



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 2590

BUENOS AIRES, 12 ABR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-023299-10-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma FADA PHARMA S.A solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para el producto FADA CISPLATINO / CISPLATINO forma farmacéutica y concentración: Inyectable liofilizado 10mg y 50mg autorizado por el Certificado N° 38.895.

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 59 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.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº 2590

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de rótulos de fojas (para 10mg) 8, 9, 10. ( para 50mg) 11, 12, 13 y de los proyectos de prospectos de fojas 14 a 21, 22 a 29 y 30 a 37 para la Especialidad Medicinal denominada FADA CISPLATINO / CISPLATINO forma farmacéutica y concentración: Inyectable liofilizado 10mg y 50mg propiedad de la firma FADA PHARMA S.A anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 38.895 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº **2590**

la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese  
PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-023299-10-1

DISPOSICION Nº

99

*[Handwritten signature]*  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

**2590**

*[Handwritten mark]*

**FADA CISPLATINO  
CISPLATINO  
INYECTABLE LIOFILIZADO**

Fecha de Emisión: Oct 2010

PROYECTO DE PROSPECTO

**FADA CISPLATINO  
CISPLATINO  
INYECTABLE LIOFILIZADO**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**FORMULA CUALI-CUANTITATIVA**

**Cada frasco ampolla de Fada Cisplatino 10 mg contiene:**

Cisplatino.....10 mg.  
Cloruro de Sodio.....90 mg.  
Manitol.....200 mg.

**Cada frasco ampolla de Fada Cisplatino 50 mg contiene:**

Cisplatino.....50 mg.  
Cloruro de Sodio.....450 mg.  
Manitol.....1 g.

**ACCION TERAPÉUTICA**

Antineoplásico

**ACCION FARMACOLÓGICA**

Intercalante de las cadenas de ADN.

**FARMACOCINETICA**

**Distribución:** La concentración plasmática decae monoexponencialmente con una vida media de alrededor de 20 a 30 minutos luego de una administración en bolo de una dosis de 50 ó 100 mg/m<sup>2</sup> o de infusiones de 2 a 7 horas de 100 mg/m<sup>2</sup>.

El clearance total corporal y el volumen de distribución en el estado estacionario son de alrededor 15 a 16 l/h/m<sup>2</sup> y 11 a 12 l/m<sup>2</sup>.

**Metabolismo:** Debido a su estructura química, los átomos de cloro del cisplatino son más factibles de sufrir reacciones de sustitución por nucleófilos (tales como el agua o grupos sulfhidrilos) que reacciones metabólicas catalizadas por enzimas. Esto favorece la inestabilidad del cisplatino en matrices biológicas. La relación de cisplatino y platino total libre (ultrafiltrable) en plasma varía considerablemente entre pacientes, desde 0,5 a 1,1 luego de una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup>

**Unión a proteínas:** El platino libre proveniente del cisplatino, se une extensamente a las proteínas plasmáticas incluyendo albúmina, transferrina y gammaglobulina. Tres horas luego de la inyección o dos horas luego de finalizada la infusión de tres horas, el 90 % del platino plasmático se encuentra unido a las proteínas. El complejo formado por las proteínas y el platino proveniente del cisplatino, no es disociado significativamente y es eliminado lentamente con un mínimo de vida media de 5 días o más.

**Eliminación:** después de una hora de la administración de una dosis de 50 mg/m<sup>2</sup>, entre un 13% y 17 % es excretado en orina. El clearance renal de cisplatino y platino libre (ultrafiltrable)

FADA PHARMA S.A.  
GUSTAVO DEL CUETO  
APODERADO

FADA PHARMA S.A.  
Sebastián Leandro  
Gerente de Calidad  
Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 14.749



excede al clearance de creatinina, indicando que estas moléculas son excretadas activamente por los riñones.

El clearance renal del platino libre es no lineal, variable y dependiente de la dosis, flujo urinario y de la variabilidad individual en la extensión de la secreción activa y la posible reabsorción tubular. A pesar de que pequeñas cantidades de platino están presentes en bilis e intestino, la excreción fecal parece ser insignificante.

## INDICACIONES

### Tumores metastásicos testiculares:

Terapia combinada con otro agente quimioterápico aprobado en pacientes con tumores metastásicos testiculares que hayan ya recibido una cirugía apropiada y/o radioterapia.

### Tumores metastásicos ováricos:

Terapia combinada con otro agente quimioterápico aprobado en pacientes con tumores metastásicos ováricos que hayan ya recibido una cirugía apropiada. La combinación consiste en cisplatino y ciclofosfamida. El cisplatino como agente individual está indicado como terapia secundaria en pacientes con tumores metastásicos ováricos refractarios a la quimioterapia estándar, que no hayan recibido previamente terapia con cisplatino.

### Cáncer avanzado de vejiga:

El cisplatino está indicado como agente único para pacientes con cáncer de vejiga, el cual ya no es posible tratar con cirugía y/o radioterapia.

## DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

### Información general:

Se recomienda que el cisplatino sea administrado en pacientes hospitalizados bajo la supervisión de médicos experimentados en cáncer y quimioterapia.

Se recomienda también que el equipamiento y los medicamentos incluyan epinefrina, oxígeno, antihistamínicos y corticoides intravenosos, éstos son necesarios para el tratamiento de una posible reacción anafiláctica.

Existe una gran variedad de esquemas de dosificación y regímenes de cisplatino sólo o en combinación con otros agentes antitumorales.

Bajas dosis de cisplatino se recomiendan cuando se administran en pacientes con alteraciones en la función renal.

Se recomienda que los cursos de cisplatino sean administrados con una frecuencia no mayor a 3 o 4 semanas, para reducir el riesgo de nefrotoxicidad acumulativa.

Se recomienda que el cisplatino sea administrado mediante una infusión intravenosa para incrementar la hidratación, mantener una adecuada función renal, reducir la nefrotoxicidad y ototoxicidad, sin embargo esto no las previene.

El cisplatino también ha sido administrado como infusión intravenosa continua durante períodos de 24 hs a 5 días; este método de administración reduce las náuseas y vómitos pero no la nefrotoxicidad o la ototoxicidad.

La terapia con cisplatino debe ser discontinuada ante el primer signo de neuropatía periférica que puede ser irreversible.

**Nota:** las agujas o los sets de infusión intravenosa que contengan partes de aluminio y que puedan estar en contacto con el cisplatino, no deben ser usadas para la preparación o la administración de esta droga.

El aluminio reacciona con el cisplatino, causando la formación de un precipitado y pérdida de la potencia del mismo.

**Quimioterapia combinada:** el cisplatino puede ser usado en combinación con otros agentes en regímenes variados. Como resultado, incidencia y/o severidad de los efectos colaterales observados, pueden ser usadas distintas dosis. Por ejemplo, cisplatino es parte de la siguiente quimioterapia combinada: -ciclofosfamida, doxorubicina, y cisplatino (CISCA) - vinblastina, cisplatino, y bleomicina (VBP)

### Tumor metastásico testicular:

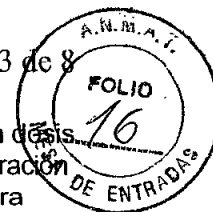
La dosis usual de cisplatino en el tratamiento de dicha patología en combinación con otros agentes quimioterápicos apropiados es de 20 mg/m<sup>2</sup> IV diarios durante un ciclo de 5 días.

**Tumor metastásico ovárico:** la dosis usual de cisplatino para el tratamiento de dicha patología en combinación con otros agentes es de 75-100 mg/m<sup>2</sup> IV cada 4 semanas.

Cuando se utiliza como agente único, el cisplatino puede ser administrado a una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> IV durante 1 día cada 4 semanas.

FADA PHARMA S.A.  
GUSTAVO DEL CUETO  
APODERADO

FADA PHARMA S.A.  
Sebastian Leandro  
Gerente de Calidad  
Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 14.749



**Cáncer avanzado de vejiga:** el cisplatino puede ser administrado como agente único en dosis de 50 a 70 mg/m<sup>2</sup> IV durante 1 día con un intervalo de 3 a 4 semanas dependiendo de la duración del tratamiento anterior de quimioterapia. Para pacientes tratados anteriormente de manera prolongada la dosis inicial es de 50 mg/m<sup>2</sup> por períodos repetidos cada 4 semanas.

**Todos los pacientes:** Se recomienda un tratamiento previo de hidratación con 1 a 2 litros de fluidos administrados mediante una infusión 8 a 12 horas antes de la dosis recomendada de Cisplatino. Luego la droga es diluida en 2 litros de solución fisiológica y administrada mediante una infusión durante un período de 6 a 8 horas. Si la solución diluida no va a ser usada durante el término de 6 horas, protegerla de la luz.

Debe ser mantenida una adecuada hidratación y el control de la función renal durante las 24 horas posteriores a la infusión.

No debe ser repetido un nuevo curso de cisplatino hasta que la creatinina sérica sea de aproximadamente de 1,5 mg/100 ml y/o el valor del BUN sea menor a 25 mg/100 ml; tampoco debe repetirse hasta que los elementos sanguíneos circulantes estén en un nivel aceptable (plaquetas > 100.000/mm<sup>3</sup>, leucocitos > 4.000/mm<sup>3</sup>).

Las dosis subsiguientes de cisplatino no deberán ser administradas hasta que las determinaciones audiométricas indiquen que la agudeza auditiva se encuentra dentro de límites normales.

Como con otros compuestos potencialmente tóxicos se debe tener cuidado en la manipulación del polvo liofilizado y la preparación de la solución de cisplatino.

Pueden ocurrir reacciones cutáneas asociadas con la exposición accidental al cisplatino.

Se recomienda el uso de guantes.

Si el polvo liofilizado o la solución de cisplatino tomasen contacto con la piel o las mucosas, se deberán lavar inmediatamente las mismas con agua y jabón.

**Preparación de la solución intravenosa:**

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

Esta solución deberá ser administrada únicamente por infusión intravenosa durante un lapso de 6 a 8 horas.

**PRECAUCIONES**

**Carcinogenicidad:** es uno de los efectos secundarios debido a este agente.

El efecto de la dosis y la duración de la terapia es también desconocido, de cualquier modo, los riesgos se incrementan con el uso a largo plazo.

**Mutagenicidad:** el cisplatino es mutagénico en bacterias y esto ha sido demostrado, el mismo causa aberraciones cromosómicas en cultivos tisulares de células animales.

**Reproducción:**

**Fertilidad:** supresión gonadal que se manifiesta como amenorrea o azoospermia. La misma puede ocurrir en pacientes que reciben terapia antineoplásica, especialmente con agentes alquilantes.

En general estos efectos parecen estar relacionados con la dosis y la duración de la terapia y pueden ser irreversibles.

La predicción de un grado de daño en la función testicular u ovárica es complicada por el uso común de combinaciones de antineoplásicos. Por lo tanto se hace difícil determinar los efectos de los agentes individuales.

**Embarazo:**

El cisplatino es embriotóxico y teratogénico.

**Primer trimestre:** no se recomienda el uso de antineoplásicos.

De cualquier manera la relación riesgo-beneficio debe ser considerada debido a la teratogenicidad, mutagenicidad, carcinogenicidad de este medicamento.

**Lactancia:**

Cisplatino ha sido encontrado en leche materna. Pacientes recibiendo cisplatino no deben amamantar.

**Pediatría:**

FADA PHARMA S.A.  
GUSTAVO DEL CUETO  
APODERADO

FADA PHARMA S.A.  
Sebastian Leandro  
Gerente de Calidad  
Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 14.749



La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no han sido establecidas. Los efectos tóxicos del cisplatino pueden ser más severos para el niño.

#### **Geriatría:**

Cisplatino es excretado activamente por el riñón y está contraindicado en pacientes con daño renal preexistente. Debido a que es más probable que los pacientes mayores sufran una disminución en la función renal, se debe tener precaución en la elección de la dosis y la función renal debe ser monitoreada.

Los pacientes ancianos son más susceptibles de sufrir neuropatía periférica, mielosupresión e infecciones.

#### **Piezas dentales:**

Los efectos depresores sobre la médula ósea del cisplatino pueden resultar en un incremento de la incidencia de infecciones microbianas. Las intervenciones odontológicas en lo posible, deberán ser completadas antes de la iniciación de la terapia o postergarse hasta que el recuento sanguíneo retorne a valores normales. Los pacientes deben ser instruidos sobre la higiene de la cavidad bucal durante el tratamiento incluyendo el cuidado en el uso de tópicos, pastas dentales, etc. El cisplatino puede también causar rara vez estomatitis asociada a un malestar considerable.

#### **Interacciones medicamentosas y/o problemas relacionados:**

Las siguientes interacciones y/o problemas relacionados han sido seleccionados en base a su potencial importancia clínica.

**Nota:** estas combinaciones conteniendo cualquiera de las siguientes medicaciones, dependiendo de la cantidad presente, pueden interactuar con el cisplatino:

-Allopurinol, colchicina, probenecid, sulfipirazona, antihistamínicos, buclizina, ciclizina, loxapina, meclizina, fenotiazina, tioxanteno, trimetobenzamida y bleomicina.

-Discracias sanguíneas causadas por medicaciones o mielodepresión, u otras.

-Terapia radiante.

-Medicaciones nefrotóxicas, u otras.

-Medicaciones tóxicas u otras.

-Los niveles plasmáticos de los agentes anticonvulsivantes pueden ser subterapéuticos durante la terapia con cisplatino.

-Vacunas a virus vivos.

Debido a que los mecanismos normales de defensa están suprimidos por el uso concomitante de esta medicación y la administración de vacunas a virus vivos, esto puede potenciar la replicación del virus de la vacuna en este tipo de pacientes. También puede incrementar los efectos adversos de la vacuna, y/o puede disminuir los anticuerpos del paciente como respuesta a la vacuna, la inmunización de estos pacientes debe ser realizada con extremo cuidado después de revisar cuidadosamente el estado hematológico de estos pacientes y con el conocimiento y consentimiento del médico que maneja la terapia con cisplatino.

Los pacientes con leucemia en remisión no deben recibir vacunas a virus vivos hasta un mínimo de 3 meses después de la última quimioterapia.

También deben suprimirse los planes de inmunización con vacuna a poliovirus en personas en contacto permanente con el paciente, especialmente miembros de la familia.

#### **Interferencias con tests de laboratorio:**

Con valores fisiológicos.

Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico (BUN) y concentraciones de creatinina sérica.

Concentraciones de ácido úrico en suero (pueden estar incrementadas, indicando nefrotoxicidad).

Clearance de creatinina, concentraciones séricas de calcio, magnesio, fosfatos y potasio (pueden disminuir debido a la toxicidad renal).

#### **CONTRAINDICACIONES**

Esta medicación no debe ser usada cuando existen los siguientes problemas médicos: Rubéola existente o reciente (incluyendo exposición reciente).

Herpes zóster (riesgo de enfermedad severa generalizada).

Depresión de la médula ósea.

Historia de gota o cálculos renales (riesgo de hiperuricemia).

Daño auditivo.

Infección.

FADA PHARMA S.A.  
GUSTAVO DEL CUETO  
APODERADO

FADA PHARMA S.A.  
Sebastian Leandro  
Gerente de Calidad  
Director Técnico  
Farmacéutico M.U. 14.749



Función renal dañada.

Usar con cuidado en pacientes los cuales recibieron terapias previas con drogas citotóxicas y terapia radiante.

### ADVERTENCIAS

-Cisplatino produce nefrotoxicidad acumulativa la cual es potenciada con antibióticos aminoglucósidos. A dosis recomendadas, cisplatino no debería administrarse con una frecuencia menor a una vez cada 3 a 4 semanas. Los pacientes ancianos son más susceptibles de sufrir nefrotoxicidad (ver Uso en Geriatría)

-Existen reportes de neuropatías periféricas severas en pacientes que recibieron dosis mayores a las recomendadas. Estas neuropatías pueden ser irreversibles. Los pacientes ancianos son más susceptibles de sufrir neuropatías periféricas (ver Uso en Geriatría)

-Se han reportado reacciones anafilácticas que ocurrieron luego de la administración de cisplatino a pacientes con exposición previa al cisplatino.

- Ototoxicidad acumulativa.

- Cisplatino puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas. Además es mutagénico en el Test de Ames y produce aberraciones cromosómicas en cultivos celulares.

### PRECAUCIONES

#### Monitoreo de los pacientes:

Lo siguiente es especialmente importante en pacientes bajo monitoreo (otras pruebas pueden ser requeridas en algunos pacientes, dependiendo de la condición).

Testeo audiométrico.

Estudio de la función neurológica (recomendado antes de la iniciación de la terapia y a intervalos periódicos durante la terapia).

Urea sanguínea.

Nitrógeno urinario y sérico.

Clearance de creatinina (determinación recomendada antes de la iniciación de la terapia y luego de cada curso de cisplatino para detectar toxicidad renal).

#### Enzimas hepáticas:

Alanina aminotransferasa (ALT [S-GPT]) y aspartato aminotransferasa (AST [S-GOT]) y bilirubina sérica.

Recuento total y diferencial de leucocitos.

Recuento de hematíes, plaquetas y fórmula leucocitaria (determinaciones recomendadas antes de la iniciación de la terapia y a intervalos periódicos durante la terapia, la frecuencia varía de acuerdo al estado clínico, dosis y otros agentes usados concomitantemente).

**Iones séricos y urinarios:** calcio, magnesio, fósforo, y potasio (determinaciones recomendadas a intervalos periódicos durante la terapia).

### EFFECTOS ADVERSOS

**Nota:** varios de estos efectos observados durante la terapia antineoplásica son inevitables y representan la acción farmacológica de las medicaciones. Algunas de éstas (por ejemplo, leucopenia y trombocitopenia son actualmente usadas como indicadores de la efectividad de las medicaciones y el monitoreo de la dosis).

El cisplatino frecuentemente causa toxicidad renal en forma de daño renal agudo, que puede ser detectado inicialmente sólo por pruebas de la función renal.

Los efectos son más pronunciados con dosis de cisplatino mayores a  $50 \text{ mg/m}^2$  de superficie corporal.

**Nefrotoxicidad:** Toxicidad renal ha sido reportada en 28 a 36 % de los pacientes que recibieron una dosis única de  $50 \text{ mg/m}^2$  de cisplatino. La nefrotoxicidad es dosis-dependiente y acumulativa. Es usualmente reversible, pero puede volverse irreversible cuando se administran esquemas de altas dosis o con tratamientos repetidos y puede ocasionalmente ser fatal.

#### Sistema hematológico:

La mielosupresión ocurre en un 25 % a 30% de los pacientes tratados con cisplatino.

Los nadires en plaquetas y leucocitos circulantes ocurren entre los días 18 y 23 (rango 7,5 a 45).

la mayoría de los pacientes se recuperan el día 39 (rango 13 a 62).

La leucopenia y la trombocitopenia son más pronunciadas cuando se administran

FADA PHARMA S.A.  
GUSTAVO DEL CUETO  
APODERADO

FADA PHARMA S.A.  
Sebastián Leandro  
Gerente de Calidad  
Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 14.749





de cisplatino ( $> 50 \text{ mg/m}^2$ ). Anemia (menos de  $12 \text{ g Hb/100 ml}$ ) ocurre en aproximadamente la misma frecuencia y con el mismo tiempo como ocurren la leucopenia y la trombocitopenia. Fiebre e infección han sido reportadas en pacientes con neutropenia.

En adición a la anemia secundaria a mielosupresión, una anemia hemolítica Coombs positiva ha sido reportada en presencia de anemia hemolítica producida por cisplatino.

Un ciclo intenso de tratamiento puede ser acompañado por incremento de la hemólisis y el riesgo debe ser medido por los médicos.

El desarrollo de leucemia aguda coincidiendo con el uso de cisplatino fue raramente reportado en humanos. En estos informes el cisplatino fue generalmente dado en combinación con otros agentes antileucémicos.

Sangrado inusual (trombocitopenia).

Cansancio inusual (anemia).

**Nota:** más pronunciados a altas dosis.

#### **Gastrointestinales:**

- Náuseas severas y vómitos ocurren en la mayoría de los pacientes tratados con cisplatino y ocasionalmente son tan severas que la droga debe ser discontinuada. Náuseas y vómitos usualmente comienzan dentro de un lapso de 1 a 4 hs. después del tratamiento y duran hasta 24 hs. Pueden persistir varios grados de náuseas, vómitos y anorexia hasta una semana después del tratamiento.

Náuseas y vómitos tardíos (comienzo o persistencia 24 horas o más luego de la quimioterapia) han sido observados en pacientes que mostraron un completo control emético el día de la administración de cisplatino.

- Dolor estomacal.

- Diarrea

#### **Ototoxicidad:**

Ototoxicidad ha sido observado en más del 31 % de los pacientes tratados con una sola dosis de  $50 \text{ mg/m}^2$  de cisplatino y se manifiesta con tinnitus y/o pérdida de la audición a altas frecuencias. Puede ocurrir ocasionalmente disminución de la habilidad para escuchar tonos de conversación. Estos efectos pueden ser más severos en pacientes pediátricos.

La pérdida de la audición puede ser unilateral o bilateral y ser más severa y frecuente a dosis repetidas. La ototoxicidad puede ser favorecida con la irradiación craneal previa o simultánea a la administración de cisplatino. Un cuidadoso monitoreo de la audición debe realizarse antes de iniciar el tratamiento o previo a nuevas dosis de cisplatino.

La ototoxicidad puede potenciarse con el uso de otras drogas con potencial nefrotóxico. También se ha reportado toxicidad vestibular.

**Toxicidades vasculares:** el uso de cisplatino en combinación con otros agentes antineoplásicos han reportado ocasionalmente eventos clínicamente heterogéneos que pueden incluir: infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, microangiopatía trombótica (HUS), o arteritis cerebral. Han sido propuestos varios mecanismos para estas complicaciones vasculares. De cualquier manera existen reportes de fenómeno de Raynaud ocurridos en pacientes tratados con la combinación de bleomicina, vinblastina con o sin cisplatino.

Edemas de pies o piernas (nefrototoxicidad, hiperuricemia, nefropatía).

**Disturbios de electrolitos en suero:** hipomagnesemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipokaliemia e hipofosfatemia han sido reportadas en pacientes tratados con cisplatino y están probablemente relacionadas al daño tubular renal. Tetania ha sido reportada ocasionalmente en estos pacientes con hipokaliemia e hipomagnesemia. Generalmente los niveles normales de electrolitos en suero son restaurados por administración suplementaria de electrolitos y la discontinuación del tratamiento.

También ha sido reportado síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética.

**Neurotoxicidad:** se reportó neurotoxicidad usualmente caracterizada por neuropatía periférica. La neuropatía ocurre usualmente después de una terapia prolongada (4 a 7 meses), de cualquier manera los síntomas neurológicos también ocurrieron después de una dosis única. Los síntomas y signos de neuropatía causada por cisplatino usualmente se desarrollaron durante el tratamiento, los síntomas de neuropatía pueden comenzar 3 a 8 semanas después de la última dosis de cisplatino.

La terapia con cisplatino debe ser interrumpida cuando se observan los primeros

FADA PHARMA S.A.  
GUSTAVO DEL CUETO

FADA PHARMA S.A.  
Sebastian Leandro  
Gerente de Calidad  
Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 14.749



cualquier manera la neuropatía puede progresar profundamente luego de detener el tratamiento.

La evidencia preliminar sugiere que la neuropatía periférica puede ser irreversible en algunos pacientes.

**También se reportó:**

- Signo de Lhermitte, mielopatía en la columna dorsal y neuropatía autonómica. Calambres musculares localizados y profundamente dolorosos, contracciones involuntarias del músculo esquelético de aparición repentina y corta duración y usualmente están asociadas en pacientes que estén recibiendo dosis acumulativas de cisplatino relativamente altas y con un avance relativo al estado sintomatológico de la neuropatía periférica.

**Toxicidad Ocular:** se reportó infrecuentemente neuritis óptica, edema de papila y ceguera en pacientes que estén recibiendo dosis estándares recomendadas de cisplatino.

La mejoría y la recuperación total y/o parcial ocurre luego de la discontinuación de la terapia con cisplatino.

Se han descrito visión borrosa y alteraciones en la percepción de los colores las cuales se manifiestan como pérdida en la discriminación de los colores azul y amarillo. En el examen de fondo de ojo se descubre que la pigmentación de la retina es irregular en la zona macular.

**Reacciones Anafilácticas:** fueron reportadas ocasionalmente reacciones anafilácticas, en pacientes previamente tratados con cisplatino. Las reacciones consisten en edema facial, taquicardia e hipotensión durante unos pocos minutos después de la administración de la droga. Estas reacciones pueden ser controladas por la administración intravenosa de epinefrina con corticosteroides y/o antihistamínicos y equipamiento de soporte, la medicación debe estar disponible para tratar dichas complicaciones.

**Hepatotoxicidad:** han sido reportadas elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas especialmente SGOT, bilirrubina, por estar asociadas con la administración de cisplatino a dosis recomendadas.

**Hiperuricemia:** aproximadamente ocurrió con la misma frecuencia que los incrementos en los valores de BUN y creatinina.

Estos incrementos en dichos valores serán más pronunciados cuando se administren dosis más elevadas a los 50 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino, y los niveles pico de ácido úrico generalmente ocurren durante los días 3 y 5 después de la administración de la dosis. La terapia con allopurinol es efectiva para reducir los niveles de ácido úrico en la hiperuricemia.

**Anormalidades en los tests de laboratorio:** pueden evidenciarse durante la segunda semana después de haber recibido una dosis de cisplatino. Concentraciones pico de ácido úrico ocurren después de 3 a 5 días de haber recibido la terapia con dicha medicación.

**Otras reacciones adversas:** otras reacciones adversas que también ocurrieron infrecuentemente fueron: anomalías en la función cardíaca, hipo, elevación de la amilasa sérica y rash, también fueron reportados episodios de alopecia, astenia y deshidratación durante los estudios de post-comercialización.

Ha sido reportada raramente una toxicidad tisular local leve luego de extravasación del cisplatino. La severidad de esta toxicidad está relacionada con la concentración de la solución de cisplatino.

La infusión de soluciones de cisplatino con una concentración mayor a 0.5 mg/ml puede dar como resultado celulitis, fibrosis y necrosis.

**Incidencia de reacciones adversas menos frecuentes:** pérdida del gusto o entumecimiento en dedos de las manos y en los dedos de los pies o en la cara (neuropatía periférica).

Esto indica la necesidad de atención médica, si ocurren después que la medicación fue discontinuada.

Llagas en la boca y en los labios (estomatitis) y pérdida del apetito.

Esto indica la necesidad de atención médica sólo si continúan.

**Nota:** pueden ocurrir después de una dosis única o una terapia prolongada (4 a 7 meses) y pueden ser irreversibles.

Dolor en el lugar de la inyección (extravasación).

Hinchazón de la cara o taquicardia sinusal, reacción anafiláctica.

Visión borrosa o cambio en la percepción para ver los colores (neuritis óptica, papiledema, ceguera).

FADA PHARMA S.A.  
GUSTAVO DEL CUETO  
APODERADO

FADA PHARMA S.A.  
Sebastian Leandro  
Gerente de Calidad  
Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 14.749



**Nota:** son usualmente reversibles después de discontinuar el tratamiento con esta droga.

**Incidencia de reacciones adversas más frecuentes:** (ocurren en la mayoría de los pacientes):  
Náuseas y vómitos severos.

**Nota:** usualmente en el término de 1 a 4 horas después de la administración de una dosis, aparecen episodios de vómitos que pueden persistir durante 24 horas. Los casos de náuseas y anorexia pueden persistir hasta 1 semana. La administración de altas dosis intravenosas de metoclopramida u ondansetron y/o corticoides han demostrado ser útiles en la prevención de náuseas y vómitos severos; de acuerdo a la gravedad de los mismos se podrá requerir la discontinuidad del tratamiento con cisplatino.

### **SOBREDOSIS**

Se debe tener cuidado para prevenir la sobredosis con cisplatino.

La sobredosis aguda con esta droga puede provocar daño hepático, renal, sordera, toxicidad ocular (incluyendo desprendimiento de la retina), mielosupresión significativa, náuseas y vómitos intratables y/o neuritis. La muerte puede ocurrir luego de una sobredosis.

No se conocen antidotos para neutralizar la sobredosis de cisplatino. La hemodiálisis cuando se inicia cuatro horas después de la sobredosis, tiene un leve efecto, removiendo el platino acumulado en el organismo. El manejo de la sobredosis debe incluir medidas terapéuticas de soporte con el objeto de mantener al paciente en un estado clínico adecuado en cualquier período ante la administración de una sobredosis.

**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 Dr. Juan P. Garrahan: Tel (011) 4941-6191/6012.

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel. (011) 4801-5555.

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

### **INFORMACION PARA EL PACIENTE**

Antes de recibir un tratamiento con esta medicación Ud. debe tener en cuenta los siguientes conceptos:

Si está recibiendo otra/s medicación/es informe al médico y respete los horarios de la/s medicación/es.

Es importante tomar abundantes cantidades de líquidos.

Son frecuentes las náuseas y vómitos severos.

Su médico le recomendará una medicación para prevenir y combatir estas molestias.

### **CONSERVACION**

Conservar los envases cerrados a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C. Proteger de la luz.

### **PRESENTACIONES:**

Fada Cisplatino Inyectable Liofilizado x 10 y 50 mg: en envases conteniendo 1 frasco ampolla (\*)

"...Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica..."

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Certificado N° 38.895

Elaborado en Nazarre 3446 Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Laboratorios Fada Pharma

Director Técnico: Jorge Moglia

Tabaré 1641/45 - Capital Federal - Rep. Argentina

Fecha de última revisión 10/2010

(\*) El prospecto para las presentaciones por 100, 500, 1000 frascos ampolla es similar, siendo de uso hospitalario exclusivo

FADA PHARMA S.A.  
GUSTAVO DEL CUETO  
APODERADO

FADA PHARMA S.A.  
Sebastian Leandro  
Gerente de Calidad  
Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 14.749