



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

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

DISPOSICIÓN N° **2481**

BUENOS AIRES, 01 ABR 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011309-14-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada OLIPTINO / OXALIPLATINO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE, OXALIPLATINO 50 mg - 100 mg, aprobada por Certificado N° 49.453.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

MOA. Pp.



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

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

DISPOSICIÓN N° **2481**

Que a fojas 255 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada OLIPTINO / OXALIPLATINO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE, OXALIPLATINO 50 mg - 100 mg, aprobada por Certificado N° 49.453 y Disposición N° 434/01, propiedad de la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., cuyos textos constan de fojas 219 a 230 para los rótulos, de fojas 183 a 218, para los prospectos y de fojas 231 a 254, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 434/01 los rótulos autorizados por las fojas 219, 222, 225 y 228, los prospectos autorizados por las fojas 183 a 194 y la información

MOA
Pp



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

DISPOSICIÓN N° 2481

para el paciente autorizada por las fojas 231 a 238, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.453 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011309-14-7

DISPOSICIÓN N° 2481

Jfs


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

[Handwritten marks]



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **2481** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.453 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: OLIPTINO / OXALIPLATINO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE, OXALIPLATINO 50 mg - 100 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 434/01.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012453-99-0.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 434/01.	Rótulos de fs. 219 a 230, corresponde desglosar fs. 219, 222, 225 y 228. Prospectos de fs. 183 a 218, corresponde desglosar de fs. 183 a 194. Información para el paciente de fs. 231 a 254, corresponde desglosar de fs. 231 a 238.

MAA
10/7



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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., Titular del Certificado de Autorización N° 49.453 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... **01 ABR 2015**

Expediente N° 1-0047-0000-011309-14-7

DISPOSICIÓN N° **2481**

Jfs


Ing. **ROGELIO LOPEZ**
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

MPA
Rg.

PROYECTO DE ESTUCHE
OLIPTINO
OXALIPLATINO 100 mg

2481^ª

01 ABR 2015



OLIPTINO

OXALIPLATINO 100 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de oxaliplatino 100 mg contiene:
Oxaliplatino 100 mg
Excipientes: lactosa monohidratada

Contenido: 1 frasco ampolla

Conservación: Conservar a temperatura ambiente menor de 25 °C

Indicaciones, posología y otras informaciones: ver prospecto adjunto

Todo medicamento debe permanecer alejado de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 49.453

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

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

Lote:

Venc:

MOA

**PROYECTO DE ESTUCHE
OLIPTINO
OXALIPLATINO 50 mg**

219



OLIPTINO

OXALIPLATINO 50 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de oxaliplatino 50 mg contiene:

Oxaliplatino 50 mg

Excipientes: lactosa monohidratada

Contenido: 1 frasco ampolla

Conservación: Conservar a temperatura ambiente menor de 25 °C

Indicaciones, posología y otras informaciones: ver prospecto adjunto

Todo medicamento debe permanecer alejado de los niños.

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

Certificado N°: 49.453

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

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

Lote:

Venc:

1002

2481



PROYECTO DE PROSPECTO OLIPTINO

OLIPTINO

OXALIPLATINO 50 mg

OXALIPLATINO 100 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de oxaliplatino 50 mg contiene:

Oxaliplatino 50 mg

Excipientes: lactosa monohidratada

Cada frasco ampolla de oxaliplatino 100 mg contiene:

Oxaliplatino 100 mg

Excipientes: lactosa monohidratada

INDICACIONES

Oxaliplatino, en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) y ácido folínico (AF), está indicado para:

- Tratamiento adyuvante de cáncer de colon en estadio III (estadio C de Duke) tras la resección completa del tumor primario.
- Tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

SÓLO PARA ADULTOS

La dosis recomendada de oxaliplatino para el tratamiento adyuvante es de 85 mg/m² por vía intravenosa, administrada cada 2 semanas durante 12 ciclos (6 meses).

La dosis recomendada de oxaliplatino en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico es de 85 mg/m² por vía intravenosa, repetida cada 2 semanas.

La dosis deberá ajustarse en función de la tolerancia al fármaco.

Oxaliplatino siempre debe ser administrado antes de las fluoropirimidinas (esto es, 5-FU).

Oxaliplatino se administra en forma de perfusión intravenosa de 2 a 6 horas de duración, en 250-500 ml de una solución de glucosa de 50 mg/ml (al 5%), obteniendo así una concentración entre 0,20 mg/ml y 0,70 mg/ml.

En la práctica clínica, la concentración más elevada para una dosis de oxaliplatino de 85 mg/m² es de 0,70 mg/ml.

Oxaliplatino ha sido utilizado principalmente en combinación con 5-fluorouracilo en régimen de perfusión continua. Para el régimen quincenal de tratamiento, se usa 5-fluorouracilo en bolo y perfusión continua.

Poblaciones de riesgo:

- Insuficiencia renal:

Oxaliplatino no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

En pacientes con insuficiencia renal moderada, se puede iniciar el tratamiento con la dosis normalmente recomendada. No es necesario ajustar la dosis a los pacientes con disfunción renal leve.

HOA

- Insuficiencia hepática:

En un estudio en fase I que incluía pacientes con distintos niveles de insuficiencia hepática, la frecuencia y gravedad de los trastornos hepatobiliares parecían estar relacionadas con la progresión de la enfermedad y con las pruebas basales de función hepática alterada. Durante la fase de desarrollo clínico no se efectuó un ajuste de dosis específico en los pacientes con alteraciones en las pruebas de función hepática.

- Ancianos:

No se observó un incremento de los efectos tóxicos graves cuando oxaliplatino fue utilizado como agente único o en combinación con 5-fluorouracilo en pacientes mayores de 65 años. Por tanto, no se requiere ninguna adaptación específica de la dosis en pacientes ancianos.

Forma de administración:

Oxaliplatino se administra en perfusión intravenosa.

La administración del oxaliplatino no requiere hiperhidratación.

Oxaliplatino, diluido en 250 - 500 ml de solución de glucosa al 5% para administrar una concentración no inferior a 0,2 mg/ml, se perfundirá bien por vía venosa central, bien por vía venosa periférica, durante 2-6 horas. La perfusión de oxaliplatino debe preceder siempre a la administración de 5-fluorouracilo.

En caso de extravasación, se debe interrumpir inmediatamente la administración.

Instrucciones de uso:

Antes de usarse, oxaliplatino tiene que ser reconstituido y posteriormente diluido. Únicamente deben utilizarse en la reconstitución y posterior dilución del producto liofilizado los diluyentes recomendados.

CONTRAINDICACIONES

Oxaliplatino está contraindicado en pacientes que:

- tienen hipersensibilidad a oxaliplatino o a alguno de los excipientes.
- están en periodo de lactancia.
- tienen mielosupresión antes del empezar el primer ciclo de tratamiento, evidenciada por neutrófilos $< 2 \times 10^9/l$ y/o un recuento plaquetario $< 100 \times 10^9/l$.
- tienen neuropatía periférica sensitiva con deterioro funcional antes de comenzar el primer ciclo del tratamiento.
- tienen insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

La utilización de oxaliplatino deberá restringirse a las unidades especializadas de oncología y debe ser administrado bajo la supervisión de un oncólogo clínico con experiencia.

Debido a la escasa información disponible acerca de la seguridad de su uso en pacientes con insuficiencia renal moderada, la administración debe considerarse solamente después de efectuar una minuciosa evaluación del beneficio/riesgo para el paciente. En esta situación, la función renal debe ser monitorizada estrechamente y la dosis ajustada en función de la toxicidad.

Es necesario vigilar a los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a los compuestos de platino con el fin de detectar posibles síntomas de alergia. En caso de aparición de manifestaciones de tipo anafiláctico a oxaliplatino, se interrumpirá inmediatamente la perfusión y se emprenderá un tratamiento sintomático apropiado. La re-administración de oxaliplatino está contraindicada en estos pacientes.

En caso de producirse una extravasación de oxaliplatino, se debe interrumpir inmediatamente la perfusión y aplicar un tratamiento sintomático local.

Es preciso monitorizar cuidadosamente los efectos tóxicos neurológicos de oxaliplatino,



especialmente si se administra conjuntamente con otros medicamentos que presenten una toxicidad neurológica propia. Deberá practicarse un examen neurológico antes de cada administración y después, periódicamente.

Los pacientes que desarrollen disestesia laringofaríngea aguda durante la perfusión o en las 2 horas siguientes a ésta, deberán recibir la siguiente perfusión de oxaliplatino transcurridas 6 horas.

En caso de aparición de síntomas neurológicos (parestesias, disestесias), se recomienda el siguiente ajuste de la dosis de oxaliplatino basado en la duración y la gravedad de dichos síntomas:

- Si los síntomas duran más de siete días y son dolorosos, la dosis siguiente de oxaliplatino se reducirá de 85 a 65 mg/m² (tratamiento del cáncer metastásico) o a 75 mg/m² (tratamiento adyuvante).
- Si la parestesia sin deterioro funcional persiste hasta el siguiente ciclo, la siguiente dosis de oxaliplatino se reducirá de 85 a 65 mg/m² (tratamiento del cáncer metastásico) o a 75 mg/m² (tratamiento adyuvante).
- Si la parestesia con deterioro funcional persiste hasta el siguiente ciclo, se interrumpirá el tratamiento.
- Si se constata una mejoría en los síntomas al interrumpir el tratamiento, podrá considerarse la reanudación del mismo.

Los pacientes deben ser informados de la posibilidad de sufrir síntomas persistentes de neuropatía sensitiva periférica después de finalizar el tratamiento. Las parestesias moderadas localizadas o las parestesias que pueden interferir con las actividades funcionales del paciente pueden llegar a persistir hasta 3 años después de finalizar el tratamiento adyuvante.

La toxicidad gastrointestinal, que se manifiesta en forma de náuseas y vómitos, justifica un tratamiento antiemético profiláctico y/o curativo.

La presencia de diarrea/vómitos severos puede provocar ileo paralítico, obstrucción gastrointestinal, deshidratación, hipocalcemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal, especialmente cuando el oxaliplatino se combina con 5-fluorouracilo.

Si aparece toxicidad hematológica (neutrófilos <1,5 x 10⁹/l o plaquetas <50 x 10⁹/l), la administración del siguiente ciclo de tratamiento se pospondrá hasta que los valores hematológicos vuelvan a niveles aceptables. Se debe efectuar un recuento sanguíneo completo con recuento diferencial de leucocitos antes del inicio del tratamiento y antes de cada nuevo ciclo de tratamiento.

Los pacientes deben ser debidamente informados del riesgo de presentar diarrea/vómitos, mucositis/estomatitis y neutropenia tras la administración de oxaliplatino y 5-fluorouracilo, de manera que puedan contactar urgentemente con su médico prescriptor para que éste tome las medidas oportunas.

Si aparece mucositis/estomatitis, con o sin neutropenia, el tratamiento siguiente se retrasará hasta la recuperación de la mucositis/estomatitis en un grado 1 o menos y/o hasta que el valor de neutrófilos sea $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Cuando oxaliplatino se administra con 5-fluorouracilo (con o sin ácido folínico), la toxicidad propia del 5-fluorouracilo dará lugar a los ajustes de dosis habitualmente recomendados para este producto.

Si aparece diarrea de grado 4 (OMS), neutropenia de grado 3-4 (neutrófilos < 1,0 x 10⁹/l) o



trombocitopenia de grado 3-4 (plaquetas $< 50 \times 10^9/l$), la dosis de oxaliplatino se reducirá de 85 mg/m^2 a 65 mg/m^2 (tratamiento del cáncer metastásico) o a 75 mg/m^2 (tratamiento adyuvante), además de reducir la dosis de 5-fluorouracilo.

En el caso de síntomas respiratorios no explicables, tales como tos no productiva, disnea, infiltrados pulmonares radiológicos o crepitantes, se debe suspender el tratamiento con oxaliplatino hasta que posteriores exploraciones permitan descartar una enfermedad pulmonar intersticial.

En caso de que los resultados de las pruebas de función hepática sean anormales o que los resultados de hipertensión portal no sean resultado de un cáncer hepático, debe considerarse que puede deberse a casos muy raros de trastornos hepáticos vasculares inducidos por otros medicamentos.

En estudios preclínicos se observaron efectos genotóxicos con oxaliplatino. Por tanto, se aconseja a los hombres que se estén tratando con oxaliplatino que no sean padres hasta 6 meses después del tratamiento y que pidan consejo sobre la conservación del espermatozoide antes del tratamiento debido a la posibilidad de esterilidad por el tratamiento con oxaliplatino, la cual puede ser irreversible.

Las mujeres no deben quedar embarazadas durante el tratamiento con oxaliplatino y deben usar un método anticonceptivo efectivo.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

En aquellos pacientes que recibieron una dosis única de 85 mg/m^2 de oxaliplatino inmediatamente antes de la administración de 5-fluorouracilo, no se observó ninguna modificación en el grado de exposición a 5-fluorouracilo.

In vitro, no se ha observado desplazamiento significativo de la fijación de oxaliplatino a las proteínas plasmáticas con los siguientes fármacos: eritromicina, salicilatos, granisetron, paclitaxel y valproato sódico.

Embarazo y lactancia

Hasta la fecha, no hay información disponible sobre la seguridad del empleo de oxaliplatino en mujeres embarazadas. Se ha observado una toxicidad reproductiva en estudios animales. Consecuentemente, oxaliplatino no está recomendado durante el embarazo, ni en mujeres en edad de procrear que no usen medidas anticonceptivas.

El uso de oxaliplatino sólo se debe considerar, tras informar adecuadamente a la paciente sobre el riesgo que implica para el feto y habiendo obtenido su consentimiento.

Se deben adoptar medidas anticonceptivas adecuadas durante y tras el cese del tratamiento durante 4 meses para mujeres y de 6 meses para los hombres.

No se ha estudiado la excreción de oxaliplatino en la leche materna. La lactancia está contraindicada durante el tratamiento con oxaliplatino.

Oxaliplatino puede tener efecto sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, el tratamiento con oxaliplatino puede producir un aumento del riesgo padecer mareos, náuseas y vómitos, y otros síntomas neurológicos que pueden afectar a la forma de andar y al equilibrio y tener una ligera o moderada influencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

2481



REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes observadas de oxaliplatino en asociación con 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF) fueron gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos y mucositis), hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) y neurológicas (neuropatía periférica sensorial aguda y por dosis acumuladas). En general, estas reacciones adversas fueron más frecuentes y graves con la asociación de oxaliplatino y 5-FU/AF que en el caso del 5-FU/AF solo.

Las frecuencias descritas en la tabla siguiente han sido extraídas de estudios clínicos realizados en el tratamiento del cáncer metastásico y tratamiento adyuvante (que han incluido a 416 y 1.108 pacientes respectivamente en los grupos de tratamiento de oxaliplatino + 5-FU/AF) y de los datos post-comercialización.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia: Muy frecuentes ($>1/10$), Frecuentes ($>1/100$, $\leq 1/10$), Poco frecuentes ($>1/1.000$, $\leq 1/100$), Raras ($>1/10.000$, $\leq 1/1.000$), Muy raras ($\leq 1/10.000$), desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos de los que se dispone).

Después de la tabla, se ofrecen más datos.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros
Trastornos infecciosos e infestaciones	- Infecciones	-Rinitis -Infecciones del tracto respiratorio superior -Neutropenia febril, sepsis neutropénica			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	-Anemia -Neutropenia -Trombocitopenia -Leucopenia -Linfopenia			-Trombocitopenia -inmunoalérgica, -anemia hemolítica	
Trastornos del sistema inmunológico	- Alergia/reacciones alérgicas				
Trastornos metabólicos y nutricionales	- Anorexia - Glucemia alterada - Hipokalemia -Natremia alterada	-Deshidratación	-Acidosis metabólica		
Trastornos psiquiátricos		-Depresión -Insomnio	-Nerviosismo		



Trastornos del sistema nervioso	-Neuropatía periférica sensorial -Alteraciones sensoriales -Alteraciones del gusto -Dolor de cabeza	-Mareos -Neuritis motora -Meningitis		-Disartria	
Trastornos visuales		-Conjuntivitis -Alteraciones de la visión		- Fallo transitorio de la agudeza visual -Alteraciones del campo visual -Neuritis óptica	
Trastornos del oído y del laberinto			-Ototoxicidad	-Sordera	
Trastornos vasculares	- Epistaxis	-Hemorragia -Rubor -Tromboflebitis profunda			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	- Disnea -Tos	-Embolia pulmonar -Hipo		-Enfermedad intersticial pulmonar -Fibrosis pulmonar **	
Trastornos gastrointestinales	- Náuseas - Diarrea - Vómitos - Estomatitis/ Mucositis - Dolor abdominal - Estreñimiento	-Dispepsia -Reflujo gastroesofágico -Hemorragia rectal	-Íleo -Obstrucción intestinal	-Colitis incluyendo diarrea producida por Clostridium difficile	

Trastornos hepato-biliares					- Síndrome de obstrucción hepática sinusoidal, también conocido como enfermedad venoso oclusiva del hígado, o manifestaciones patológicas relacionadas con tal trastorno hepático, incluyendo peliosis hepática, hiperplasia nodular regenerativa, fibrosis perisinusoidal. Las manifestaciones clínicas pueden ser hipertensión portal y/o aumento de las transaminasas.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	-Alteraciones de la piel - Alopecia	-Exfoliación de la piel (ej. síndrome de manos y pies) -Rash eritematoso -Rash -Aumento de la sudoración -Alteraciones de las uñas			
Trastornos Musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	-Dolor de espalda	-Artralgia -Dolor de huesos			
Trastornos renales y urinarios		-Disuria -Frecuencia de micción alterada -Hematuria			-Nefropatía túbulo intersticial aguda dando lugar a fallo renal agudo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	-Fatiga -Fiebre++ -Astenia -Dolor -Reacciones en el lugar de administración +++				

Investigaciones	-Aumento de las enzimas hepáticas -Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre -Aumento de la bilirubina en sangre -Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre -Aumento de peso (tratamiento adyuvante)	-Aumento de la creatinina en sangre -Disminución de peso (tratamiento metastásico)			
-----------------	--	---	--	--	--

+Reacciones alérgicas frecuentes tales como exantema cutáneo (especialmente urticaria), conjuntivitis, rinitis. Reacciones anafilácticas frecuentes, incluyendo broncoespasmo, sensación de dolor torácico, angioedema, hipotensión y shock anafiláctico.

++Fiebre muy frecuente, escalofríos (temblores), ya sea de origen infeccioso (con o sin neutropenia febril) o fiebre aislada de origen inmunológico.

+++Se han observado reacciones secundarias a la inyección que incluyen dolor local, enrojecimiento, hinchazón y trombosis. La extravasación puede dar lugar a dolor e inflamación locales que pueden ser graves y provocar complicaciones incluyendo necrosis, especialmente cuando el oxaliplatino se perfunde a través de una vena periférica

Sistema nervioso:

La dosis tóxica limitante de oxaliplatino es neurológica. Esto conlleva una neuropatía periférica sensitiva caracterizada por disestesias y/o parestesias de las extremidades, con o sin calambres, a menudo exacerbadas por el frío. Estos síntomas aparecen hasta en un 95% de los pacientes tratados. La duración de los síntomas, que suelen disminuir entre los ciclos de tratamiento, aumenta con el número de ciclos.

La aparición de dolores y/o deterioro funcional conlleva, según la duración de los síntomas, un ajuste de dosis o incluso la interrupción del tratamiento.

Dicho deterioro funcional, que incluye dificultad de ejecución de movimientos delicados, es posiblemente consecuencia de alteraciones sensitivas. El riesgo de aparición de síntomas persistentes es, en el caso de una dosis acumulada de 850 mg/m² (10 ciclos), de aproximadamente el 10 % y el 20 % para una dosis acumulada de 1.020 mg/m² (12 ciclos).

En la mayoría de los casos, los signos y síntomas neurológicos mejoran o remiten totalmente tras la interrupción del tratamiento. En el tratamiento coadyuvante para cáncer de colon, 6 meses después de la finalización del tratamiento, el 87 % de los pacientes no manifestaba síntomas o éstos eran leves. Después de hasta 3 años de seguimiento, alrededor del 3% de los pacientes presentaba o bien parestesias localizadas persistentes de intensidad moderada (2,3%) o bien parestesias que podían interferir con las actividades funcionales (0,5%).

Se han comunicado manifestaciones agudas neurosensoriales. Dichas manifestaciones comienzan en las horas siguientes a la administración y a menudo se producen como consecuencia de la exposición al frío. Normalmente se presentan como parestesias transitorias, disestesias e hipoestesias. También como síndrome agudo de disestesia



faringolaríngea, cuya incidencia estimada es del 1% al 2% de los pacientes, se caracteriza por sensaciones subjetivas de disfagia o de disnea/sensación de sofoco, sin que se observen evidencias objetivos de dificultad respiratoria (ausencia de cianosis o hipoxia) ni de laringoespasma o broncoespasma (ausencia de estridor o sibilancias). Aunque se han administrado antihistamínicos y broncodilatadores en estos casos, los síntomas revierten rápidamente incluso en ausencia de tratamiento. La prolongación del tiempo de perfusión ayuda a reducir la incidencia de este síndrome. Ocasionalmente se han observado otros síntomas que incluyen espasmos en la mandíbula/ espasmos musculares/ contracciones musculares involuntarias/ crispamiento muscular/mioclonos, coordinación anormal/ forma de andar anormal/ataxia/trastornos del equilibrio, opresión en la garganta o en el pecho/presión/malestar/dolor. Además, pueden asociarse disfunciones del nervio craneal, o incluso ocurrir casos aislados como ptosis, diplopía, afonía/disfonía/ronquera, algunas veces descritas como parálisis de las cuerdas vocales, sensación anormal de la lengua o disartria, algunas veces descrita como afasia, neuralgia trigeminal/dolor facial/dolor ocular, disminución de la agudeza visual, alteración del campo visual.

Durante el tratamiento con oxaliplatino, se han comunicado otros síntomas neurológicos tales como disartria, pérdida de los reflejos tendinosos profundos y signo de Lhermitte. También se han comunicado casos aislados de neuritis óptica.

SOBREDOSIS

No existe un antídoto conocido para oxaliplatino. En caso de una sobredosis, puede esperarse la exacerbación de las reacciones adversas. Debe iniciarse la monitorización de los parámetros hematológicos y administrar un tratamiento sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 y 0800 444 8694

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

FARMACODINAMIA

Grupo Farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos, compuestos de platino. Código ATC: L01XA 03.

Oxaliplatino es un fármaco antineoplásico perteneciente a una nueva clase de compuestos de platino en los que el átomo de platino está formando un complejo con un 1,2-diaminociclohexano (DACH) y un grupo oxalato.

Oxaliplatino es un enantiómero único, el (SP-4-2)-[(1R,2R)-ciclohexano-1,2-diamina-kN, kN] [etanodioato(2-)-kO1, kO2] platino.

Oxaliplatino muestra un amplio espectro de actividad citotóxica *in vitro* y de actividad antitumoral *in vivo* en diversos sistemas tumorales modelo, incluyendo modelos de cáncer colorrectal en humanos. Oxaliplatino demuestra también actividad *in vitro* e *in vivo* en diversos modelos resistentes al cisplatino.

Se ha observado una acción citotóxica sinérgica con el 5-fluorouracilo *in vitro* e *in vivo*.

Los estudios acerca del mecanismo de acción de oxaliplatino, aún cuando éste no se ha elucidado del todo, muestran que los derivados acuosos resultantes de la biotransformación de oxaliplatino interaccionan con el ADN formando puentes cruzados intra e intercatenarios que entrañan una interrupción de la síntesis de ADN, causante de la actividad citotóxica y antitumoral.

2457



FARMACOCINÉTICA

Los parámetros farmacocinéticos de los compuestos individuales activos no se han determinado. Los parámetros farmacocinéticos del ultrafiltrado de platino, que representa una mezcla de todos los no ligados, especies de platino activas y no activas, siguiendo a una perfusión de oxaliplatino de 2 horas a 130 mg/m² cada tres semanas durante 1 a 5 ciclos, y de oxaliplatino en dosis de 85 mg/m² cada dos semanas durante 1 a 3 ciclos, son como sigue:

Resumen de las estimaciones de los Parámetros Farmacocinéticos del Platino en un ultrafiltrado tras dosis múltiples de oxaliplatino en dosis de 85 mg/m² cada dos semanas o a 130 mg/m² cada tres semanas

Dosis	C _{max} (µg/ml)	AUC ₀₋₄₈ (µg·h/ml)	AUC (µg·h/ml)	t _{1/2α} (h)	t _{1/2β} (h)	t _{1/2γ} (h)	V _{ss} (l)	CI (l/h)
85 mg/m²								
Media	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
DE	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m²								
Media	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
DE	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Los valores medios de AUC₀₋₄₈ y de la C_{máx} se calcularon en el Ciclo 3 (85 mg/m²) o en el Ciclo 5 (130 mg/m²).

Los valores medios de AUC, V_{ss}, CI y el CIR₀₋₄₈ se calcularon en el Ciclo 1.

Los valores de C_{final}, C_{máx}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} y CI se determinaron mediante análisis no compartimentales.

Los valores de t_{1/2α}, t_{1/2β} y t_{1/2γ} se determinaron mediante análisis compartimentales (Ciclos 1-3 combinados).

Al final de una perfusión de 2 horas, el 15% del platino administrado se encuentra en la circulación sistémica y el 85% restante se está distribuyendo rápidamente por los tejidos o eliminando por la orina. La unión irreversible a los hematíes y al plasma da lugar a semividas que están próximas al proceso de renovación natural de los hematíes y la seroalbúmina. No se observó una acumulación en el ultrafiltrado plasmático tras la administración de dosis de 85 mg/m² cada dos semanas o de 130 mg/m² cada tres semanas y en esta matriz el estado estable se alcanzó en el ciclo 1. La variabilidad inter e intraindividual es generalmente baja.

Se considera que la biotransformación in vitro se debe a un proceso de degradación no enzimática y no hay datos que indiquen que el anillo diaminociclohexano (DACH) sufra un metabolismo mediado por el citocromo P450.

Oxaliplatino sufre una extensa biotransformación en los pacientes y al finalizar una perfusión de 2 horas de duración no se detectó fármaco inalterado en el ultrafiltrado plasmático. Se han identificado en la circulación sistémica varios productos citotóxicos resultado de la biotransformación, incluidas las formas de platino monocloro-, dicloro- y diacuo-DACH, junto con varios conjugados inactivos en momentos de evaluación posteriores.

El platino se excreta predominantemente por la orina y se elimina fundamentalmente en las 48 horas siguientes a la administración.

Al quinto día, se recuperó aproximadamente el 54% de la dosis total en la orina y <3% en las heces.

En la insuficiencia renal, se observó una disminución significativa del aclaramiento, de 17,6 ± 2,18 l/h a 9,95 ± 1,91 l/h, junto con un descenso estadísticamente significativo del volumen de distribución, de 330 ± 40,9 a 241 ± 36,1 l. No se ha evaluado el efecto de la insuficiencia renal grave sobre el aclaramiento del plasma.

100



INCOMPATIBILIDADES

A falta de estudios de compatibilidad, el medicamento reconstituido y diluido no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma bolsa de perfusión o línea de perfusión. Oxaliplatino puede ser coadministrado con ácido folínico vía una línea en Y.

NO mezclar con soluciones o medicamentos alcalinos, en particular 5-fluorouracilo, preparaciones de ácido folínico que contengan trometamol como excipiente y sales de trometamol de otros medicamentos. Los medicamentos alcalinos o sus soluciones pueden afectar adversamente la estabilidad de oxaliplatino.

-NO diluir oxaliplatino con solución salina u otras soluciones que contengan iones cloruro (incluido cloruro de calcio, de potasio o de sodio)

-NO mezclar con otros medicamentos en la misma bolsa de perfusión o línea de perfusión las instrucciones para la administración simultánea con ácido folínico)

-NO usar equipos de inyección que contengan aluminio.

Reconstitución de la solución

-Para reconstituir la solución se debe emplear agua para inyectables o solución de glucosa al 5%.

-Para un vial de 50 mg: añada 10 ml de disolvente para obtener una concentración de 5 mg de oxaliplatino/ml.

-Para un vial de 100 mg: añada 20 ml de disolvente para obtener una concentración de 5 mg de oxaliplatino/ml.

Desde el punto de vista microbiológico y químico, la solución reconstituida debe diluirse inmediatamente con solución de glucosa al 5 %.

Antes de usar, inspeccionar visualmente. Sólo se deben usar las soluciones de aspecto claro que no contengan partículas.

Este medicamento es para un solo uso. Se debe desechar todo resto de solución no utilizada.

Dilución antes de la perfusión

Extraiga la cantidad necesaria de solución concentrada reconstituida del vial o viales y dilúyala con 250 a 500 ml de solución de glucosa al 5% a fin de obtener una concentración de oxaliplatino entre no menos de 0,20 mg/ml. Administre la solución mediante perfusión IV.

Se ha demostrado que la solución es química y físicamente estable durante 24 h a 2-8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, esta preparación para perfusión se debería utilizar de forma inmediata. De no ser así, los tiempos de conservación durante el uso y las condiciones previas al mismo son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían exceder las 24 h a 2-8°C a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Este medicamento es para un solo uso. Se debe desechar todo resto de solución no utilizada. Para la dilución **NUNCA** use soluciones de cloruro sódico o soluciones conteniendo cloruros.

Perfusión

La administración de oxaliplatino no requiere prehidratación.

El oxaliplatino diluido en 250 ml a 500 ml de solución de glucosa al 5% para administrar una concentración no inferior a 0,2 mg/ml, debe perfundirse por vía venosa periférica o venosa central, durante 2 a 6 horas. Cuando se administre el oxaliplatino con 5-fluorouracilo, la perfusión de oxaliplatino debe preceder a la de 5-fluorouracilo.

Eliminación

381



Todo producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con disposiciones locales para los agentes citotóxicos.

Restos del medicamento así como de materiales que se han utilizado para la reconstitución, para la dilución y administración deben destruirse de acuerdo a los procedimientos establecidos en el hospital para agentes citotóxicos, teniendo en cuenta los requerimientos legales para la eliminación de residuos peligrosos.

PRESENTACIONES

Cada estuche conteniendo un frasco ampolla de Oxaliplatino IMA de 50 mg.
Cada estuche conteniendo un frasco ampolla de Oxaliplatino IMA de 100 mg.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor de 25 °C.

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

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 49.453

Fecha de la última revisión: Julio 2014

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

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

1102

2739



**PROYECTO DE PROSPECTO
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

OLIPTINO

OXALIPLATINO 50 mg

OXALIPLATINO 100 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es oxaliplatino y para qué se utiliza
2. Antes de que se le administre oxaliplatino
3. Cómo se administra oxaliplatino
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de oxaliplatino

1. QUÉ ES OXALIPLATINO Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Oxaliplatino se usa para el tratamiento del cáncer de intestino grueso (tratamiento del cáncer de colon de grado 3 tras una resección del tumor primario, cáncer metastático de colon y recto). Oxaliplatino se usa en combinación con otros medicamentos anticancerosos llamados 5-fluorouracilo y ácido folínico.

Oxaliplatino pertenece al grupo terapéutico de agentes antineoplásicos o anticancerosos que contienen platino en su estructura.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR OXALIPLATINO

No use Oxaliplatino si:

- es alérgico (hipersensible) a oxaliplatino o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento
- está dando el pecho
- tiene un número reducido de células sanguíneas
- presenta sensación de hormigueo o de adormecimiento en los dedos de las manos y/o de los pies o tiene dificultades a la hora de realizar tareas delicadas, tales como abotonar una prenda
- padece problemas graves de riñón

Si usted está embarazada o planeando estarlo, es muy importante que comente esto con su médico antes de recibir cualquier tratamiento.

Tenga especial cuidado con oxliplatino si:

- ha sufrido con anterioridad una reacción alérgica a algún medicamento que contenga platino, como carboplatino o cisplatino
- padece problemas de riñón de gravedad moderada
- sus contajes de células sanguíneas son demasiado bajos tras las primeras perfusiones de oxaliplatino. Su médico le tomará regularmente muestras sanguíneas para comprobar que

2481



tiene suficientes células

- ha aparecido una sensación anormal desagradable aguda en la parte baja de la faringe
- se detecta una función hepática anormal o aumento de la presión en la vena porta (en el hígado)
- observa síntomas de lesión nerviosa. Su médico le realizará controles neurológicos regulares. Si nota síntomas neurológicos, como debilidad, entumecimiento, trastornos de los sentidos o del sabor, informe a su médico, en especial si ellos son molestos y/o duran más de 7 días. Estos efectos a menudo son provocados por la exposición al frío. Los síntomas de lesión nerviosa pueden persistir tras el final del tratamiento.
- puede que antes y/o durante el tratamiento con oxaliplatino se le administren medicamentos especiales para prevenir y/o tratar los vómitos.

Informe inmediatamente a su médico si:

- observa hematomas anormales, sangrado o signos de infección como dolor de garganta y temperatura elevada.
- presenta diarrea y/o vómitos graves
- presenta llagas en los labios o úlceras en la boca (estomatitis/ mucositis)
- presenta síntomas en los pulmones o respiratorios inesperados como tos no productiva, dificultad respiratoria
- si la aguja sale fuera o se suelta, o la solución toca los tejidos, fuera de la vena (puede sentir molestias o dolor)

Toma de otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

No debe utilizar oxaliplatino durante el embarazo a menos que esté claramente indicado por su médico.

Usted no debe quedarse embarazada durante el tratamiento con oxaliplatino, debe usar un método anticonceptivo eficaz. Si se quedase embarazada durante el tratamiento, debe avisar inmediatamente a su médico. Debe tomar medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento y 4 meses después de terminado el mismo en las mujeres y 6 meses para los hombres.

No debe dar el pecho mientras está siendo tratada con oxaliplatino.

Oxaliplatino puede producir infertilidad que puede ser irreversible. Se aconseja a los hombres que se estén tratando con oxaliplatino que no tengan hijos hasta 6 meses después del tratamiento y que pidan consejo sobre la conservación del esperma antes del tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni utilice herramientas o máquinas dado que el tratamiento con oxaliplatino puede producir un aumento del riesgo de mareos, náuseas y vómitos u otros síntomas neurológicos que pueden tener una influencia en dichas habilidades.

3. CÓMO USAR OXALIPLATINO

Oxaliplatino sólo se debe usar en unidades especializadas en el tratamiento del cáncer y se debe administrar bajo la supervisión de un especialista en el tratamiento del cáncer.

La inyección se prepara mezclando la solución inyectable concentrada con solución de glucosa de 50 mg/ml (5%). Normalmente se utilizan aproximadamente 250 ml de la solución de glucosa. Oxaliplatino debe ser preparada en un área especial antes de que el médico o enfermera se la

MOA



administre.

La dosis de oxaliplatino se basa en su área de superficie corporal, que se calcula a partir de su peso y la estatura. La duración del tratamiento debe ser determinada por su médico. Su tratamiento durará un máximo de 6 meses cuando se usa después de la resección completa de su tumor.

Oxaliplatino sólo se puede usar en adultos.

La dosis normal para los pacientes adultos, incluidos los ancianos, es:

85 mg/m² de superficie corporal una vez cada 2 semanas, antes de la perfusión de otros medicamentos anticancerosos.

La dosis administrada también dependerá de los resultados de los análisis de sangre y de si usted ha sufrido con anterioridad efectos adversos como consecuencia de la administración de oxaliplatino.

Oxaliplatino se administra solamente mediante inyección en una vena a lo largo de un intervalo de 2 a 6 horas.

La aguja debe permanecer en la vena mientras se administra el medicamento. Si la aguja se sale o se suelta, o la solución alcanza a los tejidos fuera de la vena (puede notar molestias o dolor) avise inmediatamente a su médico o enfermera.

Si usa más oxaliplatino del que debiera:

Su médico se asegurará de que le administren la dosis correcta para su condición. En caso de sobredosis, puede experimentar un aumento de los efectos adversos. Su médico puede darle tratamiento sintomático para estos efectos adversos.

Si olvidó usar oxaliplatino:

Es necesario que oxaliplatino se administre según un esquema fijo. Asegúrese de asistir a todas las citas. Si omite una dosis, debe comentarlo con su médico. Su médico decidirá cuándo se le deberá administrar la próxima dosis de oxaliplatino.

Si interrumpe el tratamiento con oxaliplatino:

Interrumpiendo su tratamiento con oxaliplatino puede parar el efecto sobre el crecimiento del tumor. No interrumpa el tratamiento con oxaliplatino a menos que lo haya comentado con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, oxaliplatino puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si usted experimenta cualquier efecto adverso, es importante que se lo comunique a su médico antes del siguiente ciclo. Informe inmediatamente a su médico, si experimenta:

- algún amoratamiento anormal,
- hemorragias, o
- signos de infección, tales como inflamación de garganta y fiebre elevada.

MOA

En la siguiente tabla, las frecuencias se definen siguiendo la siguiente convención:

Muy frecuentes	en más de 1 de cada 10 pacientes
Frecuentes	en más de 1 de cada 100 pacientes, pero menos de 1 de cada 10 pacientes
Poco frecuentes	en más de 1 de cada 1.000 pacientes, pero menos de 1 de cada 100 pacientes
Raros	en más de 1 de cada 10.000 pacientes, pero menos de 1 de cada 1.000 pacientes
Muy raros	en menos de 1 de cada 10.000 pacientes, incluyendo informes aislados

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes:

-aumento del riesgo de infecciones (debido a la reducción de glóbulos blancos)

Frecuentes:

-nariz mucosa (rinitis),
 -infección del tracto respiratorio superior,
 -anormalidades sanguíneas (deficiencia de glóbulos blancos) acompañadas de un aumento en la susceptibilidad a las infecciones (neutropenia febril/sepsis neutropénica)

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Muy frecuentes:

-Anemia,
 -deficiencia de glóbulos blancos acompañada por un aumento en la susceptibilidad a las infecciones (neutropenia),
 -disminución del número de plaquetas lo que aumenta el riesgo de sangrado y de hematomas (trombocitopenia),
 -deficiencia de glóbulos blancos acompañada por un aumento en la susceptibilidad a las infecciones (leucopenia o linfopenia)

Raros:

-disminución del número de plaquetas con anomalía en el sangrado y hematomas (trombocitopenia inmunoalérgica),
 -anemia como resultado por una destrucción excesiva de la sangre (anemia hemolítica).

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes:

La hipersensibilidad a ciertas sustancias puede estar acompañada por síntomas como ojos llorosos, nariz mucosa, eritema cutáneo u opresión en el pecho (alergia/reacción alérgica), shock anafiláctico.

Debe acudir inmediatamente a su médico si experimenta síntomas de angioedema, como

- hinchazón de la cara, lengua o faringe
- dificultad en tragar
- urticaria y dificultad en la respiración

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes:

-pérdida del apetito (anorexia),
 -valores disminuidos o aumentados de la glucosa en la sangre (anormalidades glucémicas),
 -valores sanguíneos bajos de potasio (hipopotasemia),

hca.

-valores sanguíneos anormales de sodio.

Frecuentes:

-pérdida excesiva de agua (deshidratación)

Poco frecuentes:

-acidificación de la sangre (acidosis metabólica)

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes:

-Depresión,
-insomnio

Poco frecuentes:

-nerviosismo

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes:

-debilidad o entumecimiento debidos a lesión nerviosa (neuropatía periférica sensorial),
-alteraciones sensoriales,
-trastornos del gusto (disgeusia),
-dolor de cabeza

Frecuentes:

-mareos,
-inflamación de los nervios acompañada de dolor, alteraciones sensoriales, actividad reducida de los nervios (neuritis motora), inflamación de la membrana cerebral (meningitis)
-sensaciones subjetivas de dificultad en tragar (disfagia) o en la respiración (disnea)/sensación de sofocos sin ninguna evidencia objetiva de o alteración respiratoria (decoloración de la piel o de la membrana mucosa no azulada (cianosis) o falta de oxígeno (hipoxia)) o cierre espasmódico de la laringe (laringoespasma) o contracción espasmódica de los músculos bronquiales (broncoespasmo) (sin silbidos o jadeos) (síndrome agudo de disestesia faringolaríngea),
-inflamación de los nervios acompañada de dolor,
-alteraciones sensoriales,
-actividad reducida de los nervios (neuritis motora),
-rigidez del cuello, intolerancia/aversión a la luz brillante y dolor de cabeza (meningitis)

Poco frecuentes:

-espasmo de las mandíbulas,
-espasmos musculares,
-contracciones musculares - involuntarias,
-tironeos musculares,
-contracciones musculares irregulares – involuntarias (mioclonus),
-alteración en la coordinación,
-forma de andar anormal,
-trastornos del equilibrio,
-opresión en la garganta o pecho,
-trastornos oculares como la caída del párpado superior (ptosis), visión doble (diplopía),
-pérdida de la voz (afonía), deterioro de la voz (disfonía), aspereza de la voz (ronquera), sensación anormal en la lengua, trastornos del habla (disartría), dolor facial, dolor en los ojos

Trastornos oculares:

Frecuentes:

-conjuntivitis,



-problemas visuales

Raros:

- pérdida temporal en la agudeza visual,
- alteración del campo visual,
- inflamación del nervio óptico (neuritis óptica)

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuentes:

- deterioro de la audición (ototoxicidad)

Raros:

- sordera

Trastornos vasculares:

Muy frecuentes:

- sangrado de la nariz

Frecuentes:

- sangrado (hemorragia),
- rubor repentino de la piel,
- inflamación de una vena con formación de un coágulo sanguíneo, generalmente notado como una sensación dolorosa, un bulto más bien duro con enrojecimiento de la piel que lo cubre (tromboflebitis profunda),
- bloqueo de un vaso sanguíneo en el pulmón (embolismo pulmonar),

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy frecuentes:

- dificultad de respirar (disnea),
- tos

Frecuentes:

- hipo

Raros:

- enfermedad de los espacios en los pulmones (enfermedad intersticial pulmonar),
- proliferación del tejido conectivo en los pulmones (fibrosis pulmonar)
- síntomas inexplicados respiratorios, dificultades en la respiración, cicatrización de los pulmones que causa la dificultad de respirar.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes:

- náusea (sensación de mareo),
- vómitos (mareo),
- diarrea,
- estomatitis/mucositis (labios hinchados o úlceras en la boca),
- dolor abdominal,
- estreñimiento.

Frecuentes:

- digestión alterada con los síntomas,
- una sensación de llenado en la parte superior del abdomen,
- dolor en la región gástrica,
- eructos,



- náuseas,
- vómitos
- regurgitación ácida (dispepsia),
- reflujo que afecta al estómago y esófago (reflujo gastroesofágico)
- hemorragia en la defecación (rectal)

Poco frecuentes:

- obstrucción en el intestino (ileo),
- bloqueo del intestino (obstrucción intestinal)

Raros:

- inflamación del intestino grueso (colitis incluyendo diarrea por *Clostridium difficile*)

Trastornos hepato-biliares:

Muy raros:

- función hepática anormal (aumento de los enzimas hepáticos) o aumento de la presión en la vena porta (en el hígado).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy frecuentes:

- trastornos de la piel,
- pérdida de cabello

Frecuentes:

- piel escamosa (descamación de la piel, p.ej. síndrome de manos y pies),
- enrojecimiento de la piel (exantema eritematoso),
- exantema,
- aumento de la sudoración (hiperhidrosis),
- trastornos de las uñas

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Muy frecuentes:

- dolor de espalda

Frecuentes:

- dolor en las articulaciones (artralgia),
- dolor en los huesos

Trastornos renales y urinarios:

Frecuentes:

- sangre en la orina (hematuria),
- dificultades o dolor al orinar (disuria),
- frecuencia anormal en la micción (frecuencia de micción alterada)

Muy raros:

- cambios en la función renal

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes:

- fatiga,
- fiebre,
- debilidad (astenia),
- dolor,
- reacción en el lugar de la inyección

102

**Exploraciones complementarias:**Muy frecuentes:

- aumento de las enzimas hepáticas,
- aumento de la fosfatasa alcalina en sangre,
- aumento de la bilirrubina en sangre,
- aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre,
- aumento de peso (tratamiento adyuvante)

Frecuentes:

- aumento de la creatinina sérica,
- disminución de peso (tratamiento metastático) (propagación))

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

5. CONSERVACIÓN DE OXALIPLATINO

Conservar a temperatura ambiente menor de 25 °C.

No use Oxaliplatino después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el cartonaje. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 49.453

Fecha de la última revisión: Julio 2014

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

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

24811



**PROYECTO DE ETIQUETA
OLIPTINO
OXALIPLATINO 100 mg**

OLIPTINO

OXALIPLATINO 100 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de oxaliplatino 100 mg contiene:

Oxaliplatino 100 mg

Excipientes: lactosa monohidratada

Conservación: A temperatura ambiente menor de 25 °C.

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

Certificado N°: 49.453

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

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes

Lote:

Venc:

MOA

**PROYECTO DE ETIQUETA
OLIPTINO
OXALIPLATINO 50 mg**

2 4 8 1^o



OLIPTINO
OXALIPLATINO 50 mg
Polvo liofilizado para solución inyectable
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN
Cada frasco ampolla de oxaliplatino 50 mg contiene:
Oxaliplatino 50 mg
Excipientes: lactosa monohidratada

Conservación: A temperatura ambiente menor de 25 °C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 49.453

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

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes

Lote:
Venc:

1002