



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-90462440-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-90462440-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

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

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

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MICROSULES Argentina S.A. de S.C.I.I.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CISPLATINO MICROSULES / CISPLATINO, Forma Farmacéutica y Concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO / CISPLATINO 10 mg / ampolla; 25 mg / ampolla; y 50 mg / ampolla; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-99066573-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-101435329-APN-DERM#ANMAT.

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

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

EX-2023-90462440-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.09.15 11:39:30 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.09.15 11:39:36 -03:00

CISPLATINO MICROSULES
CISPLATINO 10 mg – 25 mg - 50 mg
Inyectable Liofilizado
Venta Bajo Receta Archivada
Vía de Administración Intravenosa

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, farmacéutico o enfermero.
- 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 o farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. *Ver sección 4.*

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Cisplatino Microsules 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.

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 Microsules

No use cisplatino si

- es alérgico a cisplatino o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la composición *ver sección 6*)
- es alérgico (hipersensible) a cualquier otro medicamento que contenga componentes de platino.
- presenta problemas riñón (insuficiencia 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 (ver sección “Otros medicamentos y Cisplatino Microsules”).

Advertencias y precauciones

- Si tiene una mayor cantidad de ácido úrico o proteínas en la sangre, que pueden verse en los análisis de sangre.
- Si padece daños nerviosos (hormigueo y entumecimiento de manos y pies) no inducidos por cisplatino.
- Si ha recibido radioterapia en la cabeza
- Si presenta una infección.
- Si tiene previsto tener un hijo (ver sección “Embarazo, lactancia y fertilidad”). Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante al menos 6 meses después del tratamiento con cisplatino.

Informe a su médico si alguno de los anteriores le afecta a usted antes de tomar este medicamento incluso si cualquiera de las circunstancias anteriormente mencionadas le hubieran ocurrido alguna vez.

Monitorización antes y durante el tratamiento:

Su médico le realizará análisis para determinar las concentraciones de calcio, sodio, potasio y magnesio en sangre, así como para comprobar su cuadro sanguíneo y las funciones hepáticas, renales y neurológicas. Las pruebas pueden llevarse a cabo una vez por semana durante toda la duración de su tratamiento.

Su capacidad auditiva se pondrá a prueba antes de cada tratamiento con Cisplatino Microsules. Se han notificado casos de pérdida auditiva de comienzo tardío en la población pediátrica. Se recomienda realizar un seguimiento a largo plazo en esta población.

Se realizará una prueba de audición antes de cada tratamiento con cisplatino.

Durante el tratamiento:

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).

Uso de otros medicamentos y Cisplatino Microsules

Tenga en cuenta que estas afirmaciones también pueden aplicarse a productos utilizados en el pasado o en el futuro.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente 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, porque se reduce potencialmente la eliminación renal causada por la nefrotoxicidad del cisplatino.

- 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 (p. ej., alopurinol, colchicina, probenecid y/o sulfinpirazona), porque el cisplatino puede causar un incremento del ácido úrico en sangre.
- La administración de medicamentos que aumentan la tasa de excreción de orina (diuréticos del asa) combinada con cisplatino (dosis de cisplatino: más de 60 mg/m², eliminación de orina: menos de 1.000 ml en 24 horas) puede causar efectos tóxicos en los riñones y el oído.
- Los primeros signos de daño auditivo (mareos y/o zumbido de oídos) pueden quedar enmascarados si, durante el tratamiento con cisplatino, también recibe medicamentos para tratar la hipersensibilidad (antihistamínicos, como buclizina, ciclizina, loxapina, meclozina, fenotiazinas, tioxantenos y/o trimetobenzamidas).
- Cisplatino administrado en combinación con ifosfamida puede provocar pérdida de la capacidad auditiva, aumento de la pérdida de proteínas de su cuerpo y aumento de la toxicidad en los riñones.
- 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. (como la fenitoína) en la sangre reduciendo de este modo el efecto en el tratamiento de la epilepsia. No debe comenzar un nuevo tratamiento para la epilepsia mientras está en tratamiento con cisplatino. (*ver "No tome Cisplatino Microsules"*)
- 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, LACTANCIA Y FERTILIDAD

Si usted está embarazada o en periodo de lactancia, cree que puede estar embarazada o tiene pensado quedarse embarazada, pida consejo a su médico o farmacéutico antes de usar este medicamento.

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

Si está en edad fértil, debe tomar medidas para evitar quedarse embarazada durante y al menos 29 semanas (al menos 7 meses) después de la última dosis.

No debe amamantar a su hijo mientras está en tratamiento con cisplatino, y durante 4 semanas después del tratamiento.

Se recomienda a los **hombres** tratados con cisplatino no tener hijos durante el tratamiento y utilizar anticonceptivos eficaces, y hasta 6 meses después de la última dosis del tratamiento.

Además, se recomienda tanto a los hombres como a las mujeres que deseen ser padres en un futuro, busquen asesoramiento referente a la conservación para preservar la fertilidad 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.

3. Cómo usar Cisplatino Microsules

Posología y forma de administración

Cisplatino sólo debe ser administrado por un especialista en el tratamiento del cáncer. El concentrado se diluye con una solución de cloruro de sodio que contiene glucosa.

Cisplatino se administra únicamente mediante inyección en una vena (perfusión intravenosa). La perfusión preparada debe ser administrada durante un periodo de 6 a 8 horas. Debe disponerse de equipo de soporte para el control de reacciones anafilácticas.

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

Cisplatino está recomendado en niños, adolescentes y adultos.

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

Cisplatino (monoterapia):

Se recomiendan las dosis siguientes:

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

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

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

Para el tratamiento del cáncer de cuello uterino, cisplatino se utiliza en combinación con radioterapia.

Una dosis habitual son 40 mg/m² semanales durante 6 semanas.

El médico puede reducir la dosis si usted tiene problemas en el riñón o problemas en su médula ósea. Para evitar o reducir los problemas renales, debe beber cantidades abundantes de agua en las 24 horas posteriores al tratamiento con cisplatino.

Si usa más Cisplatino Microsules 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 incrementados, que pueden incluir insuficiencia renal, insuficiencia hepática, sordera, cambios en la visión, disminución de la producción de células sanguíneas y condiciones tales como el sentirse enfermo, estar enfermo y la inflamación de los nervios. Su médico 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, farmacéutico o enfermero.

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

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

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

Optativamente otros centros de intoxicaciones. “

3. 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

- Reacción alérgica grave: Dolor en el pecho que puede ser un signo de una reacción alérgica potencialmente grave llamada síndrome de Kounis
- Signos repentinos de alergia tales como erupción, picazón, o ronchas en la piel, hinchazón de la cara, labios, boca o garganta, falta de aliento o sibilancias, aumento del ritmo cardíaco y la caída de la presión arterial,
- Disminución del número de todos los tipos de células de la sangre debido a la depresión de la médula ósea incluyendo células blancas de la sangre (que pueden causar por ejemplo un aumento de infecciones o fiebre, dolor de garganta, úlceras en la boca), glóbulos rojos (pueden causar piel pálida y debilidad o falta de aire) y plaquetas (que aumenta el riesgo de aparición de hematomas y sangrado (trombocitopenia)),
- Un estado de enfermedad caracterizado por la reducción en el número de glóbulos rojos, plaquetas y la insuficiencia renal (síndrome urémico hemolítico),
- La supresión del sistema inmunológico puede causar infecciones más frecuentes, se puede producir envenenamiento de la sangre (sepsis),
- Sobre producción de una hormona que causa la retención de líquidos y sodio, lo que resulta en la debilidad, cansancio o confusión,
- Daño en el sistema nervioso, caracterizado por un cosquilleo, picazón u hormigueo sin causa,
- Convulsiones, pérdida de ciertos tipos de la función cerebral, incluyendo disfunción cerebral caracterizada por espasmos y niveles de conciencia reducida,
- Daño a una parte del cerebro debido a sangrado o disminución del riego sanguíneo que puede causar debilidad de los brazos o las piernas, dolor de cabeza, mareo y confusión, dificultad para tragar y dificultad para hablar (accidente cerebrovascular),
- Un aumento rápido de los glóbulos blancos anormales (los síntomas pueden incluir sentirse muy cansado, sangrado, hematomas y un mayor riesgo de infecciones), (leucemia aguda),
- Problema con la médula espinal, lo que puede dar lugar a entumecimiento, debilidad, pérdida del equilibrio, dolor en la espalda, el cuello y las piernas,
- Pérdida de ciertas funciones del cerebro que puede conducir a fatiga excesiva, ritmo cardíaco rápido o lento, fluctuaciones de la presión arterial, dificultad para respirar y

distensión abdominal,

- Inflamación del nervio ocular combinado con el dolor y la función nerviosa reducida,
- Pérdida de visión (ceguera), inflamación de los nervios en la parte posterior del ojo,
- Pérdida de la audición o sordera,
- Bloqueo en los vasos sanguíneos del corazón que pueden causar dolor en el pecho que puede extenderse a hombros, cuello o la mandíbula (ataque al corazón),
- Enfermedad de los vasos sanguíneos del corazón que puede ser debido al engrosamiento de las paredes de estos vasos sanguíneos por lo que estos reducen su tamaño y restringen el flujo de sangre al corazón,
- Infección de los pulmones que puede causar fiebre, escalofríos, dificultad para respirar, tos, flema y tos con sangre (neumonía) o insuficiencia respiratoria,
- Bloqueo de los vasos sanguíneos de los pulmones,
- Problemas de los riñones (puede notar dolor en la espalda, que produzca poco o nada de orina o que la orina sea turbia o con sangre) o insuficiencia renal,
- Infección o lesión en el lugar de la inyección.

Podría experimentar los siguientes efectos adversos:

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

Alteración de la médula ósea, disminución de plaquetas (trombocitopenia), disminución de los glóbulos blancos (leucopenia), disminución del número de glóbulos rojos (anemia).

Disminución de los niveles de sodio en sangre (hiponatremia).

Fiebre.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

Infecciones: septicemia.

Daño en el sistema nervioso.

Cambios en los latidos del corazón (arritmias), incluyendo disminución del ritmo cardíaco (bradicardia) y aceleración del ritmo cardíaco (taquicardia).

Inflamación de una vena (flebitis), formación de coágulos en las venas (tromboembolismo venoso).

Respiración difícil (disnea), neumonía y fallo respiratorio.

Enrojecimiento y ulceración de la piel, inflamación por retención de líquido (edema) y dolor. Sufre dolor intenso o inflamación en cualquiera de sus piernas, dolor de pecho o dificultad para respirar (que posiblemente indican coágulos de sangre dañinos en una vena).

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Bajo nivel de magnesio en la sangre.

Problemas de audición (ototoxicidad).

Alteración en la formación de esperma y ovulación anormal, desarrollo anormal doloroso de las mamas en el hombre (ginecomastia).

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

Un tipo de cáncer de la sangre (leucemia).

Disminución del sistema inmunológico.

Aumento de la cantidad normal de colesterol en la sangre (hipercolesterolemia).

Convulsión, alteración de los nervios que llevan la información al cerebro y médula espinal (neuropatía periférica), alteración de la sustancia blanca del cerebro (leucoencefalopatía y síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior).

Inflamación del nervio óptico, disfunción del movimiento de los ojos.

Infarto de miocardio, alteración de las arterias del corazón.

Aumentos de la presión sanguínea (hipertensión).

Úlceras en la boca (estomatitis).

Aumento de albúmina en sangre.

Muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes)

Lesión, engrosamiento y obstrucción parcial de pequeños vasos sanguíneos y alteración de los capilares del riñón (microangiopatía trombótica combinada con síndrome urémico hemolítico).

Reacción alérgica.

Aumento de los niveles de hierro en sangre.

Convulsiones.

Paro cardíaco

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

Infecciones que han llegado a provocar la muerte del paciente.

Un tipo de alteración de los glóbulos rojos.

Aumento de los niveles de amilasa en sangre (enzimas), alteración en la secreción de la hormona antidiurética.

Deshidratación, disminución de los niveles de potasio y de fósforo en sangre, aumento de los niveles de ácido úrico en sangre, calambres musculares.

Ictus, pérdida del gusto, sensación de descarga eléctrica que recorre toda la columna vertebral (síndrome de Lhermitte), mielopatía y otras alteraciones de los nervios.

Visión borrosa, dificultad en la percepción de los colores, pigmentación de la parte interna de los ojos que puede conducir a la ceguera, y otras alteraciones de la visión.

Zumbido en los oídos (tinnitus), sordera.

Alteraciones del corazón. Fallo cardíaco, dolor de pecho, que puede ser un signo de una reacción alérgica potencialmente grave llamada síndrome de Kounis.

Cambios en el flujo sanguíneo de los dedos y de los pies causando coloración azul de la piel (síndrome de Raynaud).

Bloqueo de una arteria del pulmonar (embolia pulmonar).

Vómitos, náuseas, pérdida de apetito, hipo, diarrea.

Erupción en la piel, caída del cabello (alopecia).

Calambres musculares.

Alteración en la función del riñón.

Cansancio, malestar.

Alteración en el lugar de la inyección que puede provocar dolor, retención de líquidos y enrojecimiento.

Alteración de algunas pruebas del laboratorio.

Comunicación de efectos adversos

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de **Cisplatino Microsules** a la Dirección Técnica de MICROSULES

ARGENTINA. TE 03327 – 452629 Interno 104 – 109.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños"

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

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

Composición

Cada frasco ampolla contiene:

Cisplatino Microsules 10 mg

Cisplatino 10 mg

Excipientes: Manitol 100 mg, Cloruro de sodio 90 mg, Ácido cítrico c.s.p. pH 4,0

Cisplatino Microsules 25 mg

Cisplatino 25 mg

Excipientes: Manitol 250 mg, Cloruro de sodio 225 mg, Ácido cítrico c.s.p. pH 4.0

Cisplatino Microsules 50 mg

Cisplatino 50 mg

Excipientes: Manitol 500 mg, Cloruro de sodio 450 mg, Ácido cítrico c.s.p. pH 4.0

Presentación

CISPLATINO MICROSULES 10 mg – 25 mg y 50 mg:

Envases con 1 frasco ampolla con liofilizado.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 45.669

Dirección Técnica: SAEZ, Gabriel. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5 – (B1619IEA), Garín (Pdo de Escobar) Pcia de Buenos Aires - Tel
0327 - 452628

www.microsules.com.ar



“Este Medicamento es Libre de Gluten”

Fecha ultima revision :



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-90462440 INF PTE

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.08.30 13:39:33 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.08.30 13:39:34 -03:00

CISPLATINO MICROSULES
CISPLATINO 10 mg – 25 mg - 50 mg
Inyectable Liofilizado
Venta Bajo Receta Archivada
Vía de Administración Intravenosa

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

Cisplatino Microsules 10 mg

Cisplatino 10 mg

Excipientes: Manitol 100 mg, Cloruro de sodio 90 mg, Ácido cítrico c.s.p. pH 4,0

Cisplatino Microsules 25 mg

Cisplatino 25 mg

Excipientes: Manitol 250 mg, Cloruro de sodio 225 mg, Ácido cítrico c.s.p. pH 4.0

Cisplatino Microsules 50 mg

Cisplatino 50 mg

Excipientes: Manitol 500 mg, Cloruro de sodio 450 mg, Ácido cítrico c.s.p. pH 4.0

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos, Compuestos del platino.

Código ATC: L01XA01

INDICACIONES

Cisplatino Microsules está indicado para el tratamiento de:

- Cáncer testicular metastásico o avanzado

- Cáncer de ovario metastásico o avanzado
- Carcinoma de vejiga metastásico o avanzado
- Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, metastásico o avanzado
- Carcinoma de pulmón no microcítico, metastásico o avanzado
- Carcinoma de pulmón microcítico, metastásico o avanzado.
- Cisplatino está indicado en combinación con la radioterapia en el tratamiento del carcinoma cervical.
- Cisplatino puede utilizarse como monoterapia o en terapia de combinación

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Cisplatino es una sustancia anorgánica que contiene un metal pesado [cis-diamino dicloroplatino (II)]. Esta sustancia inhibe la síntesis de ADN produciendo enlaces cruzados dentro y entre las cadenas del ADN. La síntesis de proteínas y ARN es inhibida en menor grado.

Mecanismo de acción

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

Propiedades farmacocinéticas

Distribución:

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

Cisplatino se une a proteínas plasmáticas en un 90%.

Eliminación

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

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

Datos preclínicos sobre seguridad

En modelos de toxicidad a dosis repetidas se ha observado daño renal, depresión de la médula ósea, trastornos gastrointestinales, ototoxicidad, neurotoxicidad e inmunosupresión.

Cisplatino es mutagénico en numerosas pruebas in vitro e in vivo. Estudios a largo plazo con cisplatino han mostrado efectos carcinogénicos en ratones y ratas.

Los hallazgos preclínicos en ratones demostraron que cisplatino produce daño directo a los ovocitos de los folículos primordiales, lo que conduce a apoptosis y disfunción ovárica. Cisplatino causa daño en los testículos y disminución del recuento de espermatozoides en ratones, principalmente mediante efectos sobre las espermatogonias diferenciadas. Estos hallazgos sugieren efectos potenciales sobre la fertilidad masculina y femenina.

Cisplatino es embriotóxico en ratones y ratas a niveles de dosis clínicamente relevantes, y se han descrito defectos en ambas especies. Estudios en roedores han mostrado que la exposición durante el embarazo puede causar tumores en la descendencia adulta.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Adultos y población pediátrica:

La dosis de cisplatino depende de la enfermedad principal, de la respuesta esperada, y de si el cisplatino se utiliza como monoterapia o combinado con diferentes medicamentos

quimioterápicos. Las pautas de dosificación son aplicables tanto para adultos como para niños.

En monoterapia, se recomiendan los dos regímenes siguientes:

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

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

Para el tratamiento del cáncer cervical, el cisplatino se utiliza combinado con radioterapia. Una dosis típica son 40 mg/m²/semana durante 6 semanas.

Pacientes con disfunción renal o depresión de la médula ósea

En pacientes con disfunción renal o depresión de la médula ósea, la dosis debe reducirse adecuadamente.

Para las advertencias y precauciones a tener en cuenta antes de iniciar el siguiente ciclo de tratamiento, (*ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

La solución de cisplatino para perfusión preparada según las instrucciones (*ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*) debe administrarse por perfusión intravenosa durante un periodo de 6 a 8 horas.

Debe mantenerse una adecuada hidratación de 2 a 12 horas antes de la administración hasta un mínimo de seis horas después de la administración de cisplatino. Es necesaria la hidratación para provocar suficiente diuresis durante y después del tratamiento con cisplatino. Se realiza por perfusión intravenosa 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).

Hidratación antes del tratamiento con cisplatino:

- Perfusión intravenosa de 100-200 ml/hora durante un período de 6 a 12 horas, con una cantidad total de 1L, como mínimo.

Hidratación después de terminar la administración de cisplatino:

- Perfusión intravenosa de otros 2 litros a un ritmo de 100-200 ml/hora durante un período de 6 a 12 horas.

Puede ser necesaria una diuresis forzada en caso de que la secreción de orina sea inferior a 100-200 ml/hora después de la hidratación. La diuresis forzada puede realizarse administrando por vía intravenosa 37,5g de manitol como solución al 10% (375 ml de solución de manitol al 10%), o mediante administración de un diurético si la función renal es normal. La administración de manitol o un diurético es necesaria también cuando la dosis de cisplatino administrada es superior a 60 mg/m² de superficie corporal.

Es necesario que el paciente beba grandes cantidades de líquidos durante 24 horas después de la perfusión de cisplatino para asegurar una adecuada secreción de orina.

Instrucciones para su preparación

Para administrar, diluir el contenido del frasco ampolla en 10, 25 ó 50 ml de agua destilada esterilizada, de modo que cada ml de solución contenga 1 mg de droga.

Infundir sólo por vía intravenosa, durante un período de 6 a 8 horas, protegiendo la solución del contacto con la luz. No usar catéteres intravenosos que contengan aluminio pues el Cisplatino precipita y disminuye su potencia.

Una vez reconstituido el liofilizado se mantiene estable durante 20 horas.

Forma de administración

Cisplatino Microsules tiene que diluirse antes de administrarse.

La solución diluida debe administrarse sólo por perfusión intravenosa (*ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*). Para la administración debe evitarse cualquier material que contenga aluminio y que pueda ponerse en contacto con el cisplatino (utensilios para perfusión intravenosa, agujas, catéteres, jeringas) (*ver sección Incompatibilidades*).

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Para más información sobre la dilución del producto antes de su administración, *ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*.

CONTRAINDICACIONES

Cisplatino está contraindicado en pacientes

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Cisplatino reacciona con el aluminio, lo que provoca la formación de un precipitado negro de platino. Debe evitarse el contacto de cualquier utensilio para administración i.v., agujas, catéteres y jeringas que contengan aluminio.

Cisplatino únicamente puede ser administrado bajo supervisión de un médico cualificado en oncología con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos.

El control y gestión apropiados del tratamiento y sus complicaciones sólo podrán ser debidamente tratadas si se dispone de un diagnóstico adecuado y de facilidades de tratamiento.

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

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

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

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

- Creatinina sérica $\leq 130 \mu\text{mol/l}$ resp. $1,5 \text{ mg/dl}$
- Urea $< 25 \text{ mg/dl}$
- Número de leucocitos $> 4.000/\mu\text{l}$ resp. $> 4,0 \times 10^9/\text{l}$
- Plaquetas $> 100.000/\mu\text{l}$ resp. $> 100 \times 10^9/\text{l}$
- Audiograma: resultados dentro de la normalidad.

Reacciones de hipersensibilidad

Al igual que con otros compuestos que contienen platino, se han notificado casos de reacciones alérgicas a cisplatino. Por ello, se debe monitorizar al paciente para detectar posibles reacciones anafilactoides y se debe tener disponible el equipo apropiado y la medicación adecuada (por ejemplo, antihistamínicos, corticosteroides, adrenalina, oxígeno) para el tratamiento de dichas reacciones.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que evolucionaron a síndrome de Kounis (arterioespasmo coronario alérgico agudo que puede causar un infarto de miocardio, ver sección Reacciones adversas).

Nefrotoxicidad

Cisplatino produce nefrotoxicidad acumulativa grave. La diuresis forzada mediante hidratación o mediante hidratación y administración de un diurético antes y después del tratamiento con cisplatino reduce el riesgo de nefrotoxicidad. Una excreción urinaria de 100 ml/hora o superior tiende a disminuir al mínimo la nefrotoxicidad por cisplatino. Para ello es preciso prehidratar con 2 litros de una solución IV apropiada, e hidratación similar después de cisplatino (se recomiendan $2.500 \text{ ml/m}^2/24 \text{ horas}$). (ver sección *Posología y forma de administración*) Si la hidratación no es capaz de inducir o mantener una excreción urinaria adecuada, es aconsejable la administración de un diurético osmótico (p.ej., manitol).

La hiperuricemia y la hiperalbunemia pueden predisponer a nefrotoxicidad inducida por cisplatino.

Neuropatías

Se han descrito casos graves de neuropatías.

Estas neuropatías pueden ser irreversibles y manifestarse a través de parestesia, arreflexia y una pérdida propioceptiva y una sensación de vibraciones. También se ha descrito una pérdida de la función motora. Deberá realizarse un examen neurológico a intervalos regulares.

Se deben tomar precauciones especiales en pacientes con neuropatía periférica no causada por el cisplatino.

Ototoxicidad

Se ha observado ototoxicidad en hasta el 31% de los pacientes tratados con una dosis única de 50 mg/m² de cisplatino, que se manifiesta por tinnitus y/o pérdida de audición en las frecuencias altas (4.000 a 8.000 Hz). Ocasionalmente puede aparecer disminución auditiva en los tonos normales de conversación. Los efectos ototóxicos pueden ser más graves en niños tratados con cisplatino. Se han notificado casos de pérdida auditiva de comienzo tardío en la población pediátrica. Se recomienda realizar un seguimiento a largo plazo en esta población. La pérdida auditiva puede ser unilateral o bilateral, y tiende a ser más frecuente y grave con la repetición de las dosis. Sin embargo, en raras ocasiones tras la dosis inicial de cisplatino se ha descrito sordera. La ototoxicidad puede potenciarse por irradiación craneal previa o simultánea y puede estar relacionada con la concentración plasmática máxima de cisplatino. No está claro si la ototoxicidad inducida por cisplatino es reversible. Deben realizarse pruebas audiométricas antes y durante el tratamiento. También se ha descrito toxicidad vestibular (*ver sección Reacciones adversas*)

También deberán realizarse audiometrías antes de iniciar el tratamiento con cisplatino y siempre después de iniciar otro ciclo de tratamiento. (*ver sección Reacciones adversas*)

Fenomenosalérgicos

Al igual que otros productos basados en platino, pueden darse reacciones de hipersensibilidad (reacciones anafiláticas) que aparecen en la mayoría de casos durante la perfusión y requieren una interrupción de la misma y un tratamiento sintomático adecuado (antihistamínicos, adrenalina y/o glucocorticoides). Se han descrito reacciones

cruzadas, en ocasiones mortales, con todos los componentes de platino (*ver sección Reacciones adversas y sección Contraindicaciones*).

Función hepática y fórmula hematológica

Debe controlarse la función hepática y la fórmula hematológica a intervalos regulares.

Potencial carcinogénico

Raramente se ha observado en humanos el desarrollo de leucemia aguda de manera coincidente con el uso de cisplatino. En estos casos, cisplatino fue administrado generalmente en combinación con otros agentes leucemogénicos.

Cisplatino es mutagénico en bacterias y produce alteraciones cromosómicas en cultivos tisulares de células animales. Es posible la carcinogenicidad, aunque no se haya demostrado. Cisplatino es teratogénico y embriotóxico en ratones (*ver sección Datos pre clínicos de seguridad*).

Reacciones en el lugar de la inyección

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

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

En casos de extravasación:

- finalizar inmediatamente la perfusión de cisplatino;
- no mover la aguja, aspirar el extravasado del tejido, y aclarar con solución de cloruro de sodio al 0,9% (si se utilizan soluciones con concentraciones más altas de cisplatino que las recomendadas *ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*)

ADVERTENCIA

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

La toxicidad renal que es ante todo acumulativa, es grave y requiere precauciones particulares durante la administración (*ver sección Posología y forma de administración y Reacciones adversas*).

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

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

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

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

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

Deberá supervisarse detenidamente la ototoxicidad, la mielodepresión y las reacciones anafilácticas (*ver sección Reacciones adversas*).

Cisplatino ha demostrado ser mutágeno y también afecta la fertilidad. Otras sustancias antineoplásicas han demostrado ser carcinogénicas y esta posibilidad debe tenerse en cuenta en un uso a largo plazo del cisplatino.

Pacientes varones y mujeres deben usar anticonceptivos durante y por lo menos 6 meses después del tratamiento con cisplatino (*ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia*).

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Sustancias nefrotóxicas:

La administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos (p.e. cefalosporinas, aminoglucósidos o anfotericina B o medios de contraste) u ototóxicos (p.e.

aminoglucósidos) potenciarán los efectos tóxicos del cisplatino en estos órganos. Se aconseja precaución durante o después del tratamiento con cisplatino con las sustancias eliminadas principalmente por vía renal, por ejemplo agentes citostáticos tales como bleomicina y metotrexato, ya que la eliminación renal puede ser reducida.

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

Medicamentos excretados por vía renal:

Se observó una reducción de los valores de litio en sangre en unos cuantos casos después del tratamiento con cisplatino combinado con bleomicina y etopósido. Se recomienda, por lo tanto, monitorizar los valores de litio.

La aparición de nefrotoxicidad causada por cisplatino puede ser intensificada por el tratamiento concomitante con antihipertensivos que contengan furosemida, hidralazina, diazóxido, y propranolol.

Puede ser necesario ajustar la dosis de alopurinol, colchicina, probenecid o sulfinpirazona si se utilizan conjuntamente con cisplatino, ya que cisplatino causa un aumento de la concentración de ácido úrico sérico.

Excepto en pacientes que reciben dosis de cisplatino superiores a 60 mg/m², cuya secreción de orina es inferior a 1.000 ml por 24 horas, no debe aplicarse diuresis forzada con diuréticos del asa en vista de una posible lesión en las vías renales y ototoxicidad.

El uso simultáneo de ifosfamida incrementa la excreción de proteínas.

Sustancias ototóxicas:

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

La ifosfamida puede aumentar la pérdida auditiva debido al cisplatino.

Vacunas inactivas:

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

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

Anticoagulantes orales:

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

Antihistamínicos, fenotiazinas y otros:

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

Agentes anticonvulsivos:

En pacientes a los que se les administra cisplatino y anticonvulsivantes, los niveles plasmáticos de los anticonvulsivantes (p. ej., fenitoína) pueden disminuir y llegar a ser potencialmente subterapéuticos. Esto se debe posiblemente a la disminución de la absorción y/o el aumento del metabolismo. En estos pacientes, se deben monitorizarlos niveles séricos de los anticonvulsivantes y realizar ajustes de dosis según sea necesario.

Combinación piridoxina + altretamina:

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

Paclitaxel:

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

Otros:

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

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

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

Los agentes quelantes como la penicilamina pueden disminuir la efectividad del cisplatino. Debe tenerse en consideración la excesiva inmunosupresión con riesgo de linfoproliferación en el uso concomitante de cisplatino y ciclosporina.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**Mujeres en edad fértil/anticoncepcivos en hombres y mujeres**

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con cisplatino y durante al menos 29 semanas (al menos 7 meses) después de la última dosis. Se debe recomendar a los hombres con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con cisplatino y durante al menos 17 semanas (al menos 4 meses) después de la última dosis.

Embarazo.

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

Lactancia: Los escasos datos publicados en la literatura médica han notificado la presencia de cisplatino en la leche materna. Las mujeres embarazadas no deben dar el

pecho mientras estén en tratamiento con cisplatino y durante 4 semanas después de la última dosis de cisplatino.

Fertilidad:

Mujeres

En base a los hallazgos clínicos y preclínicos (*ver sección Datos pre clínicos de seguridad*), la fertilidad femenina puede verse comprometida por el tratamiento con cisplatino. El uso de cisplatino se ha asociado con insuficiencia ovárica dependiente de la dosis acumulada, menopausia prematura y disminución de la fertilidad.

Hombres

El cisplatino puede afectar a la fertilidad masculina. Se ha notificado deterioro de la espermatogénesis y azoospermia (*ver sección Reacciones adversas*). Aunque el deterioro de la espermatogénesis puede ser reversible, debe advertirse a los hombres que reciben tratamiento con cisplatino sobre los posibles efectos adversos sobre la fertilidad masculina.

Tanto los hombres como las mujeres deben buscar asesoramiento para preservar la fertilidad antes del tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas dependen de la dosis utilizada y pueden tener efectos acumulativos.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas (>10%) de cisplatino fueron hematológicas (leucopenia, trombocitopenia y anemia), gastrointestinales (anorexia,

náuseas, vómitos y diarrea), trastornos del oído (deterioro auditivo), trastornos renales (fallo 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 administrados 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. Se han notificado casos de pérdida auditiva de comienzo tardío en la población pediátrica (*ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo*). También se han notificado casos de aparición tardía meses/años después de la administración.

Lista tabulada de reacciones adversas

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

Clase órgano del sistema	Frecuencia	Término MedDRA
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Frecuentes	Sepsis
	No conocidas	Infección ^a
<i>Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)</i>	Raras	Leucemia aguda
<i>Trastornos del sistema linfático y sanguíneo</i>	Muy frecuentes	Fallo de la médula ósea, trombocitopenia, leucopenia, anemia
	Muy raras	Microangiopatía trombótica combinada con síndrome urémico hemolítico
	No conocidas	Anemia hemolítica con prueba de Coombs
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Muy raras	Reacción anafilactoide ^b
	Raras	Inmunosupresión
<i>Trastornos endocrinos</i>	No conocidas	Aumento de amilasa en sangre, secreción inapropiada de hormona antidiurética
<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i>	Muy frecuentes	Hiponatremia
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia
	Raras	Hipercolesterolemia
	Muy raras	Aumento de hierro en sangre

	No conocidas	Deshidratación, hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, tetania
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	Neurotoxicidad
	Raras	Convulsión, neuropatía periférica, leucoencefalopatía, síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior
	Muy raras	Convulsiones
	No conocidas	Accidente cerebrovascular hemorrágico, ageusia isquémica, arteritis cerebral, síndrome de Lhermitte, mielopatía, neuropatía autonómica
<i>Trastornos oculares</i>	Raras	Neuritis óptica retrobulbar, pérdida en el movimiento de los ojos
	No conocidas	Visión borrosa, ceguera de colores, ceguera cortical, neuritis óptica, papiloedema, pigmentación retinal
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Poco frecuentes	Ototoxicidad
	No conocidas	Tinnitus, sordera
<i>Trastornos cardíacos</i>	Frecuentes	Arritmia, bradicardia, taquicardia
	Raras	Infarto de miocardio, enfermedad de las arterias coronarias
	Muy raras	Paro cardíaco
	No conocidas	Trastornos cardíacos, Síndrome de Kounis
<i>Trastornos vasculares</i>	Frecuentes	Flebitis, tromboembolismo venoso
	Raras	Hipertensión
	No conocidas	Fenómeno de Raynaud
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Frecuentes	Disnea, neumonía y fallo respiratorio
	No conocidas	Embolia pulmonar
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Raras	Estomatitis
	No conocidas	Vómitos, náuseas, anorexia, hipo, diarrea
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	Eritema, úlcera cutánea, edema localizado y dolores
	No conocidas	Erupción cutánea, alopecia
<i>Alteraciones musculoesqueléticas, y de los tejidos conjuntivos</i>	No conocidas	Espasmos musculares
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	No conocidas	Fallo renal agudo, fallo renal ^c , alteración renal tubular
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Poco frecuentes	Espermatogénesis y ovulación anormales, y ginecomastia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Muy frecuentes	Pirexia
	No conocidas	Astenia, malestar, extravasación en el lugar de la inyección ^d

<i>Investigaciones</i>	Raras	Aumento de albúmina en sangre
	No conocidas	Aumento de encimas hepáticas, aumento de bilirrubina en sangre

a: Complicaciones infecciosas han provocado el fallecimiento de algunos pacientes.

b: Los síntomas indicados de reacciones anafilactoides tales como el edema facial (edema facial de PC), respiración asmática, broncoespasmas, taquicardia e hipertensión se incluyen en el paréntesis de reacciones anafilactoides en la tabla de frecuencias de AE.

c: Elevaciones en BUN y creatinina, ácido úrico sérico y/o reducción de aclaramiento de creatinina se incluyen en fallo/insuficiencia renal.

d: Toxicidad local en tejidos blandos como consecuencia de la extravasación que puede producir celulitis, fibrosis y necrosis (común), dolores (comunes) y edemas (comunes) y eritema (común).

Incompatibilidades

Cisplatino reacciona con el aluminio, lo que resulta en la producción de un precipitado negro de platino. Por lo tanto, debe evitarse el contacto de cualquier utensilio que contenga aluminio (utensilios para perfusión intravenosa, agujas, catéteres, jeringas) con el cisplatino. El cisplatino se descompone en una solución con bajo contenido de cloruro; la concentración de cloruro deberá ser como mínimo equivalente a un 0,45% de cloruro de sodio.

Los antioxidantes (como el metabisulfito sódico), bicarbonatos (bicarbonato sódico), sulfatos,

fluorouracilo y paclitaxel pueden inactivar el cisplatino en sistemas de perfusión.

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con aquellos mencionados *ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio.

Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de **Cisplatino Microsules** a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA. TE 03327 – 452629 Interno 104 – 109.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

La sobredosificación aguda con este medicamento puede producir fallo renal, fallo hepático, sordera, toxicidad ocular (incluyendo desprendimiento de retina), mielosupresión significativa, náuseas y vómitos intratables y/o neuritis. Además, tras una sobredosis, puede sobrevenir la muerte.

No se han establecido antídotos probados para los casos de sobredosificación por cisplatino. La hemodiálisis, incluso cuando se inicia cuatro horas después de la sobredosificación, parece tener poco efecto en la eliminación del platino del organismo debido a la rápida y elevada fijación de cisplatino a las proteínas. El tratamiento de la sobredosificación debe incluir medidas generales de soporte.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 - 2247 / 6666

Hospital A. Posadas (011) 4654 - 6648 / 658 - 7777”

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

“Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños”

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

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

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación y eliminación del producto

Consulte las normativas locales para agentes citotóxicos.

Del mismo modo que con todos los productos antineoplásicos, se requiere precaución en el procesamiento de cisplatino. La dilución debe realizarse en condiciones asépticas en una caja de protección y debe llevarla a cabo personal formado en un área específicamente prevista para ello. Si no está disponible ninguna caja de protección, el

equipo deberá complementarse con una máscara y guantes de protección. Deberán extremarse 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 han observado hormigueos, quemaduras y enrojecimiento. En caso de contacto con las membranas mucosas, éstas deben aclararse con agua abundante. Tras la inhalación, se ha notificado disnea, dolor torácico, irritación de la garganta y náuseas.

En caso de vertido, el personal debe ponerse guantes y limpiar el material contaminado con una esponja guardada en la zona para este fin. Lavar el área dos veces con agua. Depositar las soluciones y las esponjas en una bolsa de plástico y sellarla.

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 vial.

Los viales dañados deben considerarse y tratarse con las mismas precauciones que los residuos contaminados. Los residuos contaminados deben depositarse en contenedores de residuos específicos para ello. *Ver sección "Eliminación"*.

Preparación para la administración intravenosa

Tome la cantidad de solución necesaria del frasco y dilúyala con al menos 1 litro de las soluciones siguientes:

- cloruro de sodio al 9 mg/ml (0,9%);
- mezcla de cloruro de sodio al 9 mg/ml (0,9%)/ glucosa 50 mg/ml (5%) (1:1), (concentraciones finales resultantes: cloruro de sodio al 4,5 mg/ml (0,45%), glucosa al 25 mg/ml (2,5%));
- cloruro de sodio al 9 mg/ml (0,9%) y manitol al 18,75 mg/ml (1,875%) para inyección;
- cloruro de sodio al 4,5 mg/ml (0,45%), glucosa al 25 mg/ml (2,5%) y manitol al 18,75 mg/ml (1,875%), para inyección.

Mire siempre la inyección antes de su uso. Sólo deben administrarse soluciones claras y sin partículas visibles.

NO lo ponga en contacto con material para inyecciones que contenga aluminio.

NO lo administre sin diluir.

Solo para uso único. Cualquier producto no utilizado debe eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales.

Eliminación

Todos los materiales utilizados para la preparación y la administración, o los que hayan entrado en contacto con cisplatino de cualquier modo, deben eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales de citotóxicos. Los restos de medicamentos y los materiales utilizados para la preparación y la administración deben destruirse según los procedimientos hospitalarios estándares aplicables a agentes citotóxicos. Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales para agentes citotóxicos.

Presentación

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 45.669

Dirección Técnica: SAEZ, Gabriel. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5 – (B1619IEA), Garín (Pdo de Escobar) Pcia de Buenos Aires
- Tel 0327 - 452628

www.microsules.com.ar



“Este Medicamento es Libre de Gluten”

Fecha última revisión



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-90462440 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.08.24 20:43:06 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.08.24 20:43:07 -03:00