



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° **5795**

BUENOS AIRES, **02 OCT 2012**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010920-12-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto ELVECIS / CISPLATINO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, 10 mg; 50 mg, autorizado por el Certificado N° 44.964.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 129 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

5,



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº 5795

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 93 a 128, desglosando de fojas 93 a 104, para la Especialidad Medicinal denominada ELVECIS / CISPLATINO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, 10 mg; 50 mg, propiedad de la firma ELVECIS / CISPLATINO, anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 44.964 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-010920-12-6

DISPOSICIÓN Nº

5795

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



5795

**PROYECTO DE PROSPECTO****ELVECIS  
CISPLATINO  
INYECTABLE LIOFILIZADO**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

**Composición**

Cada frasco ampolla contiene:

Cisplatino 10 mg  
Cloruro de sodio 90 mg  
Manitol apirógeno 100 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Cisplatino 50 mg  
Cloruro de sodio 450 mg  
Manitol apirógeno 500 mg**ACCION TERAPEUTICA**

Antineoplásico.

Código ATC: L01XA01

**INDICACIONES**

Tumores testiculares metastásicos: En terapia establecida combinada con otros agentes quimioterápicos aprobados en pacientes con tumores testiculares metastásicos que ya han recibido procedimientos apropiados quirúrgicos o radioterapéuticos.

Tumores de ovario metastásicos: En terapia establecida combinada con otros agentes quimioterapéuticos aprobados en pacientes con tumores de ovario metastásicos que ya han recibido procedimientos aprobados quirúrgicos y/o radioterapéuticos. Una combinación establecida consiste de cisplatino y ciclofosfamida. Cisplatino, como agente único, está indicado como terapia secundaria en tumores de ovario metastásicos refractarios a la quimioterapia standard y que no habían recibido previamente cisplatino.

Cáncer avanzado de vejiga: Cisplatino está indicado como agente único en pacientes con cáncer de células transicionales de la vejiga y que no son pasibles de tratamiento local como ser cirugía y/o radioterapia.

**CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES:****Farmacodinamia**

Se ha demostrado que cisplatino actúa sobre el ADN. Es el ADN el target principal de cisplatino. Se elige la configuración "cis" por su habilidad en reaccionar con una configuración específica del ADN. Al modificar la plantilla de ADN se inhibe la síntesis. El fármaco no es específico para el ciclo celular.


**Farmacocinética**

Luego de la aplicación de un bolo el fármaco demuestra un patrón de caída bifásica. La vida media inicial en el hombre es de entre 25 y 49 minutos (vida media alfa) mientras que la vida media terminal es de entre 3 y 4 días. Más se postula una tercera fase de excreción con una vida media más prolongada, debido a la alta concentración de platino plasmática hallada luego de 21 días de administrada. Durante la fase terminal (la segunda) más del 90% del fármaco está unida a proteínas. La vida media de alrededor de 48 minutos promedio luego de un bolo endovenoso refleja la distribución del fármaco.

La eliminación urinaria es incompleta: durante los siguientes 5 días luego de la administración, la recuperación del platino en la orina es sólo de entre el 27 y el 45%.

La diuresis inducida por hidratación de alto volumen o por infusión de manitol se asoció con una reducción en las concentraciones de platino excretada en la orina. Esa reducción

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

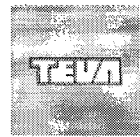
  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

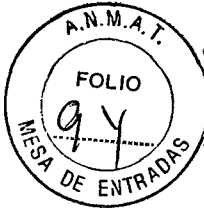
Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



5795



Group Member



en la concentración de platino luego de la hidratación podría cumplir un rol en la protección del riñón.

### POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

**Importante:** El aluminio reacciona con cisplatino formando un precipitado y causando una pérdida de potencia. Por lo tanto, los aparatos utilizados para administrar cisplatino no deben contener aluminio. Esto incluye agujas, jeringas, catéteres, sets de infusión, etc.

#### Dosis usual en adultos y adolescentes:

##### **Tumores testiculares metastásicos:**

###### **Intravenosa:**

- 20 mg/m<sup>2</sup>/día, durante cinco días (p. ej. 1 a 5), repetidos cada tres semanas por 3 ciclos (p. ej. un total de 15 dosis en un período de 9 semanas), en combinación con:

- 30 unidades de bleomicina dada en forma intravenosa en el día 2 de cada semana (incluso si cisplatino no se da durante aquella semana) por un total de 12 dosis consecutivas en un período de 12 semanas; y

- 150 a 200 mcg (0,15 a 0,2 mg) de sulfato de vinblastina por kg de peso corporal/día durante 2 días (día 1 y 2), repetidos cada 3 semanas por 4 ciclos (p. ej. un total de 8 dosis en un período de 12 semanas) o más si fuese necesario.

Terapia de mantenimiento: La terapia de mantenimiento consiste en 300 mcg (0,3 mg) de sulfato de vinblastina por kg de peso corporal dada en forma intravenosa cada 4 semanas durante 3 a 4 ciclos.

##### **Tumores ováricos metastásicos:**

- 50 mg por metro cuadrado de superficie corporal intravenosa una vez cada tres semanas (día 1), en combinación con 50 mg de doxorrubicina hidroclorehidrato por metro cuadrado de superficie corporal intravenosa cada tres semanas el día 1 (administración secuencial), o 100 mg por metro cuadrado de superficie corporal, intravenosa cada cuatro semanas (como agente único).

##### **Tumores de vejiga avanzados:**

- 50 a 70 mg intravenoso por metro cuadrado de superficie corporal cada 3 a 4 semanas (como agente único). El límite inferior del rango de dosis es recomendado en pacientes que han sido previamente tratados con radiación o quimioterapia.

Dosis pediátricas: ver dosis usual en el adulto y adolescentes.

##### **Pacientes con función renal disminuida o depresión de la médula ósea:**

En pacientes con función renal disminuida o depresión de la médula ósea, la dosis se debe reducir adecuadamente.

##### **Información general sobre el dosaje**

Se recomienda que cisplatino se administre a los pacientes en un medio hospitalario bajo la supervisión de un médico experimentado en quimioterapia y con experiencia en el uso de quimioterapia antineoplásica. También se recomienda que el equipo y la medicación necesaria para el tratamiento de una posible reacción anafiláctica estén disponibles en cada administración de cisplatino.

Se utilizan una variedad de esquemas de dosis y regímenes de cisplatino, sólo o en combinación con otros agentes antitumorales. Se recomienda que cisplatino se administre como una infusión intravenosa para incrementar la hidratación; ello intentará mantener el volumen urinario y reducir la nefro y ototoxicidad, aunque esto no las previene.

Se recomienda una hidratación intravenosa pretratamiento, con 1 a 2 litros de fluido, durante 8 a 12 horas previas a la dosis. La dosis de cisplatino debe ser diluida en 2 litros de dextrosa 5% en 0,3 ó 0,45% de cloruro de sodio conteniendo 37,5 g de manitol para infusión intravenosa durante 6 a 8 horas, seguida por una adecuada hidratación y recolección del volumen urinario por 24 horas.

Se podrá usar también furosemida, tratando de evitar la depleción de sal y agua.

Cisplatino también puede ser administrado como una infusión intravenosa continua en períodos que oscilan entre 24 horas y 5 días; este método de administración parece reducir las náuseas y los vómitos pero no la nefrotoxicidad o la ototoxicidad.

El desarrollo de nefropatía por ácido úrico en pacientes con leucemia o linfoma puede ser prevenido por una adecuada hidratación oral y, en algunos casos, por la administración de allopurinol. Puede ser necesaria la alcalinización de la orina si las concentraciones séricas de ácido úrico están elevadas.

Se recomienda que los ciclos de cisplatino no sean administrados con mayor frecuencia que cada 3 a 4 semanas, para disminuir el riesgo acumulado de nefrotoxicidad.

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



5795



Group Member



Las dosis subsecuentes de cisplatino no deben ser dadas antes que la función renal se aproxime a la normal (clearance de creatinina mayor de 90 ml por minuto, creatinina sérica debajo de 1,3 mg por 100 ml, o el nitrógeno de urea debajo de 20 mg por 100 ml).

La administración de dosis subsecuentes de cisplatino no están recomendadas antes que los niveles de plaquetas vuelvan al menos a 100.000/mm<sup>3</sup>, y los niveles de leucocitos a por los menos 4.000/mm<sup>3</sup>, o antes que la agudeza auditiva esté confirmada dentro de los límites normales.

El tratamiento con cisplatino deberá ser discontinuado al primer signo de neurotoxicidad.

Se tomarán especiales precauciones en pacientes en quienes se desarrolle trombocitopenia como resultado de la administración de cisplatino. Estos podrán incluir extremo cuidado en realizar procedimientos invasivos; la inspección regular en los sitios de inyección intravenosa, piel (incluyendo el área perianal), y la superficie de membranas mucosas buscando signos de sangrado o hematomas, limitando la frecuencia de venopunturas y evitando las inyecciones intramusculares; testeando sangre oculta en: orina, emesis, materia fecal y secreciones. Se deberá usar con precaución el cepillo de dientes, el hilo dental, los palillos dentales, las afeitadoras y los alicates para uñas de manos y pies. Evítese la constipación.

Téngase cuidado a fin de prevenir las caídas y otras lastimaduras. Tales pacientes deberán evitar el alcohol y la aspirina por el riesgo de sangrado gastrointestinal. Pueden necesitar transfusiones de plaquetas.

Los pacientes que desarrollen leucopenia deben ser observados cuidadosamente por signos de infección. Puede requerirse la cobertura de antibióticos. En los pacientes neutropénicos que desarrollen fiebre puede requerirse cobertura empírica con antibióticos de amplio espectro, hasta tanto se conozcan los cultivos bacterianos y los tests de diagnóstico apropiados.

#### Información sobre la seguridad en el manejo de esta medicación:

Hay limitada, aunque creciente evidencia y preocupación respecto a si el personal involucrado en la preparación y administración de antineoplásicos parenterales pueden tener algún riesgo debido al potencial mutagénico, teratogénico y carcinogénico de estos agentes; aunque se desconoce el riesgo real. Se recomienda precaución en el manejo de la preparación y eliminación de los agentes antineoplásicos.

Entre las precauciones sugeridas se incluyen las siguientes:

- La utilización de un gabinete de contención biológica durante la reconstitución y dilución de las medicaciones parenterales y el uso de guantes descartables y barbijos (máscaras).
- La utilización de una técnica adecuada para prevenir la contaminación del área de trabajo y del operador durante el traslado entre los recipientes (envases), incluyendo el adecuado entrenamiento del personal especializado en esta Técnica.
- La adecuada y cautelosa eliminación de agujas, jeringas, frascos ampollas y medicación no utilizada.

#### CONTRAINDICACIONES

Las contraindicaciones incluidas han sido seleccionadas sobre las bases de su potencial significado clínico.

Se deberá considerar riesgo-beneficio cuando existan los siguientes problemas médicos:

- Depresión de la médula ósea.
- Varicela existente o reciente (incluyendo exposición reciente).
- Herpes zoster (riesgo de enfermedad severa generalizada).
- Historia de gota o de cálculos renales, (riesgo de hiperuricemia).
- Disminución de la función auditiva.
- Infección.
- Disminución de la función renal (clearance de creatinina <60 ml/min) (excreción reducida, se recomienda reducir el dosaje de cisplatino).
- Hipersensibilidad a cisplatino, compuestos de platino o alguno de sus excipientes.
- Se debe usar con precaución en pacientes que han tenido terapia previa con drogas citotóxicas o terapia radiante.
- Embarazo.
- Lactancia.
- Mielosupresión.
- Deshidratación (se exige hidratación previa y posteriormente para prevenir la disminución de la función renal).

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

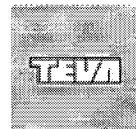
  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



5795



Group Member



- Neuropatía.
- En combinación con la vacuna de la fiebre amarilla y fenitoína para uso profiláctico.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se ha demostrado que cisplatino es ototóxico, nefrotóxico y neurotóxico. La toxicidad que produce cisplatino puede aumentar mediante el uso combinado con otros productos medicinales que son tóxicos para los órganos y sistemas relacionados.

La diuresis forzada por hidratación o por hidratación y diuréticos apropiados previos y luego de la administración de cisplatino disminuye el riesgo de nefrotoxicidad. La hiperuricemia e hipoalbuminemia pueden predisponer a neurotoxicidad inducida por cisplatino.

Antes, durante y después de la administración de cisplatino se deben determinar los siguientes parámetros en relación con la función de los órganos: función renal, hepática, hematopoyética (cantidad de células rojas, blancas y plaquetas sanguíneas) y electrolitos séricos (calcio, sodio, potasio, magnesio). Estos estudios se deben repetir todas las semanas durante el tratamiento con cisplatino.

La administración repetida de cisplatino debe postergarse hasta lograr valores normales para los siguientes parámetros:

- Creatinina sérica < 130  $\mu\text{mol/l}$  resp. 1,5 mg/dl
- Urea < 25 mg/dl
- Glóbulos blancos > 4000/ $\mu\text{l}$  resp. > 4,0 x 10<sup>9</sup>/l
- Plaquetas sanguíneas > 100.000/ $\mu\text{l}$  resp. > 100 x 10<sup>9</sup>/l
- Audiograma: resultados dentro del intervalo normal.

Se han observado reacciones anafilácticas a cisplatino. Estas reacciones se pueden controlar mediante la administración de antihistamínicos, adrenalina y/o glucocorticoides.

Se han reportado casos de neurotoxicidad secundaria a la administración de cisplatino. Por este motivo, se recomienda realizar estudios neurológicos.

Se debe tener especial precaución en aquellos pacientes con neuropatía periférica no relacionada con el uso de cisplatino.

Los pacientes con infecciones virales o bacteriales agudas deben tratarse con precaución.

En caso de extravasación:

- Finalizar la infusión de cisplatino inmediatamente.
- No mover la aguja, aspirar el tejido dañado por la extravasación y lavar con 0,9% cloruro de sodio (si se utilizaron soluciones mayores con concentraciones de cisplatino que las recomendadas).

Luego de la administración de cisplatino pueden manifestarse náuseas, vómitos y diarrea. En la mayoría de los pacientes estos síntomas desaparecen luego de 24hs. Los casos menos serios de náuseas y anorexia pueden continuar durante los siete días posteriores al tratamiento.

La administración profiláctica de un antiemético puede servir para aliviar o prevenir náuseas y vómitos.

Se debe compensar la pérdida de líquido producida por vómitos y diarrea.

**Carcinogénesis:** No se han realizado estudios carcinogénicos con cisplatino. Muchos agentes antineoplásicos tienen potencialmente efectos carcinogénicos retardados, aunque no está claro si este efecto es debido a su acción mutagénica o inmunosupresiva.

**Mutagenicidad:** Cisplatino es mutagénico en bacterias y se ha demostrado que causa aberraciones cromosómicas en células animales en cultivos de tejidos. También puede tener un efecto antifertilidad. Otros antineoplásicos demostraron ser carcinogénicos y se debe evaluar esta posibilidad antes de comenzar un tratamiento a largo plazo con cisplatino.

### Reproducción

**Fertilidad:** Puede producirse supresión gonadal, que da como resultado azoospermia o amenorrea. En general, estos efectos suelen estar relacionados a la dosis y a la extensión de la terapia. Cisplatino puede provocar infertilidad temporaria o permanente. Es posible considerar la crioconservación de espermatozoides.

**Embarazo:** Cisplatino puede ser tóxico en el tracto urogenital fetal. Además es embriotóxico y teratogénico en ratones.

**Primer trimestre:** Se recomienda (cuando se puede) evitar el uso de agentes antineoplásicos, especialmente en quimioterapia combinada, en el primer trimestre de embarazo.

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



5795



Group Member



Aunque esta información está limitada por las pocas instancias en las que se ha debido usar agentes antineoplásicos durante el embarazo, deben ser considerados el potencial mutagénico, teratogénico y carcinogénico de estas medicaciones. Otros posibles daños al feto incluyen aquellas reacciones adversas vistas en los adultos.

Se recomienda el uso de anticonceptivos no hormonales durante el tratamiento citotóxico.

**Lactancia:** Cisplatino se excreta en la leche materna. Por este motivo, no se recomienda la lactancia mientras se realiza la terapia con cisplatino, por los riesgos de producir en el lactante efectos adversos, mutagénesis y carcinogénesis.

**Pediatría:** Los efectos ototóxicos pueden ser más severos en los niños.

**Geriatría:** Es conocido que cisplatino es excretado por el riñón y está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal. No se dispone de información específica; sin embargo en los pacientes geriátricos es más posible que tengan mayor deterioro de la función renal relacionada con la edad, lo cual puede requerir disminución del dosaje en los pacientes que reciben cisplatino. Es posible que este grupo etáreo presente también una mayor susceptibilidad a padecer neuropatías periféricas y nefrotoxicidad por el uso de cisplatino. No ha sido claramente establecido, debido a insuficiente información al respecto, si los pacientes ancianos responden de forma diferente a los pacientes jóvenes al tratamiento con cisplatino. Existen algunas evidencias mostrando que los pacientes ancianos tienen una sobrevivencia más corta que los jóvenes, presentan más severa neutropenia, mayor incidencia de trombocitopenia y leucopenia severa y mayor incidencia de neuropatía periférica. Otros datos también sugieren una posible mayor susceptibilidad de los ancianos a la mielosupresión, infecciones y nefrotoxicidad.

**Dental:** Los efectos adversos depresores sobre la médula ósea pueden dar como resultado un aumento de incidencia de infecciones microbianas, cicatrización retardada y sangrado gingival. El trabajo dental, cuando es posible, deberá ser completado antes de la iniciación de la terapia o ser diferido hasta que el recuento de blancos haya vuelto a la normalidad.

Se instruirá a los pacientes a realizar una adecuada higiene oral durante el tratamiento, incluyendo precauciones en el uso del cepillo de dientes, hilo o palillo dental.

Raramente cisplatino puede causar estomatitis asociada con molestia considerable.

#### **Interacciones medicamentosas**

Las siguientes interacciones han sido seleccionadas sobre la base de su potencial significado desde el punto de vista clínico.

Cualquiera de las siguientes combinaciones medicamentosas, dependiendo de la cantidad presente, puede también interactuar con cisplatino.

- Allopurinol, colchicina, probencid, sulfipirazona: cisplatino puede aumentar la concentración en sangre de ácido úrico, puede ser necesario un ajuste de la dosis de agentes antigotosos para controlar la hiperuricemia y la gota; el allopurinol puede ser preferido para prevenir o revertir la hiperuricemia inducida por cisplatino debido al riesgo de nefropatía por ácido úrico con agentes antigotosos uricosuricos.

- Antihistamínicos, buclizina, ciclizina, loxapina, meclizina, fenotiazinas, tioxantenos, trimetobenzamida: su uso concurrente con cisplatino puede enmascarar los síntomas de ototoxicidad, tales como tinnitus, mareos o vértigos.

- Bleomicina: el deterioro de la función renal inducida por cisplatino puede dar como resultado toxicidad a bleomicina incluso a bajas dosis, se recomienda precaución por la frecuente combinación de estos dos agentes.

Medicaciones que causen:

- **Discrasias sanguíneas:** el efecto de leucopenia y/o trombocitopenia producido por cisplatino puede ser aumentado con la terapia concurrente o reciente con cualquier medicación que cause el mismo efecto; el ajuste de dosis de cisplatino debe estar basado en el recuento de elementos sanguíneos.

- **Otros agentes depresores de la médula ósea, o terapia radiante:** su uso concurrente puede aumentar el efecto total de esta medicación y la terapia radiante; se recomienda la reducción de dosis.

- **Otras medicaciones nefrotóxicas.**

- **Otras medicaciones ototóxicas:** deberá evitarse la administración concurrente o secuencial ya que puede aumentarse el riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad especialmente en presencia de la disminución de la función renal.

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



5795



Group Member



- **Vacunas a virus muertos:** ya que la terapia con cisplatino puede suprimir el mecanismo normal de defensa del organismo, la respuesta de anticuerpos en el paciente a la vacuna puede estar disminuida.

El intervalo entre la discontinuación de la medicación que causa inmunosupresión y la restauración de la capacidad del paciente a responder a la vacuna depende de la intensidad y tipo de la medicación usada que cause inmunosupresión, la enfermedad subyacente y otros factores; se estima que varía entre 3 meses a 1 año.

- **Vacunas a virus vivos:** ya que los mecanismos de defensa normales pueden estar suprimidos por la terapia con cisplatino, el uso concurrente con vacunas a virus vivos puede potenciar la replicación de los virus de las vacunas, puede incrementar los efectos adversos de los virus de las vacunas, y/o puede disminuir la respuesta de los anticuerpos del paciente a la vacuna; la inmunización de estos pacientes debe ser llevada a cabo únicamente con extrema precaución luego de una cuidadosa revisión del estado hematológico del paciente y solo con el conocimiento y consentimiento del médico que maneja la terapia con cisplatino. El intervalo entre la discontinuación de la medicación que causa la inmunosupresión y la restauración de la capacidad del paciente a responder a la vacuna depende de la intensidad y tipo de la inmunosupresión causada por la medicación usada, de la enfermedad de base y otros factores, se estima varía de 3 meses a 1 año. Los pacientes con leucemia en remisión no deben recibir vacunas a virus vivos hasta al menos 3 meses después de la última quimioterapia. Además la inmunización con vacunas orales a poliovirus debe posponerse en personas en contacto cercano con los pacientes, especialmente familiares.

El uso simultáneo de agentes mielosupresores o radiación reforzará los efectos de la actividad mielosupresiva de cisplatino.

La manifestación de la nefrotoxicidad causada por cisplatino puede intensificarse mediante un tratamiento concomitante con antihipertensivos que contengan furosemida, hidralazina, diazóxido y propanol.

La administración concomitante de productos medicinales neurotóxicos (p. ej. cefalosporinas, aminoglucósidos o anfotericina B, o medios de contraste) u ototóxicos (p. ej. aminoglucósidos) potenciarán el efecto tóxico de cisplatino en estos órganos. Se recomienda tener precaución con las sustancias eliminadas predominantemente a través de los riñones (p. ej. agentes citostáticos como bleomicina y metotrexato) durante o después del tratamiento con cisplatino debido a la eliminación renal potencial.

Salvo por aquellos pacientes que reciben dosis de cisplatino superiores a 60 mg/m<sup>2</sup>, cuya secreción urinaria es menor a 1000 ml cada 24 horas, no se debe aplicar una diuresis forzada con diuréticos de asa en vista de un posible daño al tracto renal y ototoxicidad.

El uso simultáneo de ifosfamida provoca un aumento de la excreción de proteínas.

Según se informa, la ototoxicidad de cisplatino aumentó con el uso concomitante de ifosfamida, un agente que no es ototóxico si se lo administra solo.

En un ensayo aleatorizado en pacientes con carcinoma ovárico avanzado, la respuesta al tratamiento fue influenciada de manera negativa por el empleo concomitante de piridoxina y hexametilmelamina.

Si se administra cisplatino en combinación con bleomicina y vinblastina puede derivar en la enfermedad de Raynaud.

Según las pruebas obtenidas, el tratamiento con cisplatino antes de una infusión con paclitaxel puede reducir el clearance de paclitaxel alrededor del 70-75% y, en consecuencia, pueden intensificar la neurotoxicidad (en el 70% de los pacientes o más).

En un estudio realizado en pacientes con cáncer con tumores metastáticos o avanzados, docetaxel en combinación con cisplatino produjo más efectos neurotóxicos graves (relacionadas con la dosis y sensoriales) que cada una de las drogas como un agente único a dosis similares.

En algunos pocos casos, se observó una reducción de los niveles de litio en sangre luego del tratamiento con cisplatino y en combinación con bleomicina y etoposido. Por lo tanto se recomienda controlar los niveles de litio.

Cisplatino puede reducir la absorción de fenitoína, lo que resulta en un control más reducido de la epilepsia cuando se suministra fenitoína como tratamiento actual. Durante el tratamiento con cisplatino está terminantemente contraindicado comenzar un nuevo tratamiento anticonvulsivo con fenitoína.

Los agentes quelantes, como la penicilamina, pueden disminuir la eficacia de cisplatino.

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar





5795



Group Member



La elevada variabilidad intraindividual de la coagulabilidad durante las enfermedades, y la posibilidad de interacción entre anticoagulantes orales y quimioterapia anticancerígena exige una mayor frecuencia del monitoreo del INR (tiempo de protrombina).

El uso concomitante de cisplatino y ciclosporina exige prestar atención a la inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

La aplicación de la vacuna contra la fiebre amarilla está estrictamente contraindicada debido al riesgo de enfermedad vacunal sistémica fatal.

#### Alteraciones de los tests de laboratorio

Los siguientes han sido seleccionados sobre las bases de su potencial significado clínico:

- Concentración de urea (BUN) en sangre, concentración de creatinina y ácido úrico en sangre: pueden aumentar indicando nefrotoxicidad.

- Test de Coomb: Se han reportado resultados positivos que se asociaron con anemia hemolítica.

- Clearance de creatinina y concentraciones séricas de: calcio, magnesio, fosfato, potasio y sodio: pueden estar disminuidos posiblemente como resultado de toxicidad renal; raramente ha ocurrido tetania asociada con hipocalcemia e hipomagnesemia.

Pueden estar aumentadas las concentraciones de aspartato amino transferasa (SGOT).

#### Monitoreo del paciente

Los siguientes tests son especialmente importantes en el monitoreo del paciente (algunos pacientes dependiendo de su condición pueden requerir otros tests).

- Test audiométrico y estudios de la función neurológica: recomendados antes de la iniciación de la terapia y a intervalos periódicos durante la terapia.

- Concentraciones de nitrógeno ureico unido en sangre (BUN).

- Clearance de creatinina y creatinina sérica: recomendados antes de la iniciación de la terapia y antes de cada curso de cisplatino para detectar la toxicidad renal.

- Hematocrito o hemoglobina.

- Recuento de plaquetas.

- Recuento y fórmula leucocitaria: se recomiendan determinaciones antes de la iniciación de la terapia y a intervalos periódicos durante la terapia; la frecuencia varía de acuerdo al estado clínico, agente, dosis y otros agentes que estén siendo usados concurrentemente.

- Se recomienda a intervalos periódicos durante la terapia, la determinación de las concentraciones séricas de calcio, magnesio, fosfato y potasio.

- Se recomienda medir la concentración de ácido úrico sérico antes de la iniciación de la terapia y a intervalos periódicos durante la terapia. La frecuencia varía de acuerdo con el estado clínico, agente, dosis y otros agentes que estén siendo usados concurrentemente.

#### REACCIONES ADVERSAS

Los eventos adversos de cisplatino reportados con mayor frecuencia (> 10%) fueron hematológicos (leucopenia, trombocitopenia y anemia), gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos y diarrea), auditivos (disfunción auditiva), renales (insuficiencia renal, neurotoxicidad, hiperuricemia) y fiebre.

Se han reportado casos de efectos tóxicos serios en los riñones, la médula ósea y los oídos en casi un tercio de los pacientes que recibían una dosis única de cisplatino. Generalmente, los efectos están relacionados con las dosis y son acumulables. La ototoxicidad puede ser más grave en la población pediátrica.

Según datos obtenidos en ensayos clínicos, la frecuencia de eventos adversos se define según la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raros ( $< 1/10.000$ ) y desconocidos (no se pueden estimar con la información disponible).

#### Trastornos cardíacos

Frecuentes: Arritmia incluida bradicardia, taquicardia y otros cambios de electrocardiogramas como cambios del segmento ST. Se han observado señales de isquemia miocárdica particularmente en combinación con otros citotóxicos.

Raros: Hipertensión e infarto de miocardio, incluso varios años luego de recibir quimioterapia. Enfermedad grave de la arteria coronaria.

Muy raros: Paros cardíacos luego del tratamiento con cisplatino en combinación con otros citotóxicos.

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado



5795



Group Member



### Trastornos del sistema linfático y sanguíneo

**Muy frecuentes:** En el 25-30% de los pacientes tratados con cisplatino se observaron casos de leucopenia, trombocitopenia y anemia dependiente de las dosis, acumulativas y normalmente reversibles.

**Frecuentes:** Aproximadamente 14 días posteriores al uso de cisplatino se produce una disminución considerable de los glóbulos blancos (menor al 1,5% x 10<sup>9</sup>/l en el 5% de los pacientes). Luego de 21 días aproximadamente, se observa una disminución del número de plaquetas (menos del 10% de los pacientes mostró un total menor a 50 x 10<sup>8</sup>/l) (el período de recuperación consta de 39 días aprox.). La anemia (disminuciones de más del 2g de hemoglobina) sucede aproximadamente con la misma frecuencia, pero suele manifestarse más tarde que la leucopenia y la trombocitopenia.

**Raros:** Se reportó anemia hemolítica Coombs positiva que es reversible si se suspende el uso de cisplatino. Se han publicado artículos sobre la posible hemólisis causada por cisplatino. Luego de la administración de altas dosis de cisplatino, es posible que se produzca insuficiencia de la médula ósea (incluidas agranulocitosis y/o anemia aplásica).

**Muy raros:** Microangiopatía trombótica combinada con síndrome urémico hemolítico.

### Trastornos del sistema nervioso

**Frecuentes:** La neurotoxicidad producida por cisplatino se caracteriza por la neuropatía periférica (por lo general bilateral y sensorial) y, rara vez, por la pérdida del gusto o del tacto, o por neuritis retrobulbar con agudeza visual reducida y disfunción cerebral (confusión, disartria, casos individuales de ceguera cortical, pérdida de la memoria, parálisis). Signo de Lhermitte, neuropatía autonómica y mielopatía.

**Raros:** Trastornos cerebrales (incluidas las complicaciones cerebrovasculares agudas, arteritis cerebral, oclusión de la arteria carótida y encefalopatía).

**Muy raros:** Convulsiones.

El uso de cisplatino se debe suspender inmediatamente al producirse alguno de los síntomas cerebrales previamente mencionados. La neurotoxicidad producida por cisplatino puede ser reversible. Sin embargo, el proceso es irreversible para el 30-50% de los pacientes, incluso luego de suspender el tratamiento. La neurotoxicidad puede evidenciarse luego de la primera dosis de cisplatino o de un tratamiento a largo plazo. Los pacientes que reciben cisplatino a altas concentraciones o durante un período prolongado, pueden sufrir neurotoxicidad grave.

### Trastornos de la vista

**Raros:** Ceguera en tratamiento combinado con cisplatino. Se han reportado casos de atenuación de la visión cromática y movimientos oculares deficientes.

**Muy raros:** Papiledema, neuritis óptica y ceguera cortical luego del tratamiento con cisplatino. Se ha reportado un solo caso de neuritis óptica retrobulbar unilateral con agudeza visual reducida luego de la combinación de quimioterapia seguida por tratamiento con cisplatino.

### Trastornos del oído y del oído interno

**Muy frecuentes:** El 31% de los pacientes en tratamiento con 50 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino sufrieron hipoacusia. El defecto es acumulativo, pudiendo ser irreversible y, a veces, se limita a un solo oído. La ototoxicidad se manifiesta en forma de tinitus y/o hipoacusia a frecuencias más elevadas (4000 x 8000 Hz). El 10-15% de los pacientes sufrieron hipoacusia a frecuencias de 250-2000Hz (rango de audición normal).

**Frecuentes:** Sordera y toxicidad vestibular combinada con vértigo. La radiación craneal previa o simultánea aumenta el riesgo de pérdida de la audición.

**Raros:** Los pacientes pueden perder la capacidad de entablar una conversación normal. La hipoacusia inducida por cisplatino puede ser seria en pacientes pediátricos y ancianos.

### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

**Frecuentes:** Disnea, neumonía e insuficiencia respiratoria.

### Trastornos gastrointestinales

**Muy frecuentes:** Pueden aparecer casos de anorexia, náuseas, vómitos y diarrea entre 1 y 4 horas luego del uso de cisplatino.

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



Poco Gusto metálico en encías.

frecuentes:

Raros: Estomatitis, diarrea.

### Trastornos urinarios y renales

Muy frecuentes: Insuficiencia renal luego de dosis únicas o múltiples de cisplatino. Se pueden observar casos de disfunción renal reversibles y leves luego de una única dosis intermedia de cisplatino (de 20 mg/m<sup>2</sup> a < 50 mg/m<sup>2</sup>). El uso de una dosis única alta (50-120 mg/m<sup>2</sup>), o uso diario repetido de cisplatino puede causar insuficiencia renal con necrosis renal tubular que se presentan como uremia o anuria. La insuficiencia renal puede revertirse.

La nefrotoxicidad es acumulativa y puede ocurrir durante dos o tres días, o dos semanas luego de la primera dosis de cisplatino. Las concentraciones de creatinina en suero y orina pueden aumentar. El 28-36% de los pacientes sufrieron nefrotoxicidad y no presentaban hidratación suficiente luego de una dosis única de 50 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino. La hiperuricemia sucede de forma asintomática o como gota. El 25-30% de los pacientes fueron diagnosticados hiperuricemia junto con nefrotoxicidad. La hiperuricemia e hiperalbuminemia tienen predisposición a nefrotoxicidad inducida por cisplatino.

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Eritema y úlcera en la piel en la zona de inyección luego de la administración intravenosa.

Poco frecuentes: Alopecia.

### Trastornos endocrinos

Muy raros: Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética.

### Trastornos del metabolismo y de nutrición

Raros: Hipomagnesemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipofosfatemia e hipocalemia con espasmos musculares y/o cambios electrocardiográficos suceden como resultado de daños al riñón generados por cisplatino y, de este modo, se reduce la reabsorción tubular de cationes.

Hipercolesterolemia.

Aumento de amilasemia.

Muy raros: Aumento de sideremia.

### Infecciones e infestación

Frecuentes: Infección, septicemia.

### Neoplasia benigna, maligna y sin especificar (incluidos quistes y pólipos)

Raros: Cisplatino aumenta el riesgo de leucemia secundaria que es dependiente de la dosis y no está en relación con la edad o el sexo. La carcinogénesis es, en teoría, posible (sobre la base del mecanismo de acción de cisplatino).

### Trastornos vasculares

Frecuentes: Flebitis en la zona de inyección luego de la administración intravenosa.

Muy raros: Trastornos vasculares (isquemia cerebral o de miocardio, insuficiencia de la circulación periférica relacionada con la enfermedad de Raynaud) vinculados con la quimioterapia de cisplatino.

### Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración

Muy frecuentes: Fiebre.

Frecuentes: Edema localizado y dolor en la zona de inyección luego de la administración intravenosa.

Poco frecuentes: Hipo, astenia, malestar.

### Trastornos del sistema inmunitario

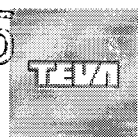
Poco frecuentes: Hipersensibilidad en forma de exantema, urticaria, eritema o prurito alérgico.

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado



5.7.95



Group Member



**Raros:** Se han reportado casos de reacciones anafilácticas así como hipotensión, taquicardia, disnea, broncoespasmo, edema facial y fiebre. Se puede requerir tratamiento con antihistamínicos, epinefrina (adrenalina) y esteroides.  
Se han registrado casos de inmunosupresión.

**Trastornos hepatobiliares**

**Frecuentes:** Es reversible la condición de la función hepática anormal con aumento de transaminasas y bilirrubina en sangre.  
**Raros:** Se han notado niveles reducidos de albúmina en sangre y pueden estar relacionados con el tratamiento con cisplatino.

**Trastornos del sistema reproductor y mamario**

**Poco frecuentes:** Espermatogénesis y ovulación anormal, ginecomastia dolorosa.

Muchos de los efectos colaterales de los antineoplásicos son inevitables y representan la acción farmacológica de la medicación. Algunos de estos (p. ej. leucopenia y trombocitopenia) son usados en la actualidad como parámetros para ayudar a lograr la dosificación individual.

Cisplatino, puede causar toxicidad renal en la forma de falla renal aguda, la cual puede ser detectada inicialmente solo en base a los test de función renal.

Los efectos adversos son más pronunciados a dosis de cisplatino mayores de 50 mg por metro cuadrado de superficie corporal.

Por toxicidad renal puede producirse hipocalcemia e hipomagnesemia. Raramente puede ocurrir tetania asociada con hipocalcemia y los temblores o convulsiones pueden ocurrir como resultado de hipomagnesemia.

Raramente se reportó toxicidad vascular cuando cisplatino se da en combinación con otros agentes antineoplásicos, aunque se desconoce si la toxicidad se relacionó con la administración de cisplatino o a otros factores. La toxicidad vascular reportada, incluye, microangiopatía trombótica, arteritis cerebral, fenómeno de Raynaud, y otras.

Los siguientes efectos adversos han sido seleccionados sobre la base de su potencial significado clínico.

**Aquellos que indican necesidad de atención médica:** *De incidencia más frecuente (la severidad aumenta con dosis repetidas):*

- Leucopenia: Usualmente asintomática, menos frecuentemente fiebre o escalofríos, tos o carraspera, dolor en la espalda o en un costado, dolor o dificultad para orinar.

- Trombocitopenia: Generalmente asintomática, menos frecuentemente con inusual sangrado, heces negras y alquitranadas; sangre en orina o en heces; petequias sobre la piel.

- Además de anemia secundaria a mielosupresión, anemia hemolítica ha sido reportada: Generalmente asintomática; inusualmente cansancio o debilidad.

- Nefrotoxicidad, hiperuricemia o nefropatía por ácido úrico: Dolor en las articulaciones, o dolor lumbar o en los costados; edema de los pies o de las piernas.

- Ototoxicidad: Pérdida del equilibrio, zumbido de oídos, problemas en la audición.

**Nota:** La mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia, anemia) es más pronunciada a dosis mayores. El nadir del recuento de leucocitos y plaquetas se presenta después de 18 a 23 días y la cantidad generalmente se recupera por el día 39 luego de la dosis. Los pacientes ancianos pueden ser más susceptibles a la mielosupresión (ver Precauciones).

- Durante la iniciación de la terapia en el tratamiento de los pacientes con leucemia o linfomas, puede ocurrir con más frecuencia hiperuricemia, como resultado de una rápida ruptura celular la cual lleva a una elevación de los niveles séricos de ácido úrico. Las anomalías en el laboratorio ocurren durante la segunda semana después de la dosis. Las concentraciones pico de ácido úrico, ocurren 3 a 5 días luego de una dosis.

- La nefrotoxicidad está relacionada a la dosis, es acumulativa, generalmente reversible, pero puede llegar a ser irreversible a altas dosis, o con tratamientos repetidos. Los pacientes ancianos pueden ser más susceptibles a la nefrotoxicidad (ver Precauciones).

- La ototoxicidad puede ser más severa en niños.

- La ototoxicidad es acumulativa; las alteraciones de la audición ocurren primero con las altas frecuencias (tonos altos) y pueden ser unilaterales o bilaterales.

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANÁ COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



5795



Group Member

**De incidencia menos frecuente:**

- Reacción anafiláctica: se produce en unos pocos minutos luego de la administración (mareos o debilidad, taquicardia, edema de la cara, respiración sibilante).
- Extravasación (dolor o coloración rojiza en el sitio de la inyección).
- Neurotoxicidad (disminución de los reflejos y pérdida del gusto, entumecimiento y hormigueo en los dedos de las manos y de los pies, convulsiones, problemas para caminar).

Nota: La neurotoxicidad puede producirse luego de una única dosis o luego de un tratamiento prolongado (de 4 a 7 meses) y puede ser severa. Se ha reportado también neuropatía autonómica y signo de Lhermitte. Los pacientes ancianos pueden ser más susceptibles a padecer neuropatías periféricas (ver Precauciones).

**De rara incidencia:**

- Neuritis óptica, edema de papila, o trastornos visuales (visión borrosa, cambios en la capacidad de ver los colores, especialmente azul o amarillo).
- Estomatitis (dolor en la boca y en los labios).
- Síndrome de inapropiada secreción de hormona antidiurética (mareos, confusión o agitación, inusual cansancio o debilidad).

Nota: La neuritis óptica, el edema de papila o los trastornos visuales son usualmente reversibles luego de la suspensión de la medicación. La examinación fundoscópica usualmente encuentra solo pigmentación retiniana irregular del área macular.

**Aquellas indicaciones necesarias de atención médica sólo si son continuas o molestas:****Incidencias más frecuentes:**

- Náuseas y vómitos.

Nota: Las náuseas y los vómitos comienzan generalmente 1 a 4 horas después de una dosis y los vómitos pueden persistir por 24 horas. Las náuseas y la anorexia pueden persistir hasta 1 semana. Metoclopramida intravenosa a dosis altas y/o adrenocorticoides son útiles en prevenir la severidad de las náuseas y vómitos, sin embargo la severidad de la náusea y los vómitos pueden requerir discontinuación de cisplatino.

**Incidencia menos frecuente:**

- Pérdida del apetito.

**Situaciones necesarias para atención médica, si se presentan luego que la medicación se discontinúa:**

- Mielosupresión.
- Nefrotoxicidad.
- Ototoxicidad.

**SOBREDOSIFICACION****Síntomas**

Los síntomas de sobredosis son los eventos adversos previamente mencionados, pero expresados de manera excesiva.

En caso de sobredosis ( $\geq 200$  mg/m<sup>2</sup>), se pueden producir eventos directos en el centro respiratorio que podrían resultar en una enfermedad respiratoria potencialmente mortal y en el trastorno del equilibrio ácido base debido al pasaje de la barrera hematoencefálica.

**Tratamiento**

La hidratación eficaz y diuresis osmótica pueden ayudar a reducir la toxicidad, siempre y cuando esto se realice inmediatamente luego de la sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital mas cercano o comincarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez (

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666 / 2247; Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648 / 658-7777.

**CONSERVACION**

El producto y la solución deben conservarse a temperatura ambiente a 25°C y al abrigo de la luz. En estas condiciones la solución es estable durante 24 horas.

**PRESENTACIONES**

Envases que contienen 1 frasco ampolla de 10 mg.

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

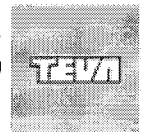
IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



5795



Group Member



Envases que contienen 1 frasco ampolla de 50 mg.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 44.964  
IVAX ARGENTINA S.A. Suipacha 1111 – Piso 18 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Directora Técnica: Rosana Colombo - Farmacéutica

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION  
Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

---

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

---

Fecha de última revisión:



IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | [www.ivax.com.ar](http://www.ivax.com.ar)