



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

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

DISPOSICIÓN N°

4547

BUENOS AIRES, 02 AGO 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006138-12-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS FILAXIS S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DABENZOL / OXALIPLATINO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE 50 mg - 100 mg, aprobada por Certificado N° 47.220.

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.

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.

MGA
9



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

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

DISPOSICIÓN N° 4541

Que a fojas 135 obra el Informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada DABENZOL / OXALIPLATINO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE 50 mg - 100 mg, aprobada por Certificado N° 47.220 y Disposición N° 3848/98, propiedad de la firma LABORATORIOS FILAXIS S.A., cuyos textos constan de fojas 99 a 131.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3848/98 los prospectos autorizados por las fojas 99 a 109 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

17



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

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

DISPOSICIÓN N° 45491

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.220 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 prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-006138-12-2

DISPOSICION N°


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

js

45491

9

MSA



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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....**4541**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 47.220 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS FILAXIS S.A., del producto Inscrito en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 3848/98.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-011726-97-4.-

S.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 3848/98.-	Prospectos de fs. 99 a 131, corresponde desglosar de fs. 99 a 109.-

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 FILAXIS S.A., Titular del Certificado de Autorización

Marta



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

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

Nº 47.220 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **02 AGO 2012**, del mes
de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-006138-12-2

DISPOSICIÓN Nº

js

4547

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

ETA



4547

PROYECTO DE PROSPECTO

**DABENZOL®
OXALIPLATINO
Polvo liofilizado inyectable**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA
INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA

Cada frasco ampolla de DABENZOL® polvo liofilizado de:

	50 mg	100 mg
Contiene:		
Oxaliplatino	50 mg	100 mg
Lactosa monohidratada	450 mg	900 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

INDICACIONES

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

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

- ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El oxaliplatino es un fármaco antineoplásico perteneciente a una clase nueva 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. El oxaliplatino es un enantiómero único, el cis-[oxalato (trans-1-1,2-DACH) platino].

El oxaliplatino muestra un amplio espectro de actividad citotóxica *in vitro* y de actividad antitumoral *in vivo* en una variedad de sistemas de modelos tumorales, incluyendo modelos de cáncer colorrectal en humanos. El oxaliplatino ha demostrado también actividad *in vitro* e *in vivo* en varios modelos resistentes al cisplatino.

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

Los estudios acerca del mecanismo de acción del oxaliplatino, aún cuando éste no se ha elucidado completamente, muestran que los derivados hidratados resultantes de la biotransformación del oxaliplatino Interaccionan con el ADN formando puentes intra e intercatenarios que provocan una interrupción de la síntesis de ADN, derivando en su actividad citotóxica y antitumoral.

- FARMACOCINÉTICA

Los parámetros farmacocinéticos de los compuestos individuales activos no se han determinado. Los parámetros farmacocinéticos del ultrafiltrado de platino representando una mezcla de todos los componentes 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 para 1 a 5 ciclos y oxaliplatino 85 mg/m² cada dos semanas durante 1 a 3 ciclos, son los siguientes:

Resumen de estimación de los parámetros farmacocinéticos del platino en ultrafiltrado tras dosis múltiples de oxaliplatino a 85 mg/m² cada dos semanas o a 130 mg/m² cada tres semanas

MCA

MARÍA PAULA BEZZI
Aboogada Legal

Dra. Liliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Flaxia S.A.

4541



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

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

Los valores medios de AUC, V_{ss}, Cl y Cl₀₋₄₈ se calcularon en el ciclo 1.

Los valores de C_{end}, C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss}, y Cl se determinaron mediante análisis no compartimental.

T_{1/2 α}, T_{1/2 β} y T_{1/2 γ} se determinaron mediante análisis compartimental (ciclos 1-3 combinados).

Al final de la perfusión de 2 horas, el 15% del platino administrado está presente en la circulación sistémica, el 85% restante se distribuye rápidamente en los tejidos o se elimina por la orina. La fijación irreversible a los hematíes y al plasma, da lugar a semividas en estas matrices próximas al recambio natural de los hematíes y de la albúmina sérica. No se ha observado acumulación en el ultrafiltrado plasmático siguiendo la pauta de 85 mg/m² cada dos semanas o 130 mg/m² cada 3 semanas y el estado de equilibrio se alcanzó en el ciclo 1 de esta matriz. La variabilidad inter e intraindividual en la exposición al platino es generalmente baja.

In vitro, los metabolitos resultan de una degradación no enzimática y no existe evidencia de ninguna biotransformación del DACH mediada por el citocromo P450.

El oxaliplatino sufre un amplio metabolismo en pacientes y no se ha detectado fármaco inalterado en el ultrafiltrado plasmático al final de la perfusión de 2 horas. La biotransformación de varios productos citotóxicos incluyendo las especies del monoclora, dicloro y diacuo-DACH-platino han sido identificados en la circulación sistémica junto con un número de conjugados inactivos en momentos posteriores.

El platino es excretado predominantemente por vía urinaria, con un aclaramiento principalmente en las primeras 48 horas posteriores a su administración.

En el día 5, aproximadamente el 54% de la dosis total se recupera en la orina y menos del 3% en las heces.

Se ha observado un descenso significativo en el aclaramiento en pacientes con insuficiencia renal. El aclaramiento renal del ultrafiltrado del plasma se redujo en pacientes con insuficiencia renal leve en un 30%, en un 65% en insuficiencia renal moderada y en un 84% en insuficiencia renal severa.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

UNICAMENTE PARA USO EN ADULTOS.

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

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.

Instrucciones de uso:

-DABENZOL® polvo liofilizado 50 mg y 100 mg debe ser reconstituido (1) y luego diluido (2) antes de usar.

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal

Dra. Lilliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Flaxis S.A.

4541



(1) Reconstitución de la solución: los disolventes que pueden utilizarse para reconstituir la solución son agua para inyectable o solución de glucosa al 5%.

DABENZOL® 50 mg: Agregar 10 ml de solvente para obtener una concentración de oxaliplatino de 5,0 mg/ml.

DABENZOL® 100 mg: Agregar 20 ml de solvente para obtener una concentración de oxaliplatino de 5,0 mg/ml.

Desde el punto de vista microbiológico y químico, la solución reconstituida debe ser diluida inmediatamente.

(2) Dilución antes de la perfusión:

Retirar la cantidad necesaria de solución reconstituida del frasco ampolla o los frascos ampollas y diluir con 250 a 500 ml de una solución de glucosa al 5% para administrar una concentración de oxaliplatino entre 0,2 mg/ml y 0,7 mg/ml.

La estabilidad física y química de esta solución es de 24 hs a 2-8°C. Desde el punto de vista microbiológico, la perfusión preparada debe ser utilizada inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación previa a su utilización son responsabilidad del usuario.

Modo de administración:

El oxaliplatino se administra por perfusión intravenosa.

No es necesario hidratación previa o sobrehidratación posterior a la administración.

El oxaliplatino, diluido en 250-500 ml de solución de glucosa al 5% para administrar una concentración entre 0,2 mg/ml y 0,7 mg/ml, se perfundirá por vía venosa central o periférica, durante 2-6 horas. La perfusión de oxaliplatino debe preceder siempre a la de 5-fluorouracilo.

En caso de extravasación, Interrumpir la administración inmediatamente.

Precauciones especiales para la administración:

- No utilizar dispositivos de inyección que contenga aluminio.
- No administrar sin diluir.
- No reconstituir o diluir para perfusión con soluciones de cloruro sódico o soluciones que contengan cloruros.
- No mezclar otros medicamentos en la misma bolsa de perfusión ni administrar simultáneamente en la misma vía de perfusión con otros medicamentos (en particular 5-fluorouracilo, productos con ácido folínico conteniendo trometamol como excipiente y sales de trometamol de otros medicamentos. Los medicamentos alcalinos o soluciones afectaran negativamente la estabilidad de oxaliplatino.
- El oxaliplatino puede ser administrado concomitantemente con una perfusión de ácido folínico utilizando una vía en "Y" colocada inmediatamente antes del punto de inyección. Estos dos medicamentos no se deben combinar en la misma bolsa de perfusión. El ácido folínico no debe contener trometamol como excipiente y debe ser diluido utilizando soluciones de perfusión isotónicas tales como solución de glucosa al 5% y nunca en soluciones alcalinas o soluciones de cloruro sódico o soluciones conteniendo cloruro.
- El oxaliplatino siempre debe ser administrado antes de las fluoropirimidinas (5-fluorouracilo). Después de la administración con oxaliplatino, lavar la vía solo con los disolventes recomendados y entonces administrar 5-fluorouracilo.
- Para más información sobre la combinación de medicamentos con oxaliplatino, ver la correspondiente ficha técnica.
- Inspeccionar visualmente la solución para perfusión antes de su uso. Solo utilizar soluciones sin partículas.
- El medicamento es para un solo uso. Cualquier solución no utilizada debe desecharse.
- Los procedimientos de manipulación y descarte deberán ser respetados para el oxaliplatino como para todos los objetos que entren en contacto con el mismo. Estos procedimientos deberán adecuarse a las recomendaciones en vigencia para el tratamiento de residuos citotóxicos.

MGA
MARTA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Flixle S.A.

Dra. Liliya Alarsia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Flixle S.A.

14541

CONTRAINDICACIONES

Dabenzol[®] está contraindicado en:

- Pacientes que tienen antecedentes de hipersensibilidad conocida al oxaliplatino.
- Mujeres en periodo de lactancia.
- Pacientes con mielosupresión previa al inicio del primer ciclo, evidenciada por recuento de neutrófilos $< 2 \times 10^9 /L$ y/o recuento plaquetario $< 100 \times 10^9/L$.
- Pacientes con neuropatía sensitiva periférica con deterioro funcional previa al primer ciclo.
- Pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min).

ADVERTENCIAS

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

Insuficiencia renal

Debido a la información limitada sobre seguridad en pacientes con una moderada insuficiencia renal, la administración debe considerarse solamente después de la evaluación riesgo/beneficio para el paciente. En esta situación, la función renal debe ser monitorizada estrechamente y la dosis ajustada en función de la toxicidad.

Reacciones de hipersensibilidad

Los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a compuestos de platino serán objeto de una particular vigilancia clínica. En caso de aparición de manifestaciones de tipo anafiláctico, se interrumpirá inmediatamente la perfusión y se iniciará un tratamiento sintomático apropiado. La readministración de oxaliplatino está contraindicada en estos pacientes.

En caso de producirse una extravasación, debe interrumpirse inmediatamente la perfusión e iniciar un tratamiento sintomático local.

Síntomas neurológicos

La toxicidad neurológica del oxaliplatino deberá ser objeto de una vigilancia particular, especialmente en caso de administración conjunta con medicamentos que posean toxicidad neurológica. Deberá practicarse un examen neurológico antes de cada administración y luego de la misma, en forma periódica.

En los pacientes que desarrollen disestesias laringofaríngeas agudas durante o en las horas siguientes a una perfusión de 2 horas de duración, la siguiente administración de oxaliplatino deberá tener una duración de 6 horas.

Neuropatía periférica

En caso de aparición de síntomas neurológicos (parestesias, disestesias), el ajuste de la dosis de oxaliplatino recomendado se deberá realizar en función de la duración y severidad de dichos síntomas:

- Si los síntomas duran más de siete días y son molestos, la dosis siguiente de oxaliplatino se reducirá de 85 a 65 mg/m² (posología para metástasis) o a 75 mg/m² (posología para adyuvancia).
- Si la parestesia sin deterioro funcional persiste hasta el siguiente ciclo, la dosis de oxaliplatino se reducirá de 85 a 65 mg/m² (posología para metástasis) o a 75 mg/m² (posología para adyuvancia).
- 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.

MSA
MARIA PAULA BEZZI

Dra. Lilitana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorio de Estudios

Los pacientes deben estar informados de la posibilidad de síntomas persistentes de neuropatía sensitiva periférica después de finalizar el tratamiento. Las parestesias moderadas de tipo localizado o las parestesias que interfieran con actividades funcionales pueden continuar hasta 3 años después de la finalización del tratamiento en adyuvancia.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

Se han notificado casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR también conocida como SEPR, síndrome de encefalopatía posterior reversible) en pacientes que recibieron oxaliplatino en regímenes de quimioterapia combinada. El SLPR es una afección neurológica rara, reversible, que progresa rápidamente y que puede presentar crisis convulsivas, hipertensión, cefalea, confusión, ceguera y otros trastornos neurológicos y visuales. El diagnóstico del SLPR se basa en la confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferentemente por resonancia magnética.

Náuseas, vómitos, diarrea, deshidratación y cambios hematológicos

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

La presencia de diarrea/vómitos severos puede provocar deshidratación, íleo paralítico, obstrucción intestinal, hipokalemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal, particularmente cuando el oxaliplatino se combina con 5-fluorouracilo.

Si aparece toxicidad hematológica (neutrófilos $<1,5 \times 10^9/L$ o plaquetas $<50 \times 10^9/L$), la administración del siguiente ciclo de tratamiento se pospondrá hasta el retorno a valores hematológicos aceptables. Debe realizarse un hemograma con recuento leucocitario diferencial antes de iniciar el tratamiento con oxaliplatino 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/5-fluorouracilo, de manera que puedan contactar urgentemente con su médico para un tratamiento adecuado.

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

Cuando el 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 recomendadas para este producto.

Si aparece diarrea de grado 4, neutropenia de grado 3-4 (neutrófilos $<1,0 \times 10^9/L$) o trombocitopenia de grado 3-4 (plaquetas $<50 \times 10^9/L$), la dosis de oxaliplatino se reducirá de 85 a 65 mg/m^2 (tratamiento del cáncer metastásico) o a 75 mg/m^2 (tratamiento en adyuvancia) además de la reducción necesaria de la dosis de 5-fluorouracilo.

Sintomatología pulmonar

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

Sintomatología hepática

MKA

MARIA PAULA BEZZI
Abogada Legal

[Firma]
Dra. Elhara Alasia de Torres
Directora Técnica S
Laboratorios Filaxis S.A.

4 5 4 7



En caso de resultados anómalos de las pruebas de función hepática o hipertensión portal, que no sean consecuencia de metástasis hepáticas, debe considerarse la aparición, en casos muy raros, de alteraciones vasculares hepáticas inducidas por este medicamento.

En los estudios preclínicos se observaron efectos genotóxicos. Por lo tanto, se recomienda a los pacientes masculinos tratados con oxaliplatino que no sean padres durante el tratamiento ni hasta 6 meses después del mismo y que se les aconseje sobre la conservación del esperma previo al tratamiento, ya que oxaliplatino podría ejercer un efecto antifertilidad que podría ser irreversible. Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento con oxaliplatino y deben utilizar un método anticonceptivo eficaz.

PRECAUCIONES

Interacciones con otras drogas

En aquellos pacientes que recibieron una dosis única de 85 mg/m² 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 unión a las proteínas plasmáticas del oxaliplatino con los siguientes fármacos: eritromicina, salicilatos, granisetron, paclitaxel y valproato de sodio.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

En pruebas efectuadas en modelos de mamíferos, el oxaliplatino fue mutagénico y clastogénico. En ratas produjo toxicidad embriofetal. Aunque no se han realizado estudios carcinogénicos, se considera al oxaliplatino como un probable carcinógeno.

Embarazo

Hasta la fecha, no existe información disponible sobre la seguridad del empleo de oxaliplatino en mujeres embarazadas. En estudios en animales, se observó toxicidad reproductiva. Consecuentemente no se recomienda su empleo durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando medidas anticonceptivas.

El uso de oxaliplatino únicamente debe considerarse después de haber advertido al paciente del riesgo para el feto y con el consentimiento del paciente.

Deben adoptarse medidas anticonceptivas apropiadas durante y tras el cese del tratamiento durante 4 meses en las mujeres y 6 meses en los hombres.

Lactancia

No se ha estudiado el posible paso a la leche materna. El oxaliplatino está contraindicado en las mujeres en periodo de lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

No se han realizado estudios sobre si el oxaliplatino afecta la capacidad para conducir y usar maquinarias. No obstante, el tratamiento con oxaliplatino resulta en un incremento del riesgo de vértigo, náuseas y vómitos, y otros síntomas neurológicos que pueden afectar la marcha y el equilibrio pudiendo tener una influencia leve o moderada en la capacidad para conducir o utilizar maquinarias.

Las alteraciones visuales, en particular la pérdida de la visión transitoria, puede afectar la capacidad para conducir o utilizar maquinarias.

Empleo en pediatría

Hasta el momento no se dispone de datos sobre el empleo de oxaliplatino en niños.

Empleo en ancianos

No se observó ningún incremento en la toxicidad grave cuando oxaliplatino fue utilizado como agente único o en combinación con 5-fluorouracilo en pacientes mayores de 65 años. Por lo tanto, no se requiere ningún ajuste de dosis en pacientes ancianos.

Empleo en insuficiencia hepática

Según un estudio en fase I que incluye pacientes con distintos niveles de insuficiencia hepática, la frecuencia y la gravedad de las alteraciones hepato-biliares parecen estar relacionadas con la enfermedad progresiva y con los ensayos

128A
MBA

4549



de función hepática alterada realizados al inicio del tratamiento. No se hizo ningún ajuste de dosis específico en pacientes con pruebas de función hepática alteradas durante el desarrollo clínico.

Empleo en insuficiencia renal

El oxaliplatino no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min).

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, el tratamiento debe iniciarse a la dosis normalmente recomendada (85 mg/m²). La función renal debe ser monitorizada estrechamente y la dosis ajustada en función de la toxicidad.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes del oxaliplatino en asociación con 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF) son de carácter gastrointestinal (diarrea, náuseas, vómitos y mucositis), hematológico (neutropenia, trombocitopenia) y neurológico (neuropatía periférica sensitiva, aguda y por dosis acumuladas). En general, estas reacciones adversas fueron más frecuentes y severas en la asociación de oxaliplatino y 5-FU/AF que en el caso del 5-FU/AF solo.

Las frecuencias reportadas en la tabla siguiente han sido extraídas de estudios clínicos realizados en el tratamiento del cáncer metastásico y en adyuvancia (que han incluido a 416 y a 1108 pacientes respectivamente en los grupos de tratamiento con oxaliplatino + 5 FU/AF) y de los datos post-comercialización.

Las frecuencias de esta tabla se definen mediante la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raro ($< 1/10.000$), no conocido (no se pueden estimar con los datos disponibles).

Clasificación MedDRA órganosistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Infecciones e infestaciones*	- Infección	- Rinitis - Infección del trato respiratorio superior - Sepsis neutropénica		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	- Anemia - Neutropenia - Trombocitopenia - Leucopenia - Linfopenia	- Neutropenia febril		- Trombocitopenia autoinmune - Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico*	- Alergia/ reacciones alérgicas+			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	- Anorexia - Hiperglucemia - Hipokalemia - Anormalidades de la natremia	- Deshidratación	- Acidosis metabólica	
Trastornos psiquiátricos		- Depresión - Insomnio	- Nerviosismo	
Trastornos del sistema nervioso*	- Neuropatía sensitiva periférica - Alteraciones sensoriales - Disgeusia - Cefalea	- Mareos - Neuritis motora - Meningismo		- Disartria - Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

MCA

MARIA PAULA REZZI

Dra. Eliana Alessia de Torres
Directora Técnica
Laboratorio Elvira

4547



Trastornos oculares		- Conjuntivitis - Alteraciones visuales		- Agudeza visual temporalmente reducida - Alteraciones del campo visual - Neuritis óptica - Pérdida transitoria de la visión
Trastornos del oído y del laberinto			- Ototoxicidad	- Sordera
Trastornos vasculares		- Epistaxis - Hemorragia - Sofocos - Trombosis venosa Profunda - Hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	- Disnea - Tos	- Hipo - Embolismo pulmonar		- Enfermedad pulmonar intersticial, a veces fatal - Fibrosis pulmonar**
Trastornos gastrointestinales*	- Náuseas - Diarrea - Vómitos - Estomatitis/mucositis - Dolor abdominal - Estreñimiento	- Dispepsia - Reflujo gastroesofágico - Hemorragia rectal - Hemorragia gastrointestinal	- Íleo - Obstrucción intestinal	- Colitis incluyendo diarrea por <i>Clostridium Difficile</i> - Pancreatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	- Alteraciones cutáneas - Alopecia	- Exfoliación cutánea (E): síndrome mano-pie - Rash eritematoso - Rash - Hiperhidrosis - Alteraciones de las uñas		
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos	- Dolor de espalda	- Artralgia - Dolor óseo		
Trastornos renales y urinarios		- Hematuria - Disuria - Frecuencia anormal de nicturia		
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	- Fatiga - Fiebre++ - Astenia - Dolor - Reacción en el sitio de inyección+++	- Dolor de pecho		
Exploraciones complementarias	- Aumento de enzimas hepáticas - Aumento de fosfatasa alcalina en sangre - Aumento de	- Aumento de creatinina en sangre - Disminución de peso (tratamiento)		

MCA

MCA

Dra. Liliana Alicia de Torres
Directora Clínica

CALLE CALA DE 2721

4544

	bilirrubina en sangre - Aumento de lactato deshidrogenasa en sangre - Aumento de peso (tratamiento en adyuvancia)	en metástasis)		
--	---	----------------	--	--

* Ver sección detallada más adelante
 ** Ver advertencias

+ Alergias/reacciones alérgicas frecuentes como rash cutáneo (sobre todo urticaria), conjuntivitis, rinitis. Reacciones anafilácticas frecuentes como broncospasmo, sensación de dolor en el pecho, angioedema, hipotensión y shock anafiláctico.
 ++ Fiebre muy frecuente, rigor (temblores), ya sea de origen infeccioso (acompañada o no de neutropenia febril) o posiblemente de origen inmunitario.
 +++ Se han descrito reacciones en el sitio de inyección incluyendo dolor local, enrojecimiento, hinchazón y trombosis. La extravasación también puede provocar dolor e inflamación local que pueden ser graves y ocasionar complicaciones incluyendo necrosis, sobre todo cuando el oxaliplatino es perfundido a través de una vena periférica.

Toxicidad hematológica
Incidencia por paciente (%), por grado

Oxaliplatino y 5-FU/AF 85 mg/m ² Cada 2 semanas	Tratamiento del cáncer metastásico			Tratamiento adyuvante		
	Todos los grados	Gr. 3	Gr. 4	Todos los grados	Gr. 3	Gr. 4
Anemia	82,2	3	<1	75,6	0,7	0,1
Neutropenia	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Trombocitopenia	71,6	4	<1	77,4	1,5	0,2
Neutropenia febril	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0
Sepsis neutropénica	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Post-comercialización, frecuencia desconocida: síndrome urémico hemolítico.

Toxicidad digestiva
Incidencia por paciente (%), por grado

Oxaliplatino y 5-FU/AF 85 mg/m ² Cada 2 semanas	Tratamiento del cáncer metastásico			Tratamiento adyuvante		
	Todos los grados	Gr. 3	Gr. 4	Todos los grados	Gr. 3	Gr. 4
Náuseas	69,9	8	<1	73,7	4,8	0,3
Diarrea	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Vómitos	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mucositis/Estomatitis	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Se recomienda profilaxis y/o tratamiento con antieméticos potentes.
 La presencia de diarrea/vómitos severos puede provocar deshidratación, íleo paralítico, obstrucción intestinal, hipokalemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal, particularmente cuando el oxaliplatino se combina con 5-fluorouracilo.

Toxicidad neurológica

MGA

MARIA PAULA BEZZI

Dra. Lilliana Alassia de Torres
 Directora Técnica
 Laboratorios Filaxis S.A.

Es una toxicidad dosis limitante. Ésta se manifiesta como neuropatía sensitiva periférica caracterizada por disestesias y/o parestesias de las extremidades con o sin temblores, a menudo exacerbadas por el frío. Estos síntomas aparecen en el 95% de los pacientes tratados. La duración de los síntomas, los cuales generalmente remiten entre los ciclos de tratamiento, aumenta con el número de ciclos de tratamiento.

La aparición de dolores y/o trastornos funcionales conllevan, según la duración de los síntomas, a un ajuste de dosis, o incluso a la suspensión del tratamiento.

Dichos trastornos funcionales incluyen la dificultad de ejecución de movimientos delicados y es posiblemente consecuencia de las alteraciones sensoriales. El riesgo de aparición de síntomas persistentes para una dosis acumulativa de 850 mg/m² (10 ciclos), es aproximadamente del 10% y del 20% para una dosis acumulativa de 1020 mg/m² (12 ciclos).

En la mayoría de los casos, los signos y síntomas neurológicos mejoran o se recuperan totalmente al suspender el tratamiento. En su empleo como tratamiento adyuvante en el cáncer de colon, 6 meses después de la suspensión 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 parestesias localizadas persistentes de intensidad moderada (2,3%) o bien parestesias que pueden interferir con las actividades funcionales (0,5%).

Se han reportado manifestaciones neurosensoriales agudas. Las mismas comienzan tras varias horas de la administración y a menudo ocurren tras exposición al frío. Éstas normalmente pueden manifestarse como parestesia transitoria, disestesia e hipoestesia. Un cuadro agudo de disestesia faringolaríngea se registró en el 1-2% de los pacientes, y se caracterizó por sensaciones subjetivas de disfagia o disnea/sensación de sofoco, sin ninguna evidencia objetiva de distrés respiratorio (sin cianosis o hipoxia), o de laringoespasma o broncoespasma (sin estridor o sibilancia). Aunque se han administrado antihistamínicos y broncodilatadores en estas situaciones, la sintomatología es rápidamente reversible incluso en ausencia de tratamiento. La prolongación de la perfusión ayuda a disminuir la incidencia de dicho síndrome. Ocasionalmente otros síntomas que se han observado incluyen espasmos mandibulares, espasmos musculares, contracciones musculares-involuntarias, tirones musculares, mioclonos, coordinación anormal, alteración de la marcha, ataxia, alteraciones del equilibrio, opresión en la garganta o pecho, presión, malestar, dolor. Además, puede estar asociado una disfunción del nervio craneal y pueden ocurrir eventos aislados tales como ptosis, diplopía, afonía/disfonía, ronquera, a veces descrita como parálisis de las cuerdas vocales, sensación anormal en la lengua o disartria, descrita a veces como afasia, neuralgia del trigémino/dolor facial/dolor ocular, descenso de la agudeza visual, trastorno del campo visual.

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

Post-comercialización, frecuencia desconocida: convulsiones.

Trastornos del sistema inmunológico Incidencia por paciente (%) y por grado

Oxaliplatino y 5-FU/AF 85 mg/m ²	Tratamiento del cáncer metastásico			Tratamiento adyuvante		
	Todos los grados	Gr. 3	Gr. 4	Todos los grados	Gr. 3	Gr. 4
Cada 2 semanas						
Reacciones alérgicas / Alergia	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

MCA

4547



Trastornos hepatobiliares

Muy raros (<1/10.000):

Síndrome de obstrucción sinusoidal hepático, también conocido como enfermedad hepática venooclusiva o manifestaciones patológicas relacionadas con trastornos hepáticos, incluyendo peliosis hepática, hiperplasia regenerativa nodular, fibrosis perisinusoidal. Las manifestaciones clínicas pueden originar hipertensión portal y/o elevación de transaminasas.

Trastornos renales y urinarios

Muy raros (<1/10.000)

Nefropatía túbulo-intersticial aguda resultando en insuficiencia renal aguda.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

PRESENTACIÓN

DABENZOL[®] polvo liofilizado 50 mg x 1 frasco ampolla.

DABENZOL[®] polvo liofilizado 100 mg x 1 frasco ampolla.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 15 y 25 °C y protegido de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.220

Laboratorios Filaxis S.A.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica:

Liliana Alassia de Torres, Farmacéutica y Dra. en Química.

Fecha de última revisión:

157A

MARIA PAULA BEZZI

Dra. Liliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.