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

DISPOSICIÓN Nº 0121

BUENOS AIRES, 05 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-017205-09-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MR PHARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPOSICIÓN Nº 0121

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial OXALIPLATINO MR PHARMA y nombre/s genérico/s OXALIPLATINO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por MR PHARMA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

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

DISPOSICIÓN Nº 0121

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-017205-09-1

DISPOSICIÓN Nº: 0121

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

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 0121

Nombre comercial: OXALIPLATINO MR PHARMA

Nombre/s genérico/s: OXALIPLATINO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VILLEGAS 1320/1510, SAN JUSTO, LA MATANZA, PROV. DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: OXALIPLATINO MR PHARMA.

Clasificación ATC: L01XA03.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL CANCER COLORECTAL METASTASICO CON POSTERIORIDAD AL TRATAMIENTO PREVIO CON FLUOROPIRIMIDINAS EN MONOQUIMIOTERAPIA O QUIMIOTERAPIA ASOCIADA. TRATAMIENTO ADYUVANTE; USADO EN COMBINACION CON 5-FU/LV (5 -

FLUOROURACILO/ LEUCOVORINA) EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES DE CON CANCER COLORECTAL QUE HAN TENIDO UNA RESECCION COMPLETA DEL TUMOR PRIMARIO.

Concentración/es: 50 MG de OXALIPLATINO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: OXALIPLATINO 50 MG.

Excipientes: MANITOL 200 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAVENOSA/PERFUSION

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO AMBAR TIPO I CON TAPON DE CAUCHO BROMOBUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO

Presentación: POR 1, 5, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLAS. SIENDO LAS DOS ÚLTIMAS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: POR 1, 5, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLAS. SIENDO LAS DOS ÚLTIMAS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ. CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL; hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE (2).

Nombre Comercial: OXALIPLATINO MR PHARMA.

Clasificación ATC: L01XA03.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL CANCER COLORECTAL METASTASICO CON POSTERIORIDAD AL TRATAMIENTO PREVIO CON FLUOROPIRIMIDINAS EN MONOQUIMIOTERAPIA O QUIMIOTERAPIA ASOCIADA. TRATAMIENTO ADYUVANTE; USADO EN COMBINACION CON 5-FU/LV (5 - FLUOROURACILO/ LEUCOVORINA) EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES DE CON CANCER COLORECTAL QUE HAN TENIDO UNA RESECCION COMPLETA DEL TUMOR PRIMARIO.

Concentración/es: 100 MG de OXALIPLATINO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s: OXALIPLATINO 100 MG.

Excipientes: MANITOL 400 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: INTRAVENOSA/PERFUSION

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO AMBAR TIPO I CON TAPON DE CAUCHO BROMOBUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO

Presentación: POR 1, 5, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLAS. SIENDO LAS DOS ÚLTIMAS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: POR 1, 5, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLAS. SIENDO LAS DOS ÚLTIMAS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ. CONSERVAR EN SU ENVASE

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

0121

ORIGINAL; hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 0121

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

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 0121

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

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-017205-09-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 0121, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por MR PHARMA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: OXALIPLATINO MR PHARMA

Nombre/s genérico/s: OXALIPLATINO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VILLEGAS 1320/1510, SAN JUSTO, LA MATANZA, PROV. DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

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

Nombre Comercial: OXALIPLATINO MR PHARMA.

Clasificación ATC: L01XA03.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL CANCER COLORECTAL METASTASICO CON POSTERIORIDAD AL TRATAMIENTO PREVIO CON FLUOROPIRIMIDINAS EN MONOQUIMIOTERAPIA O QUIMIOTERAPIA ASOCIADA. TRATAMIENTO ADYUVANTE; USADO EN COMBINACION CON 5-FU/LV (5 - FLUOROURACILO/ LEUCOVORINA) EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES DE CON CANCER COLORECTAL QUE HAN TENIDO UNA RESECCION COMPLETA DEL TUMOR PRIMARIO.

Concentración/es: 50 MG de OXALIPLATINO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: OXALIPLATINO 50 MG.

Excipientes: MANITOL 200 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAVENOSA/PERFUSION

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO AMBAR TIPO I CON TAPON DE CAUCHO BROMOBUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO

Presentación: POR 1, 5, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLAS. SIENDO LAS DOS ÚLTIMAS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: POR 1, 5, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLAS. SIENDO LAS DOS ÚLTIMAS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ. CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL; hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE (2).

Nombre Comercial: OXALIPLATINO MR PHARMA.

Clasificación ATC: L01XA03.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL CANCER COLORECTAL METASTASICO CON POSTERIORIDAD AL TRATAMIENTO PREVIO CON FLUOROPIRIMIDINAS EN MONOQUIMIOTERAPIA O QUIMIOTERAPIA ASOCIADA. TRATAMIENTO ADYUVANTE; USADO EN COMBINACION CON 5-FU/LV (5 - FLUOROURACILO/ LEUCOVORINA) EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES DE CON CANCER COLORECTAL QUE HAN TENIDO UNA RESECCION COMPLETA DEL TUMOR PRIMARIO.

Concentración/es: 100 MG de OXALIPLATINO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s: OXALIPLATINO 100 MG.

Excipientes: MANITOL 400 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: INTRAVENOSA/PERFUSION

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO AMBAR TIPO I CON TAPON DE CAUCHO BROMOBUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO

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

Presentación: POR 1, 5, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLAS. SIENDO LAS DOS ÚLTIMAS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: POR 1, 5, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLAS. SIENDO LAS DOS ÚLTIMAS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ. CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL; hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a MR PHARMA S.A. el Certificado Nº 55996, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 05 ENE 2011 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 0121

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

ANMAT FOLIO Nº 158 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

OXALIPLATINO MR PHARMA

OXALIPLATINO 50 mg – 100 mg

Inyectable liofilizado

Venta bajo receta archivada **Industria Argentina**

El Oxaliplatino debe ser administrado únicamente por un médico oncólogo.

Se han reportado reacciones anafilácticas que pueden ocurrir luego de unos minutos de administrado el Oxaliplatino (ver advertencias y reacciones adversas)

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla de OXALIPLATINO MR PHARMA de 50 mg contiene:

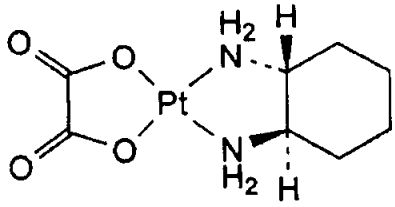
Oxaliplatino	50 mg
Manitol	200 mg

Cada frasco ampolla de OXALIPLATINO MR PHARMA de 100 mg contiene:

Oxaliplatino	100 mg
Manitol	400 mg

Nombre químico: Cis [(1R,2R) -1,2-ciclohexanodiamino-N,N´] [oxalato(2)-O,O´] platino.

Fórmula estructural:



Fórmula molecular: $C_8 H_{14} N_2 0_4 Pt$

Peso molecular: 397,33

Quiralidad: activo

ANMAT FOLIO 47 MESA DE ENTRADAS

ACCION TERAPEUTICA: antineoplásico.

INDICACIONES:

- Tratamiento del cáncer colorectal metastásico con posterioridad al tratamiento previo con fluoropirimidinas en monoquimioterapia o quimioterapia asociada.
- Tratamiento adyuvante, usado en combinación con 5-FU/LV (5-fluorouracilo/leucovorina), en el tratamiento de pacientes con cáncer de colorrectal que han tenido una resección completa del tumor primario.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:

Mecanismo de acción: el oxaliplatino pertenece a una nueva clase de platinos, en los cuales el átomo central de platino está rodeado de un grupo oxalato y un 1,2-diaminociclohexano en posición trans. El oxaliplatino es un estereoisómero.

El oxaliplatino sufre conversiones no enzimáticas, originando derivados activos a través del desplazamiento del grupo oxalato. Estas especies reactivas formadas se unen covalentemente a las macromoléculas.

El oxaliplatino actúa sobre el ADN produciendo enlaces alquilo que llevan a la formación de puentes intercatenarios e intracatenarios e inhiben la síntesis y la replicación posterior del ADN.

La cinética del enlace del oxaliplatino sobre el ADN es rápida y se produce como máximo en 15 minutos, mientras que la del cisplatino es bifásica con una fase tardía de 4 a 8 horas. En el hombre su presencia en los leucocitos se ha demostrado 1 hora después del tratamiento. La síntesis por replicación y separación posterior del ADN queda así inhibida, de la misma manera que secundariamente, la síntesis del ARN y de las proteínas celulares.

El oxaliplatino presenta actividad antitumoral sobre ciertas líneas celulares resistentes al cisplatino.

Propiedades farmacocinéticas:

Los derivados reactivos del oxaliplatino están presentes como una fracción de platino libre en el plasma ultrafiltrado.

M.R. PHARMA S.A.

Los parámetros farmacocinéticos obtenidos después de la perfusión de 2 horas a una dosis de 85 mg/ m^2, expresado como platino ultrafiltrable fue Cmax 0,814 µl y un volumen de distribución de 440 l.

Distribución y unión a proteínas: Al final de una perfusión de 2 horas, aproximadamente el 15 % del oxaliplatino administrado está presente en la circulación sistémica. El 85 % remanente es rápidamente distribuído en los tejidos y eliminado por orina.

La unión a proteínas plasmáticas (albúmina y gama globulinas) es irreversible y mayor al 90 %. El platino también se une irreversiblemente y se acumula en eritrocitos, donde aparentemente no posee una actividad relevante.

Metabolismo: el oxaliplatino sufre una rápida y extensa biotransformación no enzimática. Más de 17 derivados conteniendo platino han sido detectados en plasma, incluyendo algunas especies citotóxicas y derivados conjugados no tóxicos.

No hay evidencia que el citocromo P450 medie en el metabolismo.

Eliminación: La eliminación es bifásica con una vida media de 40 horas. Un máximo del 50 % de la dosis administrada se elimina por la orina en 48 horas (el 55 % de la dosis se elimina alrededor de los 6 días).

La excreción fecal es muy pobre (5 % de la dosis después de los 11 días).

En caso de insuficiencia renal sólo el clearance del platino ultrafiltrado se presenta disminuído, sin aumentar por lo tanto la toxicidad del producto ni requerir una adaptación posológica.

La eliminación del platino retenido en los eritrocitos es muy lenta. Al día 22, el platino globular alcanza el 50% del índice del pico plasmático, mientras que la mayor parte del platino plasmático se ha eliminado totalmente. Durante el curso de los ciclos sucesivos, no existe aumento significativo de los índices de platino plasmático total y ultracentrifugable; por el contrario, se observa una acumulación evidente y precoz del platino globular.

ADVERTENCIAS

El oxaliplatino debe ser administrado por un médico con experiencia en la utilización de quimioterapia antineoplásica.

ANMAT FOLIO Nº 461 MESA DE ENTRADAS

Luego de la administración de oxaliplatino se han reportado reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas. (Ver Reacciones Adversas). Estas reacciones ocurren dentro de los minutos posteriores de la administración de la droga y deben ser tratados con la terapia de soporte adecuada (epinefrina, corticoides y antihistamínicos)

La tolerancia neurológica del oxaliplatino debe ser objeto de una supervisión especial, particularmente en caso de su aplicación junto con medicamentos que presenten una toxicidad neurológica potencial.

La toxicidad digestiva del oxaliplatino, del tipo náuseas y vómitos, justifica un tratamiento antiemético profiláctico y/o curativo.

En caso de toxicidad hematológica (leucocitos <2.000/mm^3 o plaquetas<50.000 mm^3), postergar la administración del ciclo siguiente hasta haber alcanzado la recuperación.

PRECAUCIONES A CONSIDERAR

Embarazo: Categoría D

El oxaliplatino está contraindicado durante el embarazo. No se dispone de información sobre la seguridad del empleo del oxaliplatino en la mujer embarazada.

Al igual que otros agentes citotóxicos, el oxaliplatino es susceptible de ser tóxico para el feto. Se han realizado estudios en animales administrando 1 mg/kg/día de Oxaliplatino a ratas (menos de un décimo de la dosis recomendada para adultos basada en la superficie corporal). Se observó mortalidad fetal, disminución del peso y retardo en la osificación.

Si esta droga es usada durante el embarazo o si el embarazo se produce mientras la mujer está recibiendo esta droga, debe ser advertida del posible daño al feto.

Lactancia: No se ha estudiado el pasaje del oxaliplatino a la leche materna.

El oxaliplatino está contraindicado durante el período de lactancia.

Uso Pediátrico: la seguridad y eficacia de Oxaliplatino en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Uso Geriátrico: no se ha observado un efecto significativo de la edad en el clearance del platino.

La incidencia de los efectos adversos es similar a la de los pacientes jóvenes.

MR PHARMA

ANMAT FOLIO 462 MESA DE ENTRADAS

Pacientes con daño renal: la seguridad y eficacia de la combinación de Oxaliplatino y 5-fluorouracilo en pacientes con falla renal no ha sido evaluada. Esta combinación debería ser administrada con precaución en este grupo de pacientes ya que la principal vía de eliminación del platino es la renal.

Toxicidad Pulmonar: El oxaliplatino ha sido asociado con fibrosis pulmonar (<1% de los pacientes estudiados) que puede ser fatal.

En caso de síntomas respiratorios como tos no productiva, disnea, infiltrados pulmonares radiológicos o crepitaciones el tratamiento con Oxaliplatino debe ser discontinuado hasta que posteriores investigaciones excluyan enfermedad pulmonar intersticial o fibrosis pulmonar.

Pruebas de laboratorio:

Tanto la enfermedad como el tratamiento pueden disminuir la cantidad de células sanguíneas.

Análisis sanguíneo estándar, incluyendo (ALT, AST, bilirrubina y creatinina) son recomendables antes del inicio de cada ciclo de Oxaliplatino.

Carcinogénesis, mutagénesis, daño de fertilidad:

No se han realizado estudios a largo término en animales para evaluar el potencial carcinogénico.

El Oxaliplatino no fue mutagénico en el Test de Ames pero sí lo fue en células de mamíferos (in Vitro).

El Oxaliplatino fue clastogénico tanto in vivo como in Vitro.

En estudios de fertilidad en ratas, una dosis de 2 mg/kg/día (menos de 1/7 de la dosis recomendada para humanos) no fue afectada la tasa de embarazo, pero causó aumento de las resorciones tempranas, disminución de nacimientos de fetos vivos y retardo en el crecimiento.

Daño testicular, caracterizado por degeneración, hipoplasia y atrofia fue observado en perros en los que se le administró 0,75 mg/kg/día de oxaliplatino cada 5 días durante 28 días (tres ciclos).

ANMAT FOLIO Nº 463 MESA DE ENTRADAS

Sistema nervioso periférico: Se han verificado síntomas a nivel del sistema nervioso periférico (espasmo laringo-faríngeo y calambres), en particular al ingerir bebidas frías luego de su administración. Habitualmente estos síntomas remiten sin dejar secuelas. En consecuencia, informar al médico cualquier sensación anormal de hormigueo o dolores en los dedos de los pies o garganta. (Ver Reacciones adversas)

Precauciones para su empleo:

- El oxaliplatino no debe ser manipulado por embarazadas.
- Para prevenir náuseas y vómitos se podrá prescribir un tratamiento antiemético asociado.
- Antes de iniciar el tratamiento, así como previamente a cada nuevo curso terapéutico, se deberá realizar un estudio hematológico. Asimismo se deberá efectuar un exámen neurológico antes de iniciar el tratamiento, el que deberá ser repetido periódicamente.

Interacciones medicamentosas:

Debido a las incompatibilidades con el cloruro de sodio y las drogas alcalinas (en especial el 5-fluorouracilo), el oxaliplatino no debe ser mezclado o administrado por la misma vía intravenosa (Ver incompatibilidades).

In vitro no se observó ningún desplazamiento importante en la fijación proteica del oxaliplatino con los siguientes productos: eritromicina, salicilatos, granisetrón, paclitaxel y valproato de sodio.

In vitro tanto en animales como en el hombre, se observó una sinergia cuando el oxaliplatino fue combinado con el 5-fluorouracilo.

Incompatibilidades:

No debe administrarse junto con:

- medicamentos o medios alcalinos, ya que en este caso el oxaliplatino se degrada (especialmente: solución básica de 5-fluorouracilo, trometamol).
- Cloruros como cloruro de sodio en todas las concentraciones.
- Agentes alcalinos con trometamol.
- Materiales de inyección intravenosa que contengan aluminio.

MR. PHARMA S.A.

ANMAT FOLIO Nº 464 MESA DE ENTRADAS

CONTRAINDICACIONES:

Alergia conocida a los derivados del platino.

Embarazo.

Lactancia.

EFECTOS ADVERSOS:

Las reacciones adversas más comunes son neuropatías periféricas sensoriales, fatiga, neutropenia, emésis y diarrea.

Sistema hematopoyético:

El oxaliplatino tiene escasa toxicidad hematotólogica.

En monoquimioterapia, la administración del oxaliplatino puede llevar a los siguientes efectos indeseables: anemia, leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, algunas veces de grado 3 ó 4 (severidad del grado 4, neutrófilos <500/ mm^3 , plaquetas <25.000/ mm^3 , hemoglobina <6,5 g/ 100 ml).

En asociación con el 5-fluorouracilo la toxicidad hematológica está aumentada y se manifiesta por la neutropenia y trombocitopenia.

Sistema digestivo:

En la monoquimioterapia el oxaliplatino produce náuseas, vómitos, diarreas y mucositis. Estos síntomas a veces son severos.

En caso de asociación con el 5-fluorouracilo, la frecuencia de estos efectos adversos se incrementa.

Se aconseja un tratamiento antiemético adecuado.

Sistema nervioso:

En oportunidades se observan neuropatías periféricas sensitivas, caracterizadas por parestesias de las extremidades. Pueden estar acompañadas de calambres, disestesias de la región perioral y de las vías aerodigestivas superiores, que pueden llegar hasta simular un cuadro clínico de espasmo de laringe sin sustrato anatómico, espontáneamente reversible sin secuelas.

ANMAT FOLIO 465 MESA DE ENTRADAS

También se han reportado casos de espasmos en la mandíbula, sensación anormal en la lengua, disartria, dolor ocular, sensación de opresión en el pecho y déficit de la propiocepción.

Estas manifestaciones son provocadas y hasta agravadas por el frío. Las parestesias son en general regresivas entre los ciclos de tratamiento, pero pueden convertirse en permanentes y llevar a molestias funcionales luego de una dosis acumulada generalmente superior a 800 mg/ m^2 (6 ciclos).

La neurotoxicidad disminuye o desaparece en la mayoría de los pacientes en los meses siguientes a la suspensión del tratamiento.

La aparición de parestesias espontáneamente reversibles no requiere una adaptación de la dosis en caso de administración posterior de oxaliplatino.

Se aconseja adaptar la dosis de oxaliplatino administrada en función de la duración y de la severidad de los síntomas neurológicos observados. En caso de parestesias persistentes entre dos ciclos y/o de un inicio de trastorno funcional, se recomienda una reducción del 25% de la dosis de oxaliplatino (o sea 100 mg/m^2). Si a pesar de la adaptación de la dosis, la sintomatología no sufriese cambios o se agravase, se aconseja interrumpir la aplicación de oxaliplatino. La reinstauración del tratamiento con oxaliplatino a dosis completa o en dosis reducida después de la regresión total o parcial de la sintomatología, es posible y se deja a criterio del médico.

Dermatológicos: el oxaliplatino no incrementa la incidencia de alopecia comparado con 5-fluorouracilo sólo (aproximadamente 2%). No se ha reportado alopecia completa.

Pulmonar: El oxaliplatino ha sido asociado con fibrosis pulmonar (Ver Precauciones)

Sitio de la inyección: En ocasiones se han reportado enrojecimiento, hinchazón y dolor en el sitio de la inyección.

La extravasación puede ocasionar dolor local e inflamación que puede derivar en complicaciones como la necrosis.

INFORMACION GENERAL DE LA DOSIS

Importante:

ANMAT FOLIO 466 MESA DE ENTRADAS

-No administrar directamente por vía intravenosa.

-No mezclar con ningún otro medicamento.

-Toda solución reconstituída que presente signos de precipitación debe ser descartada.

Consideraciones de seguridad para la manipulación de esta droga.

Hay evidencia limitada pero creciente que el personal involucrado en la preparación y administración de antineoplásicos parenterales puede estar expuesto a cierto riesgo debido a la potencial mutagenicidad, teratogenicidad y/o carcinogenicidad de estos agentes, aunque el riesgo actual es desconocido. Los lineamientos de la USP recomiendan el manejo cuidadoso en la preparación, y disposición de agentes antineoplásicos. Las precauciones que se sugieren incluyen:

* Uso de un gabinete de contención biológica durante la reconstitución y dilución de los medicamentos parenterales y el uso de guantes y máscaras quirúrgicas descartables.

* Uso de una técnica apropiada para prevenir la contaminación del medicamento, área de trabajo, y operador durante la transferencia entre contenedores (incluyendo el entrenamiento adecuado del personal en esta técnica).

* Si la solución de oxaliplatino toma contacto con la piel, lavar la misma inmediatamente utilizando agua y jabón. Si toma contacto con alguna mucosa, lavar utilizando abundante agua.

* Disposición cuidadosa y apropiada de agujas, jeringas, recipientes, ampollas, y medicamentos en desuso.

Un número de centros médicos ha desarrollado una guía detallada para la manipulación de los agentes antineoplásicos.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

- En monoquimioterapia o en combinación (fluorouracilo-leucovorina), la dosis recomendada es de 130 mg/m^2, repetida cada 3 semanas, en ausencia de fenómenos significativos de toxicidad importante. El oxaliplatino se administra generalmente en perfusión corta de 2 a 6 horas, diluído en una solución de glucosa al 5% con un volumen variable de 250 a 500 ml.

- Otro esquema de dosificación es 85 mg/m^2 administrado por perfusión intravenosa de 2 a 6 horas, diluído en una solución de glucosa al 5%. Esta dosis puede ser repetida en intervalos de 2 semanas si la toxicidad lo permite.
En el tratamiento adyuvante, el oxaliplatino es administrado en 12 ciclos.

En todos los casos, la posología puede ser modificada en función de la tolerancia, particularmente neurológica.

Reconstitución del liofilizado:
La reconstitución o la disolución final nunca deben realizarse con solución de cloruro de sodio u otra solución conteniendo cloruros. No deberá administrarse con sets de infusión que contengan aluminio (ver Incompatibilidades)
Los solventes utilizables para reconstituir la solución son *agua para inyección* o una *solución de glucosa al 5%.*

OXALIPLATINO MR PHARMA 50 mg: Agregar 10 a 20 ml de solvente para obtener una concentración de oxaliplatino de 2,5 a 5,0 mg/ ml.
OXALIPLATINO MR PHARMA 100 mg: Agregar 20 a 40 ml de solvente para obtener una concentración de oxaliplatino de 2,5 a 5,0 mg/ ml.

No administrar la solución reconstituida sin realizar una dilución posterior.

Dilución final (antes de la perfusión):
La solución reconstituída se diluye con 250 ml a 500 ml de solución de glucosa al 5% y se administra en perfusión por vía intravenosa. Los procedimientos de manipulación y de descarte de los materiales apropiados 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.

ESTABILIDAD: La solución reconstituida en el frasco-ampolla original puede ser conservada durante 24 horas a una temperatura entre 2° C - 8° C.

ANMAT FOLIO 468 MESA DE ENTRADAS

Luego de la dilución final (en 250-500 ml de solución glucosa 5%), puede ser conservada durante 6 horas a temperatura ambiente (20°C - 25°C) ó hasta 24 horas bajo refrigeración (2°C - 8°C)

SOBREDOSIS:

No existe antídoto conocido. En caso de sobredosis puede esperarse una exacerbación de los efectos adversos.

Debe realizarse un control hematológico así como un tratamiento sintomático de otras manifestaciones tóxicas.

En caso de sobredosis, 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. Garraham: Tel (011) 4941-6191/6012.
Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel. (011) 4801-5555.
Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/ 4658-7777.

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Los pacientes deben ser informados de los efectos adversos esperados, particularmente los efectos tóxicos, tanto de los efectos reversibles agudos como la toxicidad neurosensorial persistente. Los pacientes deben ser informados que dicha toxicidad puede ser precipitada o exacerbada por la exposición al frío. Deben evitar ingerir bebidas frías, el uso de hielo y deben evitar la exposición a bajas temperaturas.

Los pacientes deberían ser adecuadamente informados del riesgo de alteraciones sanguíneas, por lo tanto deben consultar inmediatamente al médico si presentan fiebre, particularmente si está asociado a diarrea.

También deben contactar a su médico ante la persistencia de los siguientes síntomas: vómitos, diarrea, signos de deshidratación, tos o dificultad para respirar y signos de reacciones alérgicas.

PRESENTACIONES:

- **Oxaliplatino MR Pharma 50 mg:** envase conteniendo 1, 5, 50 y 100 frasco-ampollas (los últimos dos envases hospitalarios)

- **Oxaliplatino MR Pharma 100 mg:** envase conteniendo 1, 5, 50 y 100 frasco-ampollas. (los últimos dos envases hospitalarios)

Conservar entre 15 ° y 30 ° C, al abrigo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT) de la Nación.
Certificado N°

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado N°
Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico
M.R Pharma S.A - Estados Unidos 5105, localidad El Triángulo, Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires. Argentina
Fecha de revisión: Agosto 2009

M.R. PHARMA S.A.
Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico
M.R. Pharma S.A.

ANMAT FOLIO Nº 120 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

OXALIPLATINO MR PHARMA

OXALIPLATINO 50 mg

Inyectable liofilizado

Venta bajo receta archivada **Industria Argentina**

Composición:

Cada frasco ampolla contiene:

Oxaliplatino	50 mg
Manitol	200 mg

Posología y forma de administración: ver prospecto adjunto

Vía: IV

Contenido: envase conteniendo 1, 5, 50 ó 100 frasco- ampollas. (los últimos dos envases hospitalarios)

CONSERVAR A TEMPERATURA COMPRENDIDA ENTRE 15°C Y 30°C AL ABRIGO DE LA LUZ.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Vencimiento: **Nº lote:**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado Nº

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico

M.R Pharma S.A - Estados Unidos 5105, localidad El Triángulo, Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires. Argentina

A.N.M.A.T. FOLIO 471 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

OXALIPLATINO MR PHARMA

OXALIPLATINO 100 mg

Inyectable liofilizado

Venta bajo receta archivada **Industria Argentina**

Composición:

Cada frasco ampolla contiene:

Oxaliplatino	100 mg
Manitol	400 mg

Posología y forma de administración: ver prospecto adjunto

Vía: IV

Contenido: envase conteniendo 1, 5, 50 ó100 frasco- ampollas. (los últimos dos envases hospitalarios)

CONSERVAR A TEMPERATURA COMPRENDIDA ENTRE 15°C Y 30°C AL ABRIGO DE LA LUZ.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Vencimiento: **N° lote:**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico

M.R Pharma S.A - Estados Unidos 5105, localidad El Triángulo, Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires. Argentina

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Ariel Di Gregorio

A.N.M.A.T. FOLIO 472 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ETIQUETA

OXALIPLATINO MR PHARMA

OXALIPLATINO 50 mg

Inyectable liofilizado

Venta bajo receta archivada **Industria Argentina**

Cada frasco ampolla contiene:

Oxaliplatino	50 mg
Manitol	200 mg

Posología y forma de administración: ver prospecto adjunto

Vía: IV

CONSERVAR A TEMPERATURA COMPRENDIDA ENTRE 15°C Y 30°C AL ABRIGO DE LA LUZ.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Vencimiento: **N° lote:**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico

M.R Pharma S.A

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

OXALIPLATINO MR PHARMA

OXALIPLATINO 100 mg

Inyectable liofilizado

Venta bajo receta archivada **Industria Argentina**

Cada frasco ampolla contiene:

Oxaliplatino	100 mg
Manitol	400 mg

Posología y forma de administración: ver prospecto adjunto

Vía: IV

CONSERVAR A TEMPERATURA COMPRENDIDA ENTRE 15°C Y 30°C AL ABRIGO DE LA LUZ.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Vencimiento: **N° lote:**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico

M.R Pharma S.A