



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 12662

BUENOS AIRES, 11 NOV. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014008-16-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLENMARK GENERICS S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CISPLATINO GLENMARK / CISPLATINO, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, CISPLATINO 10 mg - 50 mg, aprobada por Certificado N° 50.130.

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

Handwritten signatures and initials on the left margin.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N°

12662

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

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 GLENMARK / CISPLATINO, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, CISPLATINO 10 mg - 50 mg, aprobada por Certificado N° 50.130 y Disposición N° 0996/02, propiedad de la firma GLENMARK GENERICS S.A., cuyos textos constan de fojas 77 a 88, para los rótulos, de fojas 118 a 159, para los prospectos y de fojas 90 a 116, para la información para el paciente.



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

DISPOSICIÓN N° 12662

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0996/02 los rótulos autorizados por las fojas 77 a 78 y 83 a 84, los prospectos autorizados por las fojas 118 a 131 y la información para el paciente autorizada por las fojas 90 a 98, 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 N° 50.130 en los términos de la Disposición ANMAT N° 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 N° 1-0047-0000-014008-16-1

DISPOSICIÓN N°

Jfs

12662

Dr. ROBERTO LEDE  
Subadministrador Nacional  
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°.....**12662** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.130 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLENMARK GENERICS S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CISPLATINO GLENMARK / CISPLATINO,  
Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO,  
CISPLATINO 10 mg - 50 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0996/02.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003048-00-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 0399/08.	Rótulos de fs. 77 a 88, corresponde desglosar de fs. 77 a 78 y 83 a 84. Prospectos de fs. 118 a 159, corresponde desglosar de fs. 118 a 131. Información para el paciente de fs. 90 a 116, corresponde desglosar de fs. 90 a 98.-

Handwritten signatures and marks on the left margin.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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 GLENMARK GENERICS S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 50.130 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de...1.1. NOV. 2016

Expediente Nº 1-0047-0000-014008-16-1

DISPOSICIÓN Nº

Jfs

12662

  
Dr. ROBERTO LEDEZ  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

LP



1266277  
CISPLATINO GLENMARK  
Inyectable liofilizado

11 NOV. 2016

**PROYECTO DE ETIQUETA**  
**Envase Primario**

**CISPLATINO GLENMARK**  
**CISPLATINO 10 mg**

**Inyectable liofilizado**

**Infusión intravenosa**

**INDUSTRIA ARGENTINA**

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

**Composición**

Cada frasco ampolla contiene: Cisplatino 10,00 mg  
Excipientes: Manitol, Cloruro de sodio, Ácido clorhídrico

Lote:

Vencimiento:

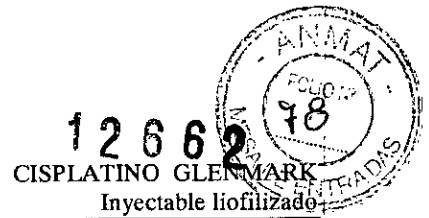
**Proteger de la luz y a temperatura entre 15°C y 25°C.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (A.N.M.A.T.)  
Certificado N° 50.130

*Glenmark Generics S.A.*

▲ *Idem Laboratorios: Laboratorio IMA, Laboratorio KEMEX S.A., QUALITY PHARMA S.A.*

Karina Garcia  
GLENMARK GENERICS SA  
Apoderada y Co-Directora Técnica



**PROYECTO DE ETIQUETA  
Envase Primario**

**CISPLATINO GLENMARK  
CISPLATINO 50 mg**

**Inyectable liofilizado**

**Infusión intravenosa**

**INDUSTRIA ARGENTINA**

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

**Composición**

Cada frasco ampolla contiene: Cisplatino 50,00 mg  
Excipientes: Manitol, Cloruro de sodio, Ácido clorhídrico

Lote:  
Vencimiento:

**Proteger de la luz y a temperatura entre 15°C y 25°C.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (A.N.M.A.T.)  
Certificado N° 50.130

*Glenmark Generics S.A.*

▲ *Idem Laboratorios: Laboratorio IMA, Laboratorio KEMEX S.A., QUALITY PHARMA S.A.*

Karina Garcia  
GLENMARK GENERICS SA  
Apoderada y Co-Directora Técnica

**PROYECTO DE ESTUCHE**

**CISPLATINO GLENMARK  
CISPLATINO 10 mg**

**Inyectable liofilizado**

**Infusión intravenosa**

**INDUSTRIA ARGENTINA**

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

**Contenido:** 1 frasco ampolla

**Composición**

**Cada frasco ampolla contiene:** Cisplatino 10,00 mg

**Excipientes:** Manitol, Cloruro de sodio, Ácido clorhídrico

Posología: ver prospecto adjunto

Lote:

Vencimiento:

**Proteger de la luz y a temperatura entre 15°C y 25°C.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.**

**No utilizar después de la fecha de vencimiento.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (A.N.M.A.T.)

Certificado N° 50.130

Elaborado en:

**Glenmark Generics S.A.**

Calle 9 N° 593

Parque Industrial Pilar

(B1629MAX) Pilar, Bs. As., Argentina

T +54 0230-4529555

Correo electrónico: infoargentina@glenmarkpharma.com

www.glenmark-generics.com

Dirección técnica: Daniel Ziegler - Farmacéutico



Karina Garcia  
GLENMARK GENERICS SA  
Apoderada y Co-Directora Técnica





**PROYECTO DE ESTUCHE**

**CISPLATINO GLENMARK  
CISPLATINO 50 mg**

**Inyectable liofilizado**

**Infusión intravenosa**

**INDUSTRIA ARGENTINA**

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

**Contenido:** 1 frasco ampolla

**Composición**

**Cada frasco ampolla contiene:** Cisplatino 50,00 mg

**Excipientes:** Manitol, Cloruro de sodio, Ácido clorhídrico

Posología: ver prospecto adjunto

Lote:

Vencimiento:

**Proteger de la luz y a temperatura entre 15°C y 25°C.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.**

**No utilizar después de la fecha de vencimiento.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (A.N.M.A.T.)

Certificado N° 50.130

Elaborado en:

**Glenmark Generics S.A.**

Calle 9 N° 593

Parque Industrial Pilar

(B1629MAX) Pilar, Bs. As., Argentina

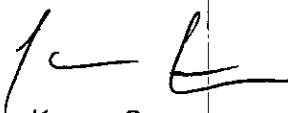
T +54 0230-4529555

Correo electrónico: infoargentina@glenmarkpharma.com

www.glenmark-generics.com

Dirección técnica: Daniel Ziegler - Farmacéutico

▲ *Idem Laboratorios: Laboratorio IMA, Laboratorio KEMEX S.A., QUALITY PHARMA S.A.*

  
Karina Garcia  
GLENMARK GENERICS SA  
Apoderada y Co-Directora Técnica

**PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**CISPLATINO GLENMARK  
CISPLATINO 10 mg  
CISPLATINO 50 mg  
Inyectable liofilizado**

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

**INDUSTRIA ARGENTINA**

**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.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

**Contenido del prospecto**

1. Qué es CISPLATINO GLENMARK y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar CISPLATINO GLENMARK
3. Cómo usar CISPLATINO GLENMARK
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de CISPLATINO GLENMARK
6. Contenido del envase e información adicional

**1. ¿Qué es CISPLATINO GLENMARK y 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.

**¿Para qué se utiliza?**

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).

Su médico le proporcionará más información.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar CISPLATINO GLENMARK

### NO use cisplatino si

- es alérgico a cisplatino o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- es alérgico (hipersensible) a cualquier otro medicamento que contenga componentes de platino.
- presenta problemas renales (disfunción renal).
- presenta deshidratación.
- 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.
- presenta problemas de audición.
- presenta trastornos nerviosos causados por cisplatino.
- está en período de lactancia.
- se combina con vacunas atenuadas, incluida la vacuna contra la fiebre amarilla.
- se combina con fenitoína en uso profiláctico.

### Advertencias y Precauciones

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 funciones hepáticas, renales y neurológicas.

- Cisplatino sólo debe ser administrado bajo estricta supervisión de un médico especialista con experiencia en la administración de quimioterapia.
- Se realizará una prueba de audición antes de cada tratamiento con cisplatino.
- Si padece un trastorno nervioso no causado por cisplatino.
- Si ha recibido radioterapia en la cabeza
- Si presenta una infección. Consulte a su médico.
- Si tiene previsto tener un hijo (ver sección "Embarazo, lactancia y fertilidad").
- Informe a su médico si alguno de los anteriores le afecta a usted antes de tomar este medicamento.
- 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).

Consulte a su médico, incluso si cualquiera de las circunstancias anteriormente mencionadas le hubiera ocurrido alguna vez.

### Uso 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 si está utilizando o ha utilizado recientemente o puede que tenga que utilizar otros medicamentos.

- 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 (por ejemplo, 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/m<sup>2</sup>, 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, meclozina, 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 si").

### **Embarazo y lactancia**

Si usted está embarazada o en periodo de lactancia, cree que puede estar embarazada o tiene pensado quedarse embarazada, consulte con su médico.

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 crio-conservación 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 algunos de los componentes de CISPLATINO GLENMARK** Los pacientes con dietas pobres en sodio deben tener en cuenta que este medicamento contiene sodio.

### **3. Cómo usar CISPLATINO GLENMARK**

Cisplatino sólo debe ser administrado por un especialista en el tratamiento del cáncer. Cisplatino se administra únicamente mediante inyección en una vena (infusión intravenosa).

Debe disponerse de equipo de soporte para el control de reacciones anafilácticas.

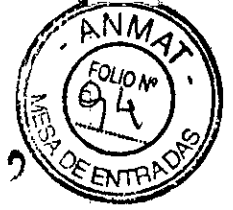
Cisplatino no debe entrar en contacto con ningún material que contenga aluminio.

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/m<sup>2</sup> de superficie corporal cada 3-4 semanas.



12662

- De 15 a 20 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días, cada 3-4 semanas.

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

- 20 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 usted recibe más CISPLATINO GLENMARK 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. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

**4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. 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 infusión

Podría experimentar los siguientes efectos adversos:

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

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 (leucopenia), 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 (por ejemplo, gota).

Síntomas generales: fiebre.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

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.

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

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** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

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** (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes)

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

Corazón: paro cardíaco.

**Frecuencia desconocida** (su frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)

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 (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, por ejemplo, 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.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación



de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### 5. Conservación de CISPLATINO GLENMARK

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

Conservar las ampollas sin abrir por debajo de 25 °C en el envase perfectamente cerrado. No congelar. Si se conserva de esta manera el medicamento se puede utilizar hasta la fecha mencionada en el envase.

Evite el contacto innecesario con la solución. En caso de contacto con CISPLATINO GLENMARK, lavar la piel inmediatamente.

#### 6. Contenido del envase e información adicional

##### Composición de CISPLATINO GLENMARK

El principio activo es cisplatino.

Los otros componentes son manitol, cloruro de sodio y ácido clorhídrico.

##### Aspecto del producto

1 frasco ampolla con polvo liofilizado

##### PRESENTACION

*Cisplatino Glenmark 10 mg:* envase conteniendo 1 frasco-ampolla

*Cisplatino Glenmark 50 mg:* envase conteniendo 1 frasco-ampolla

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

**Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez** (011) 4962-6666/2247

**Hospital Dr. A. Posadas** (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160

**Hospital Pedro de Elizalde** (011) 4300-2115 / 4362-6063

**Hospital Dr. Juan A. Fernández** (011) 4808-2655

**“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA - NO UTILIZAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO**

**ES UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO**

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted 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

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (A.N.M.A.T)**

Certificado N°. 50.130

Última revisión: Septiembre 2016

Elaborado en:

**Glenmark Generics S.A.**

Calle 9 N° 593

Parque Industrial Pilar

(B1629MAX) Pilar, Bs. As., Argentina

T +54 0230-4529555

Correo electrónico: [infoargentina@glenmarkpharma.com](mailto:infoargentina@glenmarkpharma.com)

[www.glenmark-generics.com](http://www.glenmark-generics.com)

Dirección técnica: Daniel Ziegler – Farmacéutico

▲ *Idem Laboratorios: Laboratorio IMA, Laboratorio KEMEX S.A., QUALITY PHARMA S.A.*



Karina Garcia  
GLENMARK GENERICS SA  
Apoderada y Co-Directora Técnica

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**CISPLATINO GLENMARK**

**CISPLATINO 10 mg**

**CISPLATINO 50 mg**

**Inyectable liofilizado**

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

**INDUSTRIA ARGENTINA**

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada frasco ampolla de Cisplatino Glenmark 10 mg contiene

Cisplatino 10 mg

Excipientes: Manitol, Cloruro de sodio, Ácido clorhídrico

Cada frasco ampolla de Cisplatino Glenmark 50 mg contiene

Cisplatino 50 mg

Excipientes: Manitol, Cloruro de sodio, Ácido clorhídrico

**ACCION TERAPEUTICA**

Cisplatino es un compuesto de platino con actividad antineoplásica

**Código ATC: L01XA01**

**INDICACIONES**

- Tratamiento de cáncer de testículos avanzado o con metástasis
- Tratamiento de cáncer de ovario avanzado o con metástasis
- Tratamiento de carcinoma de vejiga avanzado o con metástasis
- Tratamiento de carcinoma escamoso de cabeza y cuello avanzado o con metástasis
- Tratamiento de carcinoma de pulmón no microcítico avanzado o con metástasis
- Tratamiento de carcinoma de pulmón microcítico avanzado o con metástasis
- Tratamiento de cisplatino está indicado en el tratamiento del carcinoma de cuello uterino en combinación con otros antineoplásicos o con radioterapia
- Tratamiento de cisplatino puede utilizarse como monoterapia o en tratamientos combinados

  
Karina Garcia  
GLENMARK GENERICS SA  
Apoderada y Co-Directora Técnica

### **CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES**

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.

### **Propiedades farmacocinéticas**

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 vida media 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 vidas medias 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.

### **POSOLOGIA / DOSIFICACION**

Cisplatino Glenmark polvo liofilizado para inyectable debe diluirse antes de su administración. La solución diluida debe administrarse únicamente por vía intravenosa mediante infusión (ver más abajo).

**Para la administración debe evitarse cualquier material que contenga aluminio y que pueda entrar en contacto con el cisplatino (utensilios para infusión 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/m<sup>2</sup> de superficie corporal cada 3-4 semanas;
- De 15 a 20 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días, cada 3-4 semanas.

Si cisplatino se usa en **quimioterapia de combinación**, la dosis de cisplatino debe reducirse. Una dosis habitual son 20 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> semanales durante 6 semanas.

Para consultar las advertencias y precauciones que deben tenerse en cuenta antes de iniciar el siguiente ciclo de tratamiento, ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**.

En pacientes con disfunción renal o mielosupresión, la dosis debe reducirse (ver **CONTRAINDICACIONES**).

#### **Preparación de la solución intravenosa**

Los frascos ampolla conteniendo 10 ó 50 mg de Cisplatino deberán ser reconstituidos con 10 ml ó 50 ml de agua estéril para inyección, respectivamente. Cada ml de la solución resultante va a contener un 1 mg de Cisplatino. La solución reconstituida es una solución clara e incolora.

#### **MODO DE ADMINISTRACIÓN**

La solución de cisplatino para infusión debe administrarse por infusión intravenosa durante un período de 6 a 8 horas.

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.

Se realiza por infusión intravenosa a través de una de las siguientes soluciones:

- Solución de cloruro de sodio al 0,9%;
- Mezcla de solución de cloruro de sodio al 0,9% y solución de glucosa al 5% (1:1).

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.

Hidratación antes del tratamiento con cisplatino:



Karina García  
GLENMARK GENERICOS SA  
Apoderada y Co-Directora Técnica

8

- Infusión intravenosa de 100-200 ml/hora durante un período de 6 a 12 horas, con una cantidad total de al menos 1 L.

Hidratación después de terminar la administración de cisplatino:

- Infusión intravenosa de otros 2 litros a una velocidad de 100-200 ml/hora durante un período de 6 a 12 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/m<sup>2</sup> de superficie corporal.

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

#### **Precauciones en la preparación de la solución intravenosa**

Como sucede con el resto de los productos potencialmente tóxicos, es esencial adoptar precauciones durante la manipulación de la solución de cisplatino.

Debe diluirse antes del uso. La dilución debe realizarse en condiciones asépticas y debe llevarla a cabo personal formado en un área específicamente prevista para ello. Deben utilizarse guantes de protección y extremar las precauciones para evitar el contacto con la piel y las membranas mucosas. En caso de contacto con la piel, lavar con agua y jabón inmediatamente. En los casos de contacto cutáneo se ha observado hormigueos, quemaduras y enrojecimiento. En casos de contacto con las membranas mucosas, éstas deben aclararse con abundante agua. Tras la inhalación, se ha notificado disnea, dolor torácico, irritación de la garganta y náuseas.

Las mujeres embarazadas deben evitar el contacto con citostáticos.

El material de desecho orgánico y el vómito deben desecharse con cuidado. Si la solución está turbia o se observa un depósito que no se disuelve, debe desecharse el frasco.

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.

Si la solución diluida no va a ser administrada durante el término de 6 horas, protegerla de la luz.

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

### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia renal preexistente\*
- Deshidratación (se requiere hidratación antes y después de la administración para prevenir una disfunción renal grave)
- Mielosupresión
- Deterioro auditivo preexistente\*
- Neuropatía causada por cisplatino
- Durante el período de lactancia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- en combinación con vacunas atenuadas, incluida la vacuna de la fiebre amarilla (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- en combinación con fenitoína en uso profiláctico (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

\* Debido a que cisplatino es nefrotóxico y neurotóxico (concretamente, ototóxico). Estas toxicidades pueden ser acumulativas en caso de preexistencia de estos trastornos.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Cisplatino únicamente puede ser administrado bajo supervisión de un médico calificado en oncología con experiencia en el uso de quimioterapia antineoplásica. Debe tenerse disponible el equipo de soporte necesario para el control de las reacciones anafilácticas.

La solución para infusión no debe mezclarse con otros fármacos o aditivos.

Únicamente puede realizarse un control y gestión adecuados del tratamiento y sus complicaciones si se dispone de un diagnóstico y de condiciones de tratamiento correctas.

Cisplatino presentó una toxicidad más notable que la observada habitualmente con la quimioterapia antineoplásica. La nefrotoxicidad, que es especialmente acumulativa, es grave y precisa precauciones especiales durante la administración (ver REACCIONES ADVERSAS y POSOLOGIA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION). Las náuseas y los vómitos pueden ser intensos y precisan un tratamiento antiemético adecuado. Asimismo, deberá realizarse un control estricto respecto a la ototoxicidad, mielosupresión y reacciones anafilácticas (ver REACCIONES ADVERSAS).

Cisplatino ha demostrado ser ototóxico, nefrotóxico y neurotóxico acumulativo. La toxicidad causada por cisplatino puede incrementarse por el uso combinado con otros medicamentos que son tóxicos para dichos órganos o sistemas. Antes, durante y después de la administración con 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.

La repetición de la administración de cisplatino debe retrasarse hasta que los siguientes parámetros muestren valores normales:

- Creatinina sérica  $\leq 130 \mu\text{mol/L}$  (1,5 mg/dL)
- Urea  $< 25 \text{ mg/dL}$
- Número de leucocitos  $> 4.000/\mu\text{L}$  ( $> 4.0 \times 10^9/\text{L}$ )
- Número de plaquetas  $> 100.000/\mu\text{L}$  ( $> 100 \times 10^9/\text{L}$ )
- Audiograma: resultados dentro de la normalidad.

**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  $2.500 \text{ ml/m}^2/24$  horas). Si la hidratación intensa es insuficiente para mantener una diuresis suficiente, podrá administrarse un diurético osmótico (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. Antes de cada ciclo debe establecerse la ausencia de síntomas de neuropatía periférica.

**Ototoxicidad:** Se ha observado ototoxicidad en hasta el 31% de los pacientes tratados con una dosis única de cisplatino  $50 \text{ mg/m}^2$ , 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; sin embargo, rara vez se han descrito casos de sordera después de la dosis inicial de cisplatino. La ototoxicidad puede incrementarse con la irradiación craneal simultánea previa y puede estar relacionada con la concentración plasmática máxima de cisplatino. Se desconoce si la ototoxicidad inducida por cisplatino es reversible. Deberá realizarse una supervisión minuciosa mediante audiometría antes del inicio del tratamiento y antes de las dosis posteriores de cisplatino. También se han descrito casos de toxicidad vestibular (ver REACCIONES ADVERSAS).

**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 infusión y precisan su suspensión y un tratamiento sintomático adecuado. Se han descrito reacciones cruzadas, en algunos casos mortales, con todos los compuestos con platino (ver CONTRAINDICACIONES y REACCIONES ADVERSAS).

*Se han observado reacciones anafilactoides a cisplatino. Estas reacciones pueden controlarse 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.

**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.

**Pacientes con dietas pobres en sodio:** Este medicamento contiene sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

**Interacciones medicamentosas:** 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. La nefrotoxicidad de ifosfamida puede ser superior si se utiliza con cisplatino o en los pacientes que han recibido previamente cisplatino. 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. Puede ser necesario ajustar la dosis de alopurinol, colchicina, probenecid o sulfipirazona si se utilizan conjuntamente con cisplatino, ya que cisplatino causa un aumento de la concentración sérica de ácido úrico. Cisplatino administrado en combinación con bleomicina y vinblastina puede dar lugar al fenómeno de Raynaud. 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. Los agentes quelantes como la penicilamina pueden disminuir la efectividad del cisplatino. 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/m<sup>2</sup> 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

La ifosfamida puede incrementar la pérdida auditiva debida a cisplatino.

*Vacunas atenuadas:* La vacuna de la fiebre amarilla está estrictamente contraindicada debido al riesgo de una enfermedad vacunal sistémica mortal (ver CONTRAINDICACIONES). 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).

**Antiepilépticos:** Las concentraciones séricas de antiepilépticos 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 (ver CONTRAINDICACIONES).

**Combinación de piroxidina + altretamina:** En un estudio aleatorizado con pacientes que presentaban carcinoma avanzado de ovario la respuesta al tratamiento se vio perjudicada por la administración simultánea de cisplatino y altretamina (hexametilmelamina).

**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.

**Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:** Cisplatino es mutágeno en numerosas pruebas *in vitro* e *in vivo* (sistemas de pruebas bacterianas y alteraciones cromosómicas en células animales y cultivos de tejidos). Estudios a largo plazo con cisplatino en ratones y ratas han detectado efectos carcinógenos.

En ratones, se ha observado supresión gonadal, que produce amenorrea o azoospermia y que puede ser irreversible y provocar infertilidad. En ratas hembra, cisplatino indujo cambios morfológicos en los ovarios, lo que causó infertilidad parcial y reversible. Los estudios en ratas han mostrado que la exposición durante el embarazo puede producir tumores en la descendencia del adulto. Cisplatino es embriotóxico para ratones y ratas y se han descrito deformidades en ambas especies. Cisplatino se excreta en la leche materna.

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. Es posible que se produzca carcinogénesis, si bien no se ha demostrado. Cisplatino es teratógeno y embriotóxico en los ratones.

#### Fertilidad

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

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 crio-conservación de su esperma antes del tratamiento. Contracepción en hombres y mujeres Los pacientes de ambos sexos deberán utilizar medidas

contraceptivas efectivas durante el tratamiento con cisplatino y hasta 6 meses después de finalizarlo.

### **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. Cisplatino no debe usarse durante la lactancia a menos que los clínicos consideren el que en un paciente individualmente el riesgo está justificado.

**Se deberán adoptar medidas adecuadas para evitar el embarazo durante el tratamiento con cisplatino y durante al menos los 6 meses posteriores.**

#### Lactancia

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

**Efectos sobre la capacidad para 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**

Las reacciones adversas dependen de la dosis utilizada y pueden tener efectos acumulativos. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas (> 10%) con cisplatino fueron hematológicas (leucopenia, 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 categorías de frecuencias se definen como: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); Frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); Muy raro ( $< 1/10.000$ ); Frecuencia no conocida (no se puede estimar la frecuencia en base a los datos disponibles).

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



**Tabla 1. Reacciones adversas graves descritas durante la experiencia clínica o posterior a la comercialización (términos de MedDRA)**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Frecuencia	Septicemia
	No conocida	Infecciones <sup>a</sup>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Muy frecuente	Insuficiencia medular, trombocitopenia, leucopenia, anemia
	No conocida	Anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas</i>	Rara	Leucemia aguda
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Poco frecuente	Reacción anafilactoide <sup>b</sup> Puede presentarse hipersensibilidad como erupción cutánea, urticaria, eritema o prurito alérgico
<i>Trastornos endocrinos</i>	No conocida	Aumento de la amilasa sanguínea, secreción inapropiada de hormona antidiurética
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Muy frecuente	Hiponatremia
	Poco frecuente	Hipomagnesemia
	Muy rara	Aumento del hierro en sangre
	No conocida	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
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Rara	Convulsión, neuropatía periférica, leucoencefalopatía, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible
	No conocida	Accidente cerebrovascular, ictus hemorrágico, ictus isquémico, ageusia, arteritis cerebral, signo de Lhermitte, mielopatía, neuropatía neurovegetativa
<i>Trastornos oculares</i>	No conocida	Visión borrosa, ceguera adquirida para los colores, ceguera cortical, neuritis óptica,

			papiledema, pigmentación retiniana
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Poco frecuente		Ototoxicidad
	Rara		Los pacientes pueden perder la capacidad de mantener una conversación normal. La disminución auditiva inducida por cisplatino puede ser grave en niños y ancianos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
	No conocida		Tinnitus, sordera
<i>Trastornos cardíacos</i>	Frecuente		Arritmia, bradicardia, taquicardia
	Rara		Infarto de miocardio
	Muy rara		Paro cardíaco
	No conocida		Trastorno cardíaco
<i>Trastornos vasculares</i>	Frecuente		Flebitis en la zona de inyección
	No conocida		Microangiopatía trombótica (síndrome urémico hemolítico), síndrome de Raynaud
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Poco frecuente		Coloración metálica de las encías
	Rara		Estomatitis
	No conocida		Vómitos, náuseas, anorexia, hipo, diarrea
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Rara		Reducción de los niveles de albúmina en sangre
	No conocida		Aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la bilirrubina sanguínea
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Frecuente		Disnea, neumonía, insuficiencia respiratoria
	No conocida		Embolia pulmonar
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	No conocida		Erupción cutánea, alopecia
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	No conocida		Espasmos musculares
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Muy frecuente		Hiperuricemia
	No conocida		Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal <sup>c</sup> , trastornos de los túbulos renales
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Poco frecuente		Espermatogénesis y ovulación anormales y ginecomastia dolorosa
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	No conocida		Fiebre (muy frecuente), astenia, malestar, extravasación <sup>d</sup> en el lugar de la inyección

- 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.

### **SOBREDOSIFICACION**

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 ( $\geq 200 \text{ mg/m}^2$ ) 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 Niños Dr. Ricardo Gutiérrez** (011) 4962-6666/2247

**Hospital Dr. A. Posadas** (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160

**Hospital Pedro de Elizalde** (011) 4300-2115 / 4362-6063

**Hospital Dr. Juan A. Fernández** (011) 4808-2655

### **PRESENTACION**

Cisplatino **Glenmark 10 mg**: envase conteniendo 1 frasco-ampolla

Cisplatino **Glenmark 50 mg**: envase conteniendo 1 frasco-ampolla

**Proteger de la luz y mantener a temperaturas entre 15 °C y 25 °C**

**“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA**

**NO UTILIZAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO**

**ES UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (A.N.M.A.T.)

Certificado N°. 50.130

Última revisión: Septiembre 2016

Elaborado en:

**Glenmark Generics S.A.**

Calle 9 N° 593

Parque Industrial Pilar

(B1629MAX) Pilar, Bs. As., Argentina


T +54 0230-4529555

Correo electrónico: [infoargentina@glenmarkpharma.com](mailto:infoargentina@glenmarkpharma.com)

[www.glenmark-generics.com](http://www.glenmark-generics.com)

Dirección técnica: Daniel Ziegler - Farmacéutico

♣ *Idem Laboratorios: Laboratorio IMA, Laboratorio KEMEX S.A., QUALITY PHARMA S.A.*

  
Karina Garc  
GLENMARK GENERICS S.A.  
Apoderada y Co-Directora Técnica