45 mg de sodio por mg.

CÓMO USAR CISPLATINO

Cisplatino sólo debe ser administrado por un especialista en el tratamiento del cáncer. Cisplatino se administra únicamente mediante inyección en una vena (perfusión intravenosa). Cisplatino no debe entrar en contacto con ningún material que contenga aluminio.

La dosis recomendada de cisplatino depende de su estado de salud, los efectos previstos del tratamiento y de si cisplatino se administra solo (en monoterapia) o combinado con otros medicamentos (quimioterapia de combinación).

Cisplatino (monoterapia)

Se recomiendan las dosis siguientes:

- Dosis única de 50 a 120 mg/m² de superficie corporal cada 3-4 semanas.
- De 15 a 20 mg/m²/día durante 5 días, cada 3-4 semanas.

Cisplatino en combinación con otros medicamentos anticancerosos (quimioterapia de combinación)

- 20 mg/m² o más, una vez cada 3-4 semanas.



Para el tratamiento del cáncer de cuello uterino, cisplatino se utiliza en combinación con radioterapia. Una dosis habitual son 40 mg/m² semanales durante 6 semanas. Para evitar o reducir los problemas renales, debe beber cantidades abundantes de agua en las 24 horas posteriores al tratamiento con cisplatino.

Si recibe más cisplatino del que debiera

Su médico se asegurará de que recibe la dosis adecuada para su afección. En caso de sobredosis, puede sufrir más efectos adversos. Su médico le proporcionará tratamiento sintomático para estos efectos adversos. Si cree que ha recibido demasiado cisplatino, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Cisplatino puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Si sufre algún efecto adverso, es importante que informe a su médico antes del siguiente tratamiento.

Informe a su médico inmediatamente si nota alguno de los siguientes síntomas:

- 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 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

Los efectos adversos pueden ser *muy frecuentes* (en más de 1 de cada 10 pacientes); *frecuentes* (en más de 1 de cada 100, pero en menos de 1 de cada 10 pacientes); *poco frecuentes* (en más de 1 de cada 1.000, pero en menos de 1 de cada 100 pacientes); *raros* (en más de 1 de cada 10.000, pero en menos de 1 de cada 1.000 pacientes); *muy raros* (en menos de 1 de cada 10.000 pacientes).

Podría experimentar los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes

Sangre y sistema linfático: 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).

Nutrición y metabolismo: reducción del nivel de electrolitos (sodio)

Sistemas renal y urinario: niveles excesivos de ácido úrico (hiperuricemia) en sangre (ej. gota).

Síntomas generales: fiebre.

Frecuentes

Infecciones: septicemia.

Corazón: arritmia, incluida reducción de la frecuencia cardíaca (bradicardia) y aceleración (taquicardia).

Vasos sanguíneos: inflamación de una vena (flebitis) en el lugar de la inyección.

Trastornos respiratorios: dificultad para respirar (disnea), inflamación de los pulmones (neumonía) e insuficiencia respiratoria.

10229



Poco frecuentes

Sistema inmunitario: reacciones de hipersensibilidad, incluidos erupción cutánea, eccema con picor intenso y formación de bultos (urticaria), enrojecimiento e inflamación de la piel (eritema) o picor (prurito) (reacciones anafilactoides) con síntomas como hinchazón de la cara y fiebre, reducción de la presión arterial (hipotensión), aceleración del latido (taquicardia), dificultad para respirar (disnea), sufrimiento como consecuencia de calambres musculares en las vías respiratorias (broncoespasmos).

Audición: lesiones auditivas (ototoxicidad).

Nutrición y metabolismo: reducción del nivel de electrolitos (magnesio).

Aparato digestivo: coloración metálica de las encías.

Piel: caída del pelo (alopecia).

Aparato reproductor y la mama: alteraciones en la producción de espermatozoides y óvulos y desarrollo anormal doloroso de las mamas en los hombres (ginecomastia).

Raras

Sistema inmunitario: hipersensibilidad grave (reacciones anafilácticas) con baja tensión arterial (hipotensión), aceleración del latido (taquicardia), dificultad para respirar (disnea), sufrimiento debido a calambres musculares en las vías respiratorias (broncoespasmos), inflamación de la cara y fiebre; supresión del sistema inmunitario (inmunosupresión).

Sistema nervioso: pérdida de ciertas funciones cerebrales, incluida disfunción cerebral caracterizada por espasmos y reducción de los niveles de conciencia (encefalopatía), neuropatía periférica de los nervios sensitivos (neuropatía sensitiva bilateral), caracterizada por cosquilleo, picor u hormigueo sin causa y, en ocasiones, caracterizada por una pérdida del gusto, el tacto, la vista, dolores fulgurantes repentinos desde el cuello hasta las piernas pasando por la espalda al flexionar el cuerpo, ataques (convulsiones).

Oído: incapacidad para mantener una conversación normal, pérdida de audición (sobre todo en niños y ancianos).

Corazón: aumento de la presión arterial, enfermedad de las arterias coronarias y ataques al corazón.

Hígado y bilis: reducción de los niveles de proteínas en sangre (albúmina).

Aparato digestivo: inflamación de las membranas mucosas de la boca (estomatitis), diarrea.

General: cisplatino, al igual que otros medicamentos similares, aumenta el riesgo de leucemia (leucemia secundaria).

Muy raras

Nutrición y metabolismo: aumento de los niveles de hierro en sangre.

Corazón: paro cardíaco.

Frecuencia no conocida

Infecciones: infección.

Sangre y sistema linfático: anemia hemolítica.

Hormonas: producción insuficiente de la hormona vasopresina en el cerebro (SIADH), aumento de la amilasa (enzima) sanguínea.

Nutrición y metabolismo: reducción del nivel de electrolitos (calcio, fosfato, potasio) en la sangre con calambres musculares y/o alteraciones en el electrocardiograma (ECG). Niveles excesivos de colesterol en la sangre.

Sistema nervioso: enfermedad medular, disfunción cerebral (confusión, discurso incoherente, en ocasiones, ceguera, pérdida de memoria y parálisis); ictus, pérdida del gusto (ageusia), así como cierre de la arteria carótida.

Síntomas generales: debilidad (astenia), malestar, deshidratación, inflamación (edema), dolor, enrojecimiento e inflamación de la piel (eritema, úlcera cutánea) en el lugar de la inyección.

Riñones y vías urinarias: disfunción renal, como incapacidad para producir orina

1022 9



(anuria) y contaminación con orina de la sangre (uremia).

Sistema musculoesquelético: espasmos musculares.

Piel y dermis: pérdida de pelo, erupción cutánea.

Hígado y bilis: disfunción hepática, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la bilirrubina.

Tubo digestivo: pérdida del apetito (anorexia), náuseas, vómitos, diarrea, hipo

Vasos sanguíneos: disfunción del flujo sanguíneo, ej. en el cerebro, pero también en los dedos de las manos y los pies (síndrome de Raynaud), microangiopatía trombótica, combinada con síndrome urémico hemolítico.

Corazón: trastorno cardíaco

Audición y equilibrio: pérdida de audición combinada con tinnitus (zumbido en los oídos)

Ojos: 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 disfunción cerebral.

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.

CONSERVACIÓN DE CISPLATINO

Conserve el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. No refrigerar ni congelar. Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

No utilice cisplatino después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón exterior. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica. No utilice cisplatino si observa signos visibles de deterioro.

Todos los materiales utilizados para la preparación y la administración, o los que hayan entrado en contacto con cisplatino de cualquier modo, deben eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales de citotóxicos.

Si la solución está turbia o se observa un depósito que no se disuelve, debe desecharse el frasco.

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

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°: 46.560

Fecha de la última revisión: Agosto 2015

Laboratorios IMA S.A.I.C.
Palpa 2862, C1426DPB,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
República Argentina
(54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

26 NOV. 2015 7022 9



**PROYECTO DE ETIQUETA
CISPLATINO IMA
CISPLATINO 10 mg**

**CISPLATINO IMA
CISPLATINO 10 mg**

Polvo liofilizado para solución inyectable
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:
Cisplatino 10 mg
Excipientes: manitol, cloruro de sodio.

Conservación: A temperatura ambiente hasta 30°C, protegido de la luz

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°: 46.560

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

Lote:
Venc:

A handwritten signature or scribble consisting of several overlapping loops.

2

10229

PROYECTO DE ETIQUETA
CISPLATINO IMA
CISPLATINO 25 mg



CISPLATINO IMA
CISPLATINO 25 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:
Cisplatino 25 mg
Excipientes: manitol, cloruro de sodio.

Conservación: A temperatura ambiente hasta 30°C, protegido de la luz

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 46.560

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

Lote:
Venc:

J

A handwritten signature or scribble consisting of several overlapping loops.

10229

PROYECTO DE ETIQUETA
CISPLATINO IMA
CISPLATINO 50 mg



CISPLATINO IMA
CISPLATINO 50 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:
Cisplatino 50 mg
Excipientes: manitol, cloruro de sodio.

Conservación: A temperatura ambiente hasta 30°C, protegido de la luz

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°: 46.560

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

Lote:
Venc:

e

0229

PROYECTO DE ETIQUETA
CISPLATINO IMA
CISPLATINO 10 mg



CISPLATINO IMA
CISPLATINO 10 mg

Solución inyectable
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

Cisplatino 10 mg

Excipientes: cloruro de sodio, agua para inyectables c.s.p 20 mL.

Conservación: A temperatura ambiente hasta 30°C, protegido de la luz

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado Nº: 46.560

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

Lote:

Venc:

2



710229

**PROYECTO DE ETIQUETA
CISPLATINO IMA
CISPLATINO 50 mg**

**CISPLATINO IMA
CISPLATINO 50 mg**

Solución inyectable
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Gada frasco ampolla contiene:

Cisplatino 50 mg

Excipientes: cloruro de sodio, agua para inyectables c.s.p 100 mL.

Conservación: A temperatura ambiente hasta 30°C, protegido de la luz

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 46560

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

Lote:

Venc:

d

1022 9
PROYECTO DE ESTUCHE
CISPLATINO IMA
CISPLATINO 10 mg



CISPLATINO IMA
CISPLATINO 10 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:
Cisplatino 10 mg
Excipientes: manitol, cloruro de sodio.

Contenido: 1 frasco ampolla

Conservación: A temperatura ambiente hasta 30°C, protegido de la luz

Indicaciones, posología y otras informaciones: ver prospecto adjunto

Todo medicamento debe permanecer alejado de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°: 46.560

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Paipa 2862, C1426DPB, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina. Tel: (54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

Lote:

Venc:

10229

PROYECTO DE ESTUCHE
CISPLATINO IMA
CISPLATINO 25 mg



CISPLATINO IMA

CISPLATINO 25 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

Cisplatino 25 mg

Excipientes: manitol, cloruro de sodio.

Contenido: 1 frasco ampolla

Conservación: A temperatura ambiente hasta 30°C, protegido de la luz

Indicaciones, posología y otras informaciones: ver prospecto adjunto

Todo medicamento debe permanecer alejado de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°: 46.560

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, C1426DPB, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina. Tel: (54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

Lote:

Venc:

10229



**PROYECTO DE ESTUCHE
CISPLATINO IMA
CISPLATINO 50 mg**

CISPLATINO IMA

CISPLATINO 50 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

Cisplatino 50 mg

Excipientes: manitol, cloruro de sodio.

Contenido: 1 frasco ampolla

Conservación: A temperatura ambiente hasta 30°C, protegido de la luz

Indicaciones, posología y otras informaciones: ver prospecto adjunto

Todo medicamento debe permanecer alejado de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°: 46.560

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, C1426DPB, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina. Tel: (54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

Lote:

Venc:

10229

PROYECTO DE ESTUCHE
CISPLATINO IMA
CISPLATINO 10 mg



CISPLATINO IMA
CISPLATINO 10 mg
Solución inyectable
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:
Cisplatino 10 mg
Excipientes: cloruro de sodio, agua para inyectables c.s.p 20 mL.

Contenido: 1 frasco ampolla

Conservación: A temperatura ambiente hasta 30°C, protegido de la luz

Indicaciones, posología y otras informaciones: ver prospecto adjunto

Todo medicamento debe permanecer alejado de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 46.560

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, C1426DPB, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina. Tel: (54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

Lote:
Venc:

10229
PROYECTO DE ESTUCHE
CISPLATINO IMA
CISPLATINO 50 mg



CISPLATINO IMA
CISPLATINO 50 mg
Solución inyectable
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:
Cisplatino 50 mg
Excipientes: cloruro de sodio, agua para inyectables c.s.p 100 mL.

Contenido: 1 frasco ampolla

Conservación: A temperatura ambiente hasta 30°C, protegido de la luz

Indicaciones, posología y otras informaciones: ver prospecto adjunto

Todo medicamento debe permanecer alejado de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 46.560

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, C1426DPB, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina. Tel: (54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

Lote:
Venc:

10229

PROYECTO DE PROSPECTO
CISPLATINO IMA



CISPLATINO IMA
CISPLATINO 10 mg
CISPLATINO 25 mg
CISPLATINO 50 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable 10, 25 y 50 mg
Solución Inyectable 10 mg/20 ml y 50 mg/100 ml
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de cisplatino 10 mg polvo liofilizado para solución inyectable contiene:

Cisplatino 10 mg
Excipientes: manitol, cloruro de sodio.

Cada frasco ampolla de cisplatino 25 mg polvo liofilizado para solución inyectable contiene:

Cisplatino 25 mg
Excipientes: manitol, cloruro de sodio.

Cada frasco ampolla de cisplatino 50 mg polvo liofilizado para solución inyectable contiene:

Cisplatino 50 mg
Excipientes: manitol, cloruro de sodio.

Cada frasco ampolla de cisplatino 10 mg/20 ml solución inyectable contiene:

Cisplatino 10 mg
Excipientes: cloruro de sodio, agua para inyectables.

Cada frasco ampolla de cisplatino 50 mg/100 ml solución inyectable contiene:

Cisplatino 50 mg
Excipientes: cloruro de sodio, agua para inyectables.

INDICACIONES

Cisplatino está indicado para el tratamiento de:

- Cáncer de testículos avanzado o con metástasis
- Cáncer de ovario avanzado o con metástasis
- Carcinoma de vejiga avanzado o con metástasis
- Carcinoma escamoso de cabeza y cuello avanzado o con metástasis
- Carcinoma de pulmón a células no pequeñas avanzado o con metástasis
- Carcinoma de pulmón a células pequeñas avanzado o con metástasis
- Cisplatino está indicado en el tratamiento del carcinoma de cuello uterino en combinación con otros antineoplásicos o con radioterapia.
- Cisplatino puede utilizarse como monoterapia o en tratamientos combinados.

d

FARMACODINAMIA

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

Cisplatino es una sustancia inorgánica que contiene un metal pesado (cis-diamino dicloroplatino (II)). Esta sustancia inhibe la síntesis de ADN produciendo enlaces cruzados en el ADN. La síntesis de ARN y proteínas se inhibe en menor grado.

Aunque el principal mecanismo de acción del cisplatino parece ser la inhibición de la síntesis de ADN, la actividad antineoplásica incluye otros mecanismos, tales como el aumento de la inmunogenia tumoral. Las propiedades oncolíticas del cisplatino son comparables a las propiedades 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 la guanina y la adenosina.

FARMACOCINÉTICA

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.

Tras la administración intravenosa, la eliminación del cisplatino no unido a proteínas y filtrable se lleva a cabo de forma bifásica, con una semivida inicial y final de 10-20 minutos y 32-53 minutos, respectivamente. La eliminación de la cantidad total de platino se lleva a cabo de forma trifásica, con semividas de 14 minutos, 274 minutos y 53 días, respectivamente.

Cisplatino se une a las proteínas plasmáticas en un 90%.

La excreción se produce principalmente a través de la orina: 27-43% de la dosis administrada se recupera en la orina en los primeros 5 días después del tratamiento. El platino también se excreta en la bilis.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Forma de administración e Instrucciones de uso

La solución de cisplatino preparada para perfusión debe administrarse únicamente por vía intravenosa durante un período de 6 a 8 horas y debe evitarse cualquier material que contenga aluminio y que pueda entrar en contacto con el cisplatino (utensilios para perfusión intravenosa, agujas, catéteres, jeringas).

Adultos y niños

La dosis de cisplatino depende de la enfermedad principal, de la reacción esperada y de si el cisplatino se utiliza como monoterapia o combinado con diferentes antineoplásicos. Las pautas de dosificación son aplicables tanto para adultos como para niños.

En monoterapia, se recomiendan los dos regímenes siguientes:

- Dosis única de 50 a 120 mg/m² de superficie corporal cada 3-4 semanas;
- De 15 a 20 mg/m²/día durante 5 días, cada 3-4 semanas.

En pacientes con disfunción renal o mielodepresión, la dosis debe reducirse.





Si cisplatino se usa en quimioterapia de combinación, la dosis de cisplatino debe reducirse. Una dosis habitual es 20 mg/m² o más una vez cada 3-4 semanas.

Para el tratamiento del cáncer de cuello uterino, cisplatino se utiliza en combinación con radioterapia. Una dosis habitual son 40 mg/m² semanales durante 6 semanas.

Debe mantenerse una hidratación suficiente de 2 a 12 horas antes de la administración y hasta un mínimo de 6 horas después de la administración de cisplatino. La hidratación es necesaria para provocar suficiente diuresis durante y después del tratamiento con cisplatino.

Hidratación antes del tratamiento con cisplatino y después de terminar la administración de cisplatino

Se recomienda la hidratación pretratamiento con 1 a 2 litros de fluido infundidos en 8 a 12 horas previos a la dosis de cisplatino. Luego la droga debe ser diluida en 2 litros de Dextrosa al 5% en 1/2 o 1/3 de solución salina normal conteniendo 37,5 g de manitol e infundida a lo largo de 6 a 8 horas. Si la solución no se usa dentro de las 6 horas, debe protegerse de la luz. La hidratación adecuada y el volumen urinario deben mantenerse durante las siguientes 24 horas.

Puede ser necesaria una diuresis forzada en caso de que el volumen de orina eliminado sea inferior a 100-200 ml/hora después de la hidratación. La diuresis forzada puede realizarse administrando por vía intravenosa 37,5 g de manitol como solución al 10% (375 ml de solución de manitol al 10%), o mediante administración de un diurético si la función renal es normal.

La administración de manitol o un diurético es necesaria también cuando la dosis de cisplatino administrada es superior a 60 mg/m² de superficie corporal.

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

Antes de usarse, el cisplatino debe ser diluido. En el caso del polvo liofilizado, este debe ser previamente reconstituido. Tanto para la reconstitución como para la dilución del producto liofilizado solo deben utilizarse los diluyentes recomendados.

CONTRAINDICACIONES

Cisplatino está contraindicado en pacientes:

- Con hipersensibilidad a cisplatino o a otros medicamentos que contengan platino o a alguno de los excipientes
- Con insuficiencia renal preexistente*
- Con deshidratación (se requiere hidratación antes y después de la administración para prevenir una disfunción renal grave)
- Con mielosupresión
- Con deterioro auditivo preexistente*
- Con neuropatía causada por cisplatino
- En período de lactancia
- En combinación con vacunas atenuadas, incluida la vacuna de la fiebre amarilla
- En combinación con fenitoína en uso profiláctico

*Debido a que cisplatino es nefrotóxico y neurotóxico (concretamente, ototóxico). Se ha demostrado que el cisplatino tiene estas toxicidades en forma acumulativa.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Cisplatino reacciona con el aluminio metálico y forma un precipitado negro de platino. Deben evitarse las agujas, catéteres, jeringas y todos los materiales para administración intravenosa que contengan aluminio.

Cisplatino únicamente puede ser administrado bajo supervisión de un médico

Nefrotoxicidad

Cisplatino causa nefrotoxicidad acumulada grave. Una diuresis de 100 ml/hora o superior tenderá a minimizar la nefrotoxicidad del cisplatino. Esto puede conseguirse mediante hidratación previa con 2 litros de una solución intravenosa adecuada y una hidratación posterior al cisplatino similar (se recomienda 2.500 ml/m²/24 horas). Si la hidratación intensa es insuficiente para mantener una diuresis suficiente, podrá administrarse un diurético osmótico (p. ej., manitol). La hiperuricemia y la hiperalbuminemia pueden predisponer a nefrotoxicidad inducida por cisplatino.

Neuropatías

Se han descrito casos graves de neuropatías, que pueden ser irreversibles y manifestarse por parestesia, arreflexia, pérdida de la propiocepción y sensación de vibraciones. También se ha descrito una pérdida de la función motora. Deberá realizarse una exploración neurológica a intervalos periódicos, y extremarse la precaución en los pacientes con neuropatía periférica no producida por cisplatino.

Ototoxicidad

Se ha observado ototoxicidad en hasta el 31% de los pacientes tratados con una dosis única de cisplatino 50 mg/m², que se manifiesta por tinnitus y/o pérdida de audición en el intervalo de alta frecuencia (de 4.000 a 8.000 Hz). En ocasiones puede producirse una reducción de la capacidad para oír el tono de una conversación. El efecto ototóxico puede ser más pronunciado en los niños que reciben cisplatino. La pérdida de audición puede ser unilateral o bilateral, y suele ser más frecuente e intensa con las dosis repetidas. La ototoxicidad puede incrementarse con la irradiación craneal simultánea previa y puede estar relacionada con la concentración plasmática máxima de cisplatino. Deberá realizarse una supervisión minuciosa mediante audiometría antes del inicio del tratamiento y antes de las dosis posteriores de cisplatino.

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 trombocitos);
- electrolitos en suero (calcio, sodio, potasio, magnesio).

Estas determinaciones deben repetirse cada semana durante toda la duración del tratamiento con cisplatino. También se han descrito casos de toxicidad vestibular.

No debe repetirse un nuevo curso de cisplatino hasta que la creatinina sérica sea de aproximadamente 1,5 mg/dl y/o el valor del BUN sea menor a 25 mg/100ml, los neutrófilos sean $\geq 4000/\text{mm}^3$, las plaquetas sean $\geq 100000/\text{mm}^3$, y las determinaciones audiométricas indiquen que la agudeza auditiva se encuentra dentro de límites normales.

Reacciones alérgicas

Como sucede con otros productos basados en platino, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, que en la mayoría de los casos se dan durante la perfusión y precisan su suspensión y un tratamiento sintomático adecuado. Se han descrito reacciones cruzadas, en algunos casos mortales, con todos los compuestos con platino. Se han observado reacciones anafilactoides a cisplatino. Estas reacciones pueden controlarse



10229

mediante la administración de antihistamínicos, adrenalina y/o glucocorticoides.



Función hepática y fórmula hematológica

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

Potencial carcinogénico

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

Cisplatino es un mutágeno bacteriano que causa aberraciones cromosómicas en cultivos de células animales. Tiene potencial carcinogénico, si bien no se ha demostrado. Cisplatino es teratógeno y embriotóxico en los ratones.

Reacciones en el lugar de la inyección

Pueden producirse reacciones en el lugar de la inyección durante la administración de cisplatino. Teniendo en cuenta la posibilidad de extravasación, se recomienda supervisar de cerca el lugar de la infusión para detectar una posible infiltración durante la administración del fármaco.

Actualmente, se desconoce un tratamiento específico para las reacciones de la extravasación.

ADVERTENCIAS

La nefrotoxicidad, que es especialmente acumulativa, es grave y precisa precauciones especiales durante la administración.

Las náuseas y los vómitos pueden ser intensos y precisan un tratamiento antiemético adecuado. Asimismo, deberá realizarse un control estricto respecto a la ototoxicidad, mielodepresión y reacciones anafilácticas.

Para la preparación de la solución intravenosa, es esencial adoptar precauciones durante la manipulación de la solución de cisplatino. Es posible que se produzcan reacciones cutáneas en caso de exposición accidental al producto. Se recomienda utilizar guantes. En caso de que la solución de cisplatino entre en contacto con la piel o las mucosas, lávense bien con agua y jabón.

Se recomienda cumplir los procedimientos adecuados para la manipulación y la eliminación de los citostáticos.

Antes de la administración de la solución al paciente deberá comprobarse la transparencia de la solución y la ausencia de partículas.

Es necesario un cuidado especial en pacientes con infecciones agudas bacterianas o virales.

INTERACCIONES

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, diazóxido y propranolol.

Sustancias nefrotóxicas:

La administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos (ej. cefalosporinas, aminoglucósidos, anfotericina B o medios de contraste) u ototóxicos (ej. aminoglucósidos) potenciará los efectos tóxicos del cisplatino en los riñones. Se aconseja precaución durante o después del tratamiento con cisplatino con las sustancias eliminadas principalmente por vía renal, como por ejemplo agentes citostáticos tales como bleomicina



y metotrexato, ya que la eliminación renal puede estar reducida.

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

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

En un estudio en pacientes con cáncer con tumores metastásicos o avanzados, docetaxel en combinación con cisplatino indujo más efectos neurotóxicos graves (relacionados con la dosis y sensoriales) que ambos fármacos administrados solos en dosis similares.

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

Sustancias ototóxicas:

La administración concomitante de medicamentos ototóxicos (ej. aminoglucósidos, diuréticos del asa) potenciará el efecto tóxico de cisplatino en la función auditiva. Excepto en aquellos pacientes que reciban dosis de cisplatino superiores a 60 mg/m² y cuya diuresis sea inferior a 1.000 ml en 24 horas, no debe aplicarse diuresis forzada con diuréticos del asa en vista de una posible lesión en las vías renales y ototoxicidad.

Vacunas atenuadas:

La vacuna de la fiebre amarilla está estrictamente contraindicada debido al riesgo de una enfermedad sistémica mortal. Habida cuenta de los riesgos de enfermedad generalizada, se recomienda utilizar una vacuna inactiva en caso de que se disponga de ella.

Anticoagulantes orales:

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

Antihistamínicos, fenotiazinas y otros:

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

Sustancias anticonvulsivas:

Las concentraciones séricas de anticonvulsivos pueden permanecer a niveles subterapéuticos durante el tratamiento con cisplatino. Cisplatino puede reducir la absorción de fenitoína, lo que puede mermar el control de la epilepsia si ésta se administra como tratamiento en ese momento. Durante el tratamiento con cisplatino, está estrictamente contraindicado el inicio de un nuevo tratamiento anticonvulsivo con fenitoína.

Paclitaxel:

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Cisplatino puede ser tóxico para el feto si se administra a una mujer embarazada. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción y carcinogénesis transplacentaria

10229



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

Fertilidad

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

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

Lactancia

Cisplatino se excreta en la leche materna. La lactancia está contraindicada durante el tratamiento con cisplatino.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

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

Sin embargo, el perfil de reacciones adversas (sistema nervioso central y sentidos especiales) puede tener una influencia ligera o moderada en la capacidad de los pacientes para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que sufran estas reacciones adversas (ej. somnolencia o vómitos) deben evitar conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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, hiperuricemia) y fiebre.

Se han notificado efectos tóxicos graves en los riñones, médula ósea y oídos hasta en un tercio de los pacientes tratados con una dosis única de cisplatino; los efectos están generalmente relacionados con la dosis y son acumulativos. La ototoxicidad puede ser más grave en niños.

Las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Puede presentarse hipersensibilidad como erupción cutánea, urticaria, eritema o prurito alérgico.

Lista tabulada de reacciones adversas

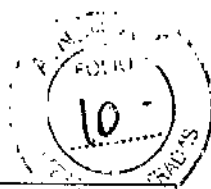
Las siguientes reacciones adversas, relacionadas en la tabla se han recopilado de los ensayos clínicos y de las notificaciones post-comercialización:

10229



Tabla de reacciones adversas graves descritas durante la experiencia clínica posterior a la comercialización (términos de MedDRA).

Órgano o sistema	Frecuencia	Término de MedDRA
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Desconocida	Infecciones ^a
	Frecuente	Septicemia
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Muy frecuentes	Insuficiencia medular, trombocitopenia, leucopenia, anemia
	Desconocida	Anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas</i>	Raras	Leucemia aguda
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Poco frecuentes	Reacción anafilactoide ^b Puede presentarse hipersensibilidad como erupción cutánea, urticaria, eritema o prurito alérgico.
<i>Trastornos endocrinos</i>	Desconocida	Aumento de la amilasa sanguínea, secreción inapropiada de hormona antidiurética
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Desconocida	Deshidratación, hipopotasemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, tetania, espasmos musculares y/o alteraciones del electrocardiograma como resultado de lesión del riñón causada por cisplatino al reducir la reabsorción tubular de cationes. Hipercolesterolemia. Aumento de la amilasa en sangre.
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia
	Muy raras	Aumento del hierro en sangre
	Muy frecuentes	Hiponatremia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Desconocida	Accidente cerebrovascular, ictus hemorrágico, ictus isquémico, ageusia, arteritis cerebral, signo de Lhermitte, mielopatía, neuropatía neurovegetativa
	Raras	Convulsión, neuropatía periférica, leucoencefalopatía, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible
<i>Trastornos oculares</i>	Desconocida	Visión borrosa, ceguera adquirida para los colores, ceguera cortical, neuritis óptica, papiledema, pigmentación
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Poco frecuentes	Ototoxicidad
	Desconocida	Tinnitus, sordera



	Raras	Los pacientes pueden perder la capacidad de mantener una conversación normal. La disminución auditiva inducida por cisplatino puede ser grave en niños y ancianos.
<i>Trastornos cardíacos</i>	Desconocida	Trastorno cardíaco
	Frecuentes	Arritmia, bradicardia, taquicardia
	Raras	Infarto de miocardio
	Muy raras	Paro cardíaco
<i>Trastornos vasculares</i>	Desconocida	Microangiopatía trombótica (síndrome urémico hemolítico), síndrome de Raynaud
	Frecuentes	Flebitis en la zona de inyección
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Desconocida	Vómitos, náuseas, anorexia, hipo, diarrea
	Poco frecuentes	Coloración metálica de las encías
	Raras	Estomatitis
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Desconocida	Aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la bilirrubina sanguínea
	Raras	Reducción de los niveles de albúmina en sangre
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Frecuentes	Disnea, neumonía, insuficiencia respiratoria
	Desconocida	Embolia pulmonar
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Desconocida	Erupción cutánea, alopecia
<i>Trastornos musculoesqueléticos</i>	Desconocida	Espasmos musculares
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Desconocida	Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal ^c , trastornos de los túbulos renales
	Muy frecuentes	Hiperuricemia
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Poco frecuentes	Espermatogénesis y ovulación anormales y ginecomastia dolorosa
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Desconocida	Fiebre (muy frecuente), astenia, malestar, extravasación ^d en el lugar de la inyección

* Fuente de las frecuencias: Ficha técnica interna (CCDS, Company Core Data Sheet) de la inyección de cisplatino, BMS

Farmacovigilancia y epidemiología, 2 de agosto de 2010. Las frecuencias que no se han descrito en la CCDS se han añadido a partir del informe de evaluación.

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

b: Los síntomas descritos para la reacción anafilactoide como edema facial (TP), sibilancias, broncoespasmo, taquicardia e hipotensión se incluirán entre paréntesis para la reacción anafilactoide en la tabla de frecuencia de los AA.

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

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



SOBREDOSIS

10229

Los síntomas de sobredosis implican los efectos secundarios arriba mencionados pero de forma excesiva. Una hidratación eficaz y diuresis osmótica pueden contribuir a la reducción de la toxicidad si se utilizan inmediatamente después de la sobredosis.

Una sobredosis (≥ 200 mg/m²) puede afectar directamente al centro respiratorio, lo cual puede causar una disfunción respiratoria potencialmente mortal y una alteración del equilibrio ácido/base que resulta de atravesar la barrera hematoencefálica.

Una sobredosis aguda de cisplatino puede dar lugar a insuficiencia renal, insuficiencia hepática, sordera, toxicidad ocular (incluido desprendimiento de retina), mielosupresión significativa, náuseas y vómitos intratables y/o neuritis. La sobredosis puede ser mortal.

No hay un antídoto específico en caso de sobredosis de cisplatino. Aunque se inicie hemodiálisis 4 horas después de la sobredosis, tiene un efecto reducido sobre la eliminación de cisplatino del cuerpo después de una fijación fuerte y rápida de cisplatino a las proteínas.

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

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 y 0800 444 8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 y 0800 3330160

INCOMPATIBILIDADES

No debe entrar en contacto con el aluminio. Cisplatino reacciona con el aluminio, lo que provoca la formación de un precipitado negro de platino. Debe evitarse el contacto de cualquier utensilio para administración i.v., agujas, catéteres y jeringas que contengan aluminio. Cisplatino se descompone si se disuelve en medios con bajo contenido en cloruro; la concentración de cloruro debe ser al menos equivalente al 0,45% de cloruro de sodio.

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

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

PREPARACIÓN PARA ADMINISTRACIÓN

Reconstitución del cisplatino polvo liofilizado:

Los frascos ampolla de polvo liofilizado deben ser reconstituidos disolviendo el contenido en la cantidad apropiada de agua estéril para inyección de modo que cada ml de la consiguiente solución debe contener 1 mg de cisplatino. La solución debe ser clara e incolora.

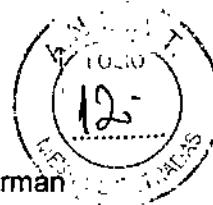
Dilución de la solución de Cisplatino para administración intravenosa:

Tomar la cantidad de solución necesaria del frasco y diluirla con al menos 2 litros de las soluciones siguientes:

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

-cloruro de sodio al 0,9% y manitol al 1,875% para inyección

10229



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

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

La estabilidad química y física de la solución lista para su uso después de su reconstitución ó dilución, permanece estable durante 24 horas a temperatura ambiente de 20-25 °C. La solución reconstituida ó diluida debe protegerse de la luz. No conservar las soluciones reconstituidas ó diluidas en la nevera o el congelador.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución reconstituida ó diluida debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo de almacenamiento de la solución lista para su uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del manipulador, además, la dilución ó reconstitución debe llevarse a cabo en condiciones asépticas validadas y controladas.

PRESENTACIONES

Tanto cisplatino polvo liofilizado para solución inyectable como cisplatino solución inyectable, se presentan en estuches y/o cajas conteniendo 1, 5, 10, 50 y 100 frascos ampolla.

CONSERVACIÓN

Cisplatino solución inyectable y cisplatino polvo liofilizado se deben conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. No refrigerar o congelar. Conservar a temperatura ambiente hasta 30 °C.

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

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 46.560

Fecha de la última revisión: Agosto 2015

Laboratorios IMA S.A.I.C.
Palpa 2862, C1426DPB,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
República Argentina
(54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674